

# PRAVDEPODOBNOŠŤ PODSTÚPENIA TRANSPLANTÁCIE KRVOTVORNÝCH KMEŇOVÝCH BUNIEK

Filip Schmidt

*Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (KKB) je život zachraňujúci úkon pre pacientov so zlyhaním kostnej drene, malígnymi ochoreniami krvotvorných buniek, dedičnými i získanými poruchami imunity. V dôsledku nedostatku vhodných HLA-identických darcov kostnej drene stále vzrastá frekvencia použitia kmeňových buniek získaných z pupočníkovej krvi. Tolerancia nezhody v HLA antigénoch je oveľa vyššia v prípade transplantácie buniek pupočníkovej krvi. Pravdepodobnosť podstúpenia transplantácie krvotvorných kmeňových buniek je závislá na veku, pohlaví a rase. Incidencia ochorení liečených transplantáciou KKB rapídne vzrastá po štyridsiatom roku života a je vyššia u mužov ako u žien<sup>(7)</sup>. Nietfeld a spolupracovníci<sup>(7)</sup> odhadli pravdepodobnosť podstúpenia autológnej alebo alogénnej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek počas života v rozmedzí od 1:100 (~ 0,98 %) do 1:400 (~ 0,23 %).*

Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (KKB) získaných z kostnej drene, periférnej krvi alebo pupočníkovej krvi je efektívnu liečebnou terapiou mnohých malígnych aj nemalígnych ochorení. Pupočníková krv sa používa ako alternatívny zdroj kmeňových buniek v terapii genetických, hematologických, metabolických a onkologických ochorení<sup>(3)</sup>, najmä u pacientov, pre ktorých nebol nájdený vhodný darca. Voľba medzi autológnou alebo alogénnou transplantáciou KKB je závislá na type ochorenia a na plánovanej liečebnej stratégii. Alogénna transplantácia je preferovaná, ak je požadovaná imunitná reakcia štetu proti nádorovým bunkám (tzv. GvL efekt), ak je potrebné korigovať dedičné poškodenie kostnej drene, prípadne ak nedošlo k prihojeniu autológneho štetu<sup>(7)</sup>. V týchto prípadoch je potrebné nájsť vhodného darcu, v ideálnom prípade HLA-identického príbuzného, čím sa zvyšuje pravdepodobnosť úspešného prihojenia transplantátu a minimalizuje sa riziko potenciálne smrteľnej reakcie štetu proti hostiteľovi (anglicky graft-versus-host disease).

Pravdepodobnosť nájdenia HLA-identického príbuzného darcu je 25-33%<sup>(5,8)</sup>. Ďalšou alternatívou je nájdenie HLA-identického transplantátu od nepríbuzného darcu alebo transplantátu s minimálnou nezhodou v HLA antigénoch od nepríbuzného darcu. Darcom takýchto buniek môžu byť zdraví dospelí dobrovoľníci (registrovaných je viac ako 10 miliónov darcov), alebo predtým zozbierané a uskladnené kmeňové bunky pupočníkovej krvi dostupné vo verejných registroch. V niektorých centrách sú preferované práve transplantácie krvotvorných kmeňových buniek z pupočníkovej krvi najmä u detí, ktorým nebol nájdený HLA-identický príbuzný<sup>(2)</sup>. Aj napriek existencii týchto alternatívnych zdrojov transplantátov, viac ako tretina pacientov nemá vhodného darcu kmeňových buniek<sup>(7)</sup>.

Bolo dokázané, že pupočníková krv obsahuje dostatočné množstvo krvotvorných kmeňových buniek pre nepríbuzenskú HLA-identickú alebo čiastočne HLA-neidentickú transplantáciu. Jednoročné prežitie po HLA-identickej príbuzenskej transplantácii kmeňových buniek pupočníkovej krvi je 75-90% a u nepríbuzenskej transplantácii 40-80%<sup>(7)</sup>. Hlavnou limitáciou transplantácie kmeňových buniek z pupočníkovej krvi pre dospelého jedinca je nízky počet buniek v odobratej pupočníkovej krvi a z toho vyplývajúce oneskorené prihojenie štetu.

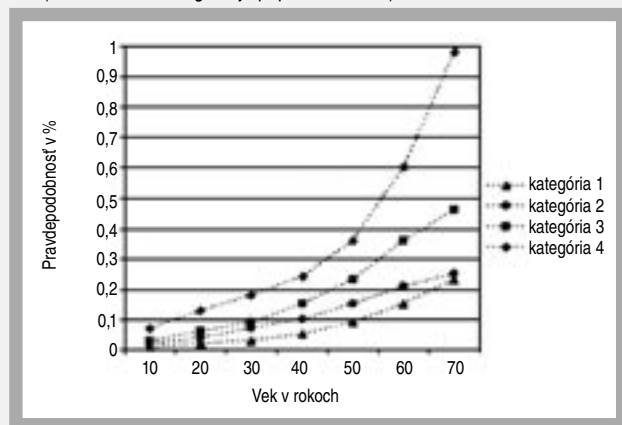
Pravdepodobnosť podstúpenia transplantácie KKB je závislá na veku, pohlaví a rase. Incidencia ochorení liečených transplantáciou KKB rapídne vzrastá po štyridsiatom roku života a je vyššia u mužov v porovnaní so ženami<sup>(7)</sup>. Nietfeld a spolupracovníci<sup>(7)</sup> sa zaoberali odhadom pravdepodobností podstúpenia transplantácie KKB v americkej populácii. Údaje o pacientoch a incidencii ochorení bežne liečených transplantáciou KKB získali autori z databázy Centra pre medzinárodný výskum transplantácií krvi a kostnej drene (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*), z európskeho prieskumu, ktorý každoročne organizuje Európska skupina pre transplantácie krvi a kostnej drene (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) a z amerického Národného onkologického inštitútu (*U.S. National Cancer Institute*). Pacientov (získaných od roku 2001 do roku 2003) rozdelili podľa veku do jednotlivých dekád (s maximálnym vekom sedemdesiat rokov), podľa rasy (belosi, afroameričania, iní), podľa pohlavia a podľa typu ochorenia. Pravdepodobnosť podstúpenia transplantácie KKB rozdelili do štyroch rôznych kategórií:

1. **autológna transplantácia** krvotvorných kmeňových buniek
2. **alogénna transplantácia** krvotvorných kmeňových buniek s dostupnosťou univerzálneho darcu (predpoklad neobmedzenej dostupnosti HLA-identického darcu)
3. **autológna alebo alogénna transplantácia** krvotvorných kmeňových buniek s dostupnosťou univerzálneho darcu (v dôsledku nedostupnosti vhodného alogénneho štetu je transplantovaný autológny štep, aj v prípade ochorení – napr. leukémie, u ktorých je preferovaná alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek)
4. autológna alebo alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek s dostupnosťou univerzálneho darcu a s rozšírenou indikačnou skupinou pre transplantáciu (za predpokladu, že 50% pacientov s malignitou, ktorá je liečiteľná KKB, podstúpi transplantáciu)

V každej kategórii boli štatisticky spracované priemerné ročné incidencie transplantácií KKB v jednotlivých vekových skupinách. Pravdepodobnosť podstúpenia transplantácie KKB bola hodnotená ako kumulatívna incidencia v každej kategórii. Odhad kumulatívnej

incidencie bral do úvahy v každej vekovej skupine riziko smrti v prípade absencie transplantácie KKB, ako aj celkovú pravdepodobnosť existencie jedinca v danom veku. Tieto pravdepodobnosti boli odhadnuté aj v podskupinách rozdelených podľa pohlavia a rasy.

**Graf 1. Pravdepodobnosť podstúpenia transplantácie KKB.** Pravdepodobnosť rapídne vzrastá po štyridsiatom roku života vo všetkých štyroch kategóriách (definícia 1.-4. kategórie je popísaná v texte)<sup>(1)</sup>.



Výsledky Nietfelda a spolupracovníkov<sup>(7)</sup> odhadujú pravdepodobnosť podstúpenia transplantácie KKB počas života v rozmedzí od 1:100 (~0,98%) do 1:400 (~0,23%). Táto pravdepodobnosť je mnohonásobne vyššia v porovnaní s odhadmi v predošlých štúdiách hovoriacich o rozmedzí 1:2700 (~0,037%) až 1:200 000 (~0,0005%)<sup>(1,6)</sup>. Distribúcia transplantácií KKB je rozdielna medzi pohlaviami aj rasami. Častejšie podstupujú transplantáciu KKB muži v porovnaní so ženami a belosi v porovnaní s afroameričanmi. Pravdepodobnosť podstúpenia transplantácie KKB je zvýšená v 5.-7. dekáde života (graf 1) v porovnaní s 1.-3. dekadou u oboch pohlaví a rás. Incidencia ochorení liečených transplantáciou KKB rapídne vzrastá po štyridsiatom roku života. Vyšší počet transplantácií krvotvorných kmeňových buniek u mužov súvisí najmä s rozdielmi medzi pohlaviami, ktoré sú zodpovedné za incidencia určitých ochorení v 5.-7. dekáde života. Ak neexistujú žiadne limitácie v dostupnosti vhodných štepov, počet alogénnych transplantácií (2. kategória) prevyšuje počet autológnych transplantácií (1. kategória).

Dve najčastejšie indikácie na autológnu transplantáciu KKB (kategória 1) u detí sú neuroblastóm a tumory centrálneho nervového systému, zatiaľ čo u dospelých sú to mnohopočetný myelóm a lymfómy. Najčastejšou indikáciou pre alogénnu transplantáciu KKB (2. a 3. kategória) je u detí aj dospelých leukémia. Ak sa indikácie pre transplantáciu KKB rozširujú aj na pacientov s malignitami, ktoré sú potenciálne liečiteľné KKB (kategória 4), najčastejšou indikáciou u detí sú leukémie a u dospelých lymfómy. Ak sa indikácie pre autológnu transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek (1. kategória) nezmenia počas nasledujúcich sedemdesiatich rokov, pravdepodobnosť podstúpenia tohto zákroku je 1:400 (0,25%). Pokrok v transplantačných technológiách však môže rozšíriť indikačné skupiny, no na druhej strane vývoj v oblasti farmaceutického priemyslu môže nahradiť transplantáciu KKB v terapii niektorých ochorení, čo môže vyššie spomenutú pravdepodobnosť podstúpenia autológnej transplantácie KKB zmeniť.

Pravdepodobnosť podstúpenia alogénnej transplantácie KKB je 1:200 (2. a 3. kategória). Táto pravdepodobnosť je do značnej miery špekulatívna, pretože predpokladá dostupnosť univerzálného darcu. V 4. kategórii odhadli Nietfeld a spolupracovníci<sup>(7)</sup> pravdepodobnosť podstúpenia autológnej alebo alogénnej transplantácie KKB na takmer 1:100 (~0,98%), nakoľko predpokladali viaceré zmeny v súčasnej terapeutickú praxi, ktoré by viedli k rozšíreniu použitia KKB aj pre pacientov s malígnymi ochoreniami (transplantovaných by bolo 50% týchto pacientov), ktoré nie sú dnes jednoznačnou indikáciou na transplantáciu KKB. V súčasnosti iba približne 17% pacientov s diagnózou potenciálne liečiteľnou transplantáciou krvotvornými kmeňových buniek, aj transplantáciu podstúpi.

Záverom je možné konštatovať relatívne vysokú pravdepodobnosť (~0,98% až ~0,23%) podstúpenia transplantácie krvotvorných kmeňových buniek v porovnaní s odhadmi v predošlých štúdiách (~0,037% až ~0,0005%)<sup>(1,6)</sup>. Zvýšenie počtu dobrovoľných darcov a odobratých jednotiek pupečníkovkej krvi ako aj invencia nových terapeutických stratégií, ktoré by odstránili problém nezhody v HLA antigénoch darcu a príjemcu, by mohli minimalizovať problém nedostupnosti vhodného darcu. V záujme zvýšenia percenta pacientov podstupujúcich transplantáciu KKB a v zmysle rozšírenia indikačných skupín pre transplantáciu KKB je mimoriadne dôležité plánované rozširovanie darcovských registrov a bánk pupečníkovkej krvi, ako aj ústretovosť zdravotných poisťovní.

#### Adresa pre korešpondenciu:

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

#### Literatúra

- ANNAS G.J. Waste and longing—the legal status of placental blood banking. *N Engl J Med*, 340, 1999, s. 1521-1524.
- BRUNSTEIN C.G., WAGNER J.E. Umbilical cord blood transplantation and banking. *Annu Rev Med*, 57, 2006, s. 403-417.
- CAIRO S.C., KURTZBERG J., LUBIN B.H., SHEARER W.T. Cord Blood Banking for Potential Future Transplantation. *Pediatrics*, 119, 2007, s. 165-170.
- GLUCKMAN E., BROXMEYER H.A., AUERBACH A.D., et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med*, 1989; 321: 1174-1178.

- KARANES C., CONFER D., WALKER T., ASKREN A., KELLER C. Unrelated donor stem cell transplantation: the role of the National Marrow Donor Program. *Oncology*, 17, 2003, s. 1036-1068.
- KLINE R.M. Whose blood is it, anyway? *Sci Am*, 284, 2001, s. 42-49.
- NIETFELD J.J., PASQUINI M.C., LOGAN B.R., VERTER F., HOROWITZ M.M. Lifetime Probabilities of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the U.S. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 14, 2008, s. 316-322.
- WOODS W.G., NEUDORF S., GOLD S., et al. A comparison of allogenic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood*, 97, 2001, s. 56-62.

Redakciu nerecenzovaný text