

AKÚTNE LEUKÉMIE U DETÍ A TRANSPLANTÁCIA PUPOČNÍKOVEJ KRVI

Filip Schmidt, Miroslava Nováková

Akútne leukémie patria medzi najčastejšie diagnostikované malignity u detí, pričom akútna lymfoblastická leukémia (ALL) je na prvom mieste. Ročná miera výskytu ALL je približne 30 prípadov na milión ľudí, s maximom výskytu u 2 až 5-ročných detí. Najnovšie zdokonalenia liečby zvyšujú pravdepodobnosť vyliečenia, zvlášť u tých pacientov, ktorým chýba HLA zhodný darca kostnej drene. Najlepším riešením pre takýchto pacientov je transplantácia krvotvorných kmeňových buniek z pupočníkovej krvi. Miera používania transplantátov pupočníkovej krvi rastie u detí, ako aj u dospelých. Tento článok sumarizuje pokroky v liečbe akútnych leukémii u detí, ktoré podstúpili nepríbuzenskú HLA čiastočne zhodnú transplantáciu pupočníkovej krvi, poukazujúc na výhody použitia tohto cenného biologického materiálu.

Kľúčové slová: krvotvorná kmeňová bunka, pupočníková krv, akútna leukémia, transplantácia, HLA zhoda

Acute leukemia is among most common malignancies diagnosed in children, form which acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common one. The incidence of ALL is about 30 cases per million people per year, peak incidence is in children aged 2-5 years. Recent refinements in therapy may improve cure rates for patients, especially for those who lack HLA matched bone marrow donor. The best solution for such patients is the transplantation of haematopoietic stem cells from umbilical cord blood. The use of cord blood transplants has grown for both children and adults. This article summarizes advances in the treatment of acute leukemia in children who underwent unrelated HLA mismatched transplantation of umbilical cord blood, stressing advantages of the use of this precious biological material.

Key words: hematopoietic stem cell, umbilical cord blood, acute leukemia, transplantation, HLA match

Pediatrics (Bratisl.) 2006; 1 (5): xx-xx

Akútne leukémie predstavujú značne heterogénnu skupinu zhubných chorôb krvotvorby vznikajúcich malignou transformáciou krvotvornej (hematopoetickej) kmeňovej bunky (KKB). Predpokladá sa, že patologický proces začína transformáciou jednej, najvyššou niekoľkých krvotvorných kmeňových buniek. U chorého s leukémiou potom existujú súčasne dve populácie buniek. Jedna vychádzajúca z normálnych KKB a druhá z KKB leukemických. Hlavným defektom patologickej bunkovej populácie je maturačná a diferenciačná porucha, nie rýchla a nadmerná proliferácia, ako sa uvažovalo predtým. Generačný čas leukemickej populácie je v porovnaní s normálnymi KKB dlhší (60 a viac hodín). Čas zdvojenia (doubling time) je tiež relatívne dlhý. Napriek tomu vytláča leukemická populácia v pomerne krátkom čase normálne KKB z diferenciačného a proliferatívneho poolu a normálne KKB sú leukemic-kou populáciou úplne vytlačené. To vysvetľuje postupný úbytok všetkých normálnych elementov v periférnej krvi a vznik trombocytopenie a anémie. Príčina akútnej leukémie je neznáma. V etiológii majú pravdepodobne význam faktory vonkajšieho prostredia, ako ionizujúce žiarenie, vírusy (HTLV-1 vyvolávajúci leukémiu u dospelých, EBV a endemický Burkittov lymfóm, nazofaryngeálny karcinóm a veľkobunkový lymfóm u imunosuprimovaných, nepriama úloha HIV pri lymfómoch, Kaposiho sarkóme). Nápadne vyšší výskyt leukémii je tiež u pacientov s rôznymi kongenitálnymi abnormalitami (Downov syndróm, Klinefelterov, Fanconiho, Wiskott-Aldrich). Podľa toho, či leukemická transformácia postihuje bunky myeloidného alebo lymfatického radu, delíme akútne leukémie do dvoch základných skupín, myeloblastické (AML) a lymfoblastické (ALL). KKB pre myeloidný rad sa môže diferencovať rôznym smerom a v konečnom štádiu dať vznik erytrocytom, granulocytom, monocytom a trombocytom. Z KKB lymfatického radu vznikajú postupnou diferenciáciou v týmuse, uzlinách a slezine T a B lymfocyty. To vysvetľuje značnú fenotypovú pestrosť akútnych leukémii^(1,2).

Diagnostika a liečba

Rozdiely v diferenciačných procesoch oboch radov a v biologických vlastnostiach lymfoidných a myeloidných bunkových populácií sú príčinou určitých rozdielov i medzi oboma základnými typmi akútnych leukémii, ktoré sa odrážajú i v rôznej odpovedi na terapiu. Rozlíšenie myeloblastickej a lymfoblastickej leukémie má teda značný praktický význam pre voľbu terapie. Určiť spoľahlivo typ leukémie na základe morfológie pri bežnom farbení je takmer nemožné. Používajú sa cytochemické metódy. Ďalšou cennou pomôckou na rozlíšenie typov leukémii sú monoklonálne protilátky, určujúce špecifické antigény exprimované lymfoidnými alebo myeloidnými bunkami. Vyšetruje sa tiež prítomnosť niektorých enzýmov v leukocytoch (TdT- terminálna deoxynukleotidyltransferáza, ADA- adenosindeamináza). Používa sa FAB klasifikácia (francúzsko-americko-britská). U ALL sa dáva prednosť imunofenotypovej klasifikácii.

Existujú tiež nediferencované leukémie a tzv. hybridné (bifenotypové) leukémie so znakmi oboch línií, ktoré treba liečiť ako myeloidné leukémie.

Súčasná stratégia liečby je založená na úvodnej, tzv. indukčnej liečbe a na liečbe postremisnej. Indukčná liečba má za cieľ navodiť kompletnú remisiu a liečba postremisná, postindukčná má zabrániť relapsu. Cieľom modernej liečby je použitie takej schémy, ktorá s prijateľnou toxicitou zaručí okrem zničenia nádoru tiež rýchlu obnovu funkcie kostnej drene^(1,2).

Porovnanie výsledkov nepríbuzenských transplantácií kostnej drene a pupočníkovej krvi u detí s akútnymi leukémiami

Alogénne transplantácie krvotvorných kmeňových buniek hrajú nezastupiteľnú úlohu pri liečbe pacientov s vysokorizikovými akútnymi leukémiami⁽³⁾. Avšak 70% detí, ktoré by mohli mať osov z tejto liečby, nemá HLA identického súrodeneckého darcu. Preto sa terapeutické snahy obrátili k používaniu aj iného zdroja KKB, akým je pupočníková krv (PK). U detí s akútnymi leukémiami má použitie PK potenciálne výhody v porovnaní s kmeňovými bunkami krvotvorby z kostnej drene a to najmä vďaka rýchlejšej dostupnosti PK a menej prísny požiadav-

kám na HLA zhodu medzi darcom a príjemcom, kvôli nižšiemu riziku akútnej a chronickej GVHD. Ba čo viac, štúdie ukázali, že nepríbuzenská HLA čiastočne zhodná transplantácia PK u detí s akútными leukémiami má výsledky porovnateľné s inými zdrojmi KKB⁽⁴⁾. O'Brien et al.⁽⁵⁾ retrospektívne spracovali výsledky nepríbuzenských transplantácií kostnej drene a pupečníkovej krvi u pediatrických pacientov s akútными leukémiami. Táto analýza zahŕňala pomerne veľký počet detí s akútnou leukémiou vo veku do šestnásť rokov v čase transplantácie, ktoré dostali alogénny transplantát z kostnej drene (492 detí) alebo PK (508 detí). Zo zistených výsledkov vyplynulo, že deti, ktoré dostali zhodnú PK, mali napriek nižšej miere prihojenia len takmer polovičné riziko zlyhania liečby a celkovú mortalitu ako tie, ktoré dostali zhodnú kostnú dreň. Deti, ktoré dostali PK s vysokou dávkou buniek a tá nebola zhodná s príjemcom v jednom HLA lokuse, mali podobné riziko ako tie, ktoré dostali zhodnú kostnú dreň. Naopak, signifikantne vyššie skoré zlyhanie liečby a mortalita v porovnaní s príjemcami zhodnej kostnej drene boli u detí, ktoré dostali štepy s nízkym počtom buniek a ktoré sa nezhodovali v jednom antigéne a u všetkých pacientov, ktorí dostali štepy z PK nezhodné v dvoch antigénoch. Medzi deťmi prežívajúcimi 3 mesiace boli následné riziká porovnateľné s deťmi, ktoré dostali zhodnú kostnú dreň. Štúdia potvrdila skutočnosť, že pupečníková krv je bezpečným zdrojom KKB pre detských pacientov, ktorým chýba zhodný súrodenecký darca. Miera prežitia je podobná ako pri použití nepríbuzenskej kostnej drene, avšak miera zlyhania prihojenia je vyššia a rýchlosť obnovenia tvorby neutrofilov je menej optimálna s použitím buniek PK, ale tieto negatíva sa dajú minimalizovať výberom vhodnejších šteпов PK s vyšším počtom buniek. Na prekonanie súčasných obmedzení sa skúma niekoľko inovatívnych stratégií ako zvýšiť dávku transplantovaných buniek. Medzi tieto postupy patrí premostenie času potrebného na prihojenie buď pomocou prídavnej populácie alogénnych buniek, pomocou využitia krvotvorby hostiteľa, zvýšením počtu buniek, ktoré sa usídli v kostnej dreni príjemcu, alebo pomocou ex-vivo namnoženia buniek⁽⁵⁾.

Transplantácie pupečníkovej krvi alebo kostnej drene od nepríbuzenských darcov u dospelých s akútnou leukémiou

V súčasnosti je pupečníková krv sľubnou možnosťou aj pre dospelých pacientov, ktorým chýba HLA-zhodný darca kostnej drene⁽⁶⁾. Výsledky transplantácií z posledných rokov sú u dospelých príjemcov PK podobné ako u detských príjemcov a pravdepodobne sú odrazom krvotvorných a lymfocytových zložiek pupečníkovej krvi. Limitujúcim faktorom bol nízký počet KKB v jednotke pupečníkovej krvi. Pre tieto dôvody sa až donedávna PK netransplantovala u mnohých dospelých, avšak registre pupečníkovej krvi prišli s novou politikou ohľadom selekcie jednotiek PK s vysokým počtom jadrových a CD34+ buniek⁽⁷⁾.

Záver

Pupečníková krv sa objavila ako odpoveď na naliehavú potrebu ďalšieho zdroja krvotvorných kmeňových buniek pre transplantácie. Všetky dostupné údaje naznačujú, že nepríbuzenská transplantácia buniek PK by sa mala považovať za prijateľnú možnosť u detí i dospelých s hematologickými a nehematologickými malignitami, pre ktorých nie je k dispozícii nepríbuzenská HLA zhodná kostná dreň. Kratší čas potrebný na získanie transplantátu a väčšia šanca nájsť vhodný štep sú evidentné výhody použitia nepríbuzenskej transplantácie PK v porovnaní s nepríbuzenskou kostnou dreňou. Táto skutočnosť je dôležitá hlavne pre pacientov, ktorí súrne potrebujú transplantáciu. Súčasný prístup k výskumu a narastajúca skúsenosť transplantačných centier s použitím PK prispievajú k zlepšeniu výsledkov pri poskytovaní úspešnej liečby väčšiemu počtu pacientov, ktorí potrebujú alogénnu transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek^(8,9).

Zhodnotenie použitia pupečníkovej krvi na transplantácie Americkej hematologickej spoločnosti⁽⁹⁾

V decembri roku 2005 sa konala 47. konferencia Americkej hematologickej spoločnosti v Atlante, kde sa hodnotili klady a zápory transplantácie KKB pupečníkovej krvi pri liečbe akútных leukémií a iných ochorení. Štúdie prezentované na tejto konferencii poukázali na to, že nepríbuzenská transplantácia PK je efektívnou alternatívou pre pacientov, ktorí potrebujú rýchlu a neodkladnú liečbu pre záchranu ich životov.

Záver a citácie z konferencie v Atlante ohľadom použitia KKB pupečníkovej krvi:

1. Asi 70 % pacientov je bez príbuzenského darcu kostnej drene (KD) a nájdenie vhodného darcu z registrov nepríbuzenských darcov KD môže trvať od troch do šiestich mesiacov, čo je často príliš neskoro pre vážne chorých pacientov.
2. V súčasnosti existuje 38 verejných registrov s asi 300 000 jednotkami pupečníkovej krvi po celom svete. To ponúka možnosť pomerne rýchlo vyhľadať vhodný štep a uskutočniť transplantáciu.
3. Jednou z výhod transplantácie nepríbuzenskej pupečníkovej krvi je, že sa môže z verejného registra rýchlo objednať a dodať pre transplantáciu.
4. „Je to veľmi dobrá možnosť pre pacientov bez príbuzenského darcu, pretože vo všeobecnosti títo pacienti nemajú inú alternatívu“ (Vanderson Rocha, MD, PhD.).
5. „Použitie nepríbuzenskej pupečníkovej krvi je veľkým pokrokom pri liečbe leukémií u pacientov, ktorí nemajú príbuzenského darcu. Tento zdroj krvotvorných kmeňových buniek je široko dostupný, ľahko sa z neho získavajú vzorky a zdá sa, že je aj menej toxický ako kostná dreň“ (Stephen Emerson, MD).
6. „Výsledky po nepríbuzenskej transplantácii pupečníkovej krvi boli lepšie ako po haplo-transplantácii (haploidentická transplantácia kmeňových buniek z periférnej krvi po odstránení T-buniek) pri akútnej lymfoblastickej leukémii (ALL). Pri akútnej myeloidnej leukémii (AML) boli výsledky medzi týmito dvoma skupinami podobné“ (Vanderson Rocha, MD, PhD.).

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Filip Schmidt
Ústav fyziológie, Lekárska fakulta UK
Sasinkova 4, 813 72 Bratislava
e-mail: fildoschmidt@gmail.com

Literatúra

1. MAYER J., STARÝ J. *Leukemie*. Grada, 2002.
2. KLENER P., et al. *Vnitřní lékařství*, Galen, 2001.
3. HAHN T., WALL D., CAMITTA B., DAVIES S., DILLON H., GAYNON P., LARSON RA., PARSONS S., SEIDENFELD J., WEISDORF D., MCCARTHY PL. Jr. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in children: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*, 11, 2005 Nov; č. 11, s. 823-61.
4. ROCHA V., CORNISH J., SIEVERS EL., FILIPOVICH A., LOCATELLI F., PETERS C., REMBERGER M., MICHEL G., ARCESE W., DALLORSO S., TIEDEMANN K., BUSCA A., CHAN KW., KATO S., ORTEGA J., VOWELS M., ZANDER A., SOUILLET G., OAKILL A., WOOLFREY A., PAY AL., GREEN A., GARNIER F., IONESCU I., WERNET P., SIRCHIA G., RUBINSTEIN P., CHEVRET S., GLUCKMAN E. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood*, 97, 2001, May 15, č. 10, s. 2962-71.
5. O'BRIEN TA., TIEDEMANN K., VOWELS MR. No longer a biological waste product: umbilical cord blood. *Med J Aust*, 184, 2006, Apr 17, č. 8, 407-10.
6. HAHN T., WALL D., CAMITTA B., DAVIES S., DILLON H., GAYNON P., LARSON RA., PARSONS S., SEIDENFELD J., WEISDORF D., MCCARTHY PL. Jr. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*, 12, 2006 Jan, č. 1, s. 1-30.
7. ROCHA V., LABOPIN M., SANZ G., ARCESE W., SCHWERDTFEGER R., BOSI A., JACOBSEN N., RUUTU T., de LIMA M., FINKE J., FRASSONI F., GLUCKMAN E. Acute Leukemia Working Party of European Blood and Marrow Transplant Group; Eurocord-Netcord Registry. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med*, 351, 2004, Nov 25, č. 22, s. 2276-85.
8. ROCHA V., GLUCKMAN E. Eurocord and European Blood and Marrow Transplant Group. Clinical use of umbilical cord blood hematopoietic stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Jan; 12 (Suppl 1), s. 34-41.
9. LITTLE L. Unrelated Cord Blood Transplant Effective in ALL, AML. *Medscape Medical News*, published by Medscape, received 16 December 2005.