

Liječenje akutne mijeloične leukemije alogeničnom transplantacijom koristeći smanjen intenzitet kondicioniranja – metoda rezervirana samo za starije osobe?

Treatment of acute myeloid leukemia using reduced intensity conditioning – method reserved for elderly patients only?

Nadira Duraković, Ranka Serventi-Seiwerth, Mirta Mikulić, Zina Perić, Boris Labar*

Zavod za hematologiju,
Klinika za unutarnje bolesti,
KBC Zagreb, Zagreb

Primljeno: 21. 3. 2011.
Prihvaćeno: 10. 5. 2011.

Adresa za dopisivanje:

*Prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med.
Zavod za hematologiju,
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: blabar@inet.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

Sažetak. Cilj: Svrha članka bila je prezentirati dosadašnje rezultate liječenja ovom metodom u našem transplantacijskom centru, kao i proširiti svijest o potencijalnoj velikoj koristi korištenja kondicioniranja smanjenim intenzitetom u terapiji oboljelih od akutne mijeloične leukemije i mijelodisplastičnog sindroma. **Metode:** Od ožujka 2008. do prosinca 2010. transplantirano je ukupno 10 bolesnika, medijan dobi bio je 53,5 godina (35,3 – 58,3). Tri bolesnika prethodno su autologno, a jedan alogeno transplantirani. Svi su bolesnici dobili fludarabin-bazirano kondicioniranje, kombinaciju fludarabin, busulfan. Profilaksa GVHD-a provedena je ciklosporinom, s ili bez mikrofenolet-mofetila, te antitimocitnim globulinom u slučaju transplantacije od nesrodnog davatelja. Svi su bolesnici transplantirani perifernim hematopoetskim matičnim stanicama. **Rezultati:** Kumulativna incidencija akutne bolesti davatelja protiv primatelja (engl. *Graft-versus-Host Disease*; GVHD) bila je 30 % za gradus I – IV, odnosno 20 % za gradus III – IV; za kronični oblik bolesti 10 %. Ukupno preživljenje iznosi 20 %, a preživljenje bez znakova bolesti iznosi 22 %. **Rasprava:** U usporedbi s objavljenim rezultatima, naša skupina bolesnika ima slabije ukupno preživljenje te nešto višu incidenciju GVHD-a. S obzirom na mali broj bolesnika u našoj skupini, direktna usporedba i nije moguća. Iako je ova metoda bila dizajnirana za provođenje u starije populacije bolesnika, u posljednje se vrijeme pokazala adekvatnom i u mlađih bolesnika, no za donošenje konačnog zaključka potrebno je prove- sti randomizirano istraživanje na većem broju bolesnika. **Zaključak:** U našem centru transplantirano je 10 bolesnika oboljelih od akutne mijeloične leukemije, odnosno mijelodisplastičnog sindroma, koristeći kondicioniranje smanjenog intenziteta. Iako su postignuti rezultati slabiji u usporedbi s do sada objavljenima, prava analiza nije moguća na ovako malom broju bolesnika.

Gljučne riječi: akutna mijeloična leukemija, GVHD, kondicioniranje smanjenim intenzitetom

Abstract. Aim: The aim of this article was to present the results achieved using this method in our center, as well as to expand the knowledge of potentially great benefit that reduced conditioning is bringing in the treatment of patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. **Methods:** From March 2008 until December 2010, a total of 10 patients were transplanted, median age was 53.5 years (range 35.3 – 58.3). Four patients were previously transplanted, three received autologous and one patient allogeneic bone marrow transplantation. All patients received conditioning consisting of fludarabine and busulphan. For Graft-versus-Host Disease (GVHD) prophylaxis they received cyclosporine, with or without Mycophenolate mofetil, and in case of unrelated donor ATG was given prior to transplantation. All of the patients received grafts consisting of peripheral hematopoietic stem cells. **Results:** Cumulative incidence of acute GVHD was 30 % for grade I-IV, and 20 % for grade III-IV; for chronic GVHD it was 10 %. Overall survival was 20 %; disease-free survival was 22 %. **Discussion:** Comparing our results with so far published series, our group has notably lower overall survival rate and somewhat higher incidence of GVHD. Considering the small number of patients in our group, direct comparison was not possible. Even though this method was designed for older group of patients, recently published data shows that this method is suitable for younger patients as well, but randomized studies on larger number of patients are still needed. **Conclusion:** Ten patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome were treated in our center using reduced intensity conditioning. Even though achieved results are not as good as those so far reported, a proper analysis is still not possible due to the small number of our patients.

Key words: acute myeloid leukemia, GVHD, reduced intensity conditioning

UVOD

Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica (ASCT) rutinska je metoda liječenja oboljelih od akutne mijeloične leukemije¹. Unatrag 3 do 4 desetljeća ovaj terapijski postupak primjenjuje se ponajprije u oboljelih mlađe životne dobi. Razlog tome je činjenica da je sam postupak transplantacije nosio velik rizik od smrtnosti povezane s transplantacijom (TRM; engl. *transplant related mortality*) u osoba starije životne dobi, odnosno osoba s pridruženim kroničnim bolestima. S obzirom na to da je medijan dobi oboljelih od AML-a iznad 60 godina, postojala je velika skupina oboljelih kojoj ova potencijalno kurativna metoda nije bila dostupna. Usto, AML srednje i starije životne dobi najčešće ima nepovoljne prognoze. U toj su skupini bolesnici s citogenetičkim promjenama nepovoljnog rizika, bolesnici sa znacima mijelodisplazije i sekundarnim akutnim leukemijama u kojih se teže postigne remisija prvim uvodnim ciklusom kemoterapije, te bolesnici s FLT-3 mutacijom^{2,3}. Povoljan terapijski ishod u ove skupine moguće je postići u oko 40 % bolesnika samo ako se liječenje ASCT-om provede dovoljno rano, dok je leukemijska masa mala (u prvoj kompletnoj remisiji AML-a). Tek primjenom pripreme za transplantaciju smanjenog intenziteta, odnosno nemijeloablative pripreme, bilo je moguće provesti liječenje ASCT-om u ove skupine bolesnika, jer je toksičnost pripreme bila znatno manja. Priprema smanjenog intenziteta nema za cilj kao mijeloablativni pristup eradikaciju leukemijskih stanica visokom dozom kemoterapije i/ili ozračenja, već je težište imunosupresivskim pristupom omogućiti prihvaćanje davateljevih imunokompetentnih stanica koje posreduju reakciju transplantiranih stanica na leukemiju (GVL učinak; engl. *Graft-versus-Leukemia*). Time je liječenje ASCT-om postalo dostupno većem broju bolesnika, ponajprije starijoj populaciji, odnosno oboljelima od akutne mijeloične leukemije s pridruženim bolestima. Smanjenjem doze korištene kemoterapije, odnosno zračenja, smanjuje se toksičnost, a zadržava se imunosupresivno djelovanje koje ima za cilj spriječiti odbacivanje transplantata. Također, dokazi za usporedivo preživljenje bez znakova bolesti, odnosno ukupno

preživljenje u bolesnika oboljelih od AML-a visokog rizika u prvoj kompletnoj remisiji, koji su transplantirani od srodnog podudarnog davatelja i onih transplantiranih od podudarnog nesrodnog davatelja (8/8), dodatno su povećali broj bolesnika kojima je ova metoda postala provediv terapijski izbor⁴. Do sada objavljenije studije pokazuju da je transplantacijom smanjenog intenziteta pripreme moguće postići ne samo dobar učinak u starije populacije⁵⁻⁸, već i dugotrajnu remisiju⁹⁻¹¹.

U KBC-u Zagreb metoda alogenične transplantacije koštane srži, odnosno perifernih matičnih stanica, provodi se više od 25 godina, no u posljednje je dvije godine broj transplantacija na godišnjoj razini u porastu, uglavnom na račun provođenja postupka nemijeloablative transplantacije.

Priprema smanjenog intenziteta terapijski je pristup u liječenju akutne mijeloične leukemije (AML) i mijelodisplastičnog sindroma (MDS), koji se primjenjuje u Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb od 2008. godine. Svrha ovog rada prikazati je provedivost liječenja ovom metodom u našim uvjetima.

BOLESNICI I METODE

U razdoblju od ožujka 2008. do prosinca 2010. ASCT-om je transplantirano ukupno 10 bolesnika kondicioniranjem smanjenim intenzitetom, od čega je 6 bolesnika transplantirano u 2010. godini. Detaljni podaci o bolesnicima predstavljeni su u tablici 1. Ukratko, od 10 bolesnika bilo je 7 žena i 3 muškarca, medijan dobi kod transplantacije bio je 53,5 godina (35,3 – 58,3). Četiri bolesnika bilo je u prvoj kompletnoj remisiji, četiri bolesnika u > 1 kompletnoj remisiji, jedan bolesnik koji je bolovao od mijelodisplastičnog sindroma nije bio prethodno liječen, dok je jedan bolesnik bio u aplaziji nakon sekundarnog odbacivanja prethodno transplantirane koštane srži. Tri bolesnika primila su prethodno autolognu transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica, jedan je bolesnik prethodno alogeno transplantiran od nesrodnog davatelja. U kondicioniranju su svi bolesnici dobili fludarabin-bazirano kondicioniranje, najčešće u kombinaciji s busulfanom (7/10). Šest bolesnika

primilo je transplantat od nesrodnog davatelja, četiri od srodnog. Profilaksa GVHD-a provedena je kombinacijom ciklosporina (3 mg/kg uz titraciju doze prema koncentraciji u serumu) i mikrofenolat-mofetila (2x1 g dnevno), dok su bolesnici koji su primili transplantat od nesrodnog davatelja u profilaksi dobili i antitimocitni globulin u dozi od 5 mg/kg. Svi su bolesnici dobili transplantat koji se sastojao od perifernih hematopoetskih matičnih stanica, najmanje 5×10^6 CD34+ stanica/kg tjelesne težine.

U našem centru transplantirali smo 10 bolesnika oboljelih od akutne mijeloične leukemije, odnosno mijelodisplastičnog sindroma, koristeći kondicioniranje smanjenog intenziteta. U našoj skupini bolesnika kumulativna incidencija akutne bolesti davatelja protiv primatelja bila je 30 % za gradus I – IV, odnosno 20 % za gradus III – IV; za kronični oblik bolesti 10 %, dok je ukupno preživljenje iznosilo 20 %, a preživljenje bez znakova bolesti 22 %. U usporedbi s objavljivanim rezultatima naša skupina bolesnika ima slabije ukupno preživljenje, te nešto višu incidenciju GVHD-a.

Izračun preživljenja učinjen je koristeći Kaplan-Meierovu metodu. Za sve statističke izračune korišten je program GraphPad Prism 5.

REZULTATI

Medijan boravka u bolnici nakon transplantacije bio je 22 dana. Svi transplantirani bolesnici, osim jednog, prihvatili su transplantat i oporavili perifernu krvnu sliku, dok je jedan bolesnik (prethodno alogeno transplantiran od drugog davatelja, čiji je transplantat odbacio) umro u aplaziji od infektivnih komplikacija. Kumulativna incidencija akutne bolesti davatelja protiv primatelja (GVHD; engl. *Graft-versus-Host Disease*) bila je 30 % za gradus I – IV, odnosno 20 % za gradus III – IV. Dvije su bolesnice imale akutni oblik, dvije su imale poodmakli stadij i umrle od posljedica, dok je treća imala zahvaćenu kožu (stadij III), te crijeva (stadij I, ukupno gradus II), koja je dobro reagirala na primijenjenu terapiju. Jedna bolesnica imala je kronični oblik bolesti, sa zahvaćanjem kože. Jedna bolesnica relativno je brzo nakon oporavka doživjela relaps osnovne bolesti (unutar dva mjeseca

od transplantacije). Ukupno je 8 od 10 bolesnika umrlo nakon transplantacije, uz medijan preživljenja od 80,5 dana (slika 1). Preživljenje bez znakova bolesti iznosi 22 %, uz medijan preživljenja od 67 dana (slika 2). Od osam umrlih bolesnika uzrok smrti je u dva slučaja bio GVHD (25 %), u četiri infektivne komplikacije (50 %), a u jednom slučaju relaps osnovne bolesti (20 %).

RASPRAVA

Ova studija ima za svrhu pokazati dosadašnja iskustva našeg transplantacijskog centra u korištenju kondicioniranja smanjenog intenziteta za liječenje akutne mijeloične leukemije i mijelodisplastičnog sindroma. Ovi podaci su preliminarni u smislu da je to skupina od 10 bolesnika, nedovoljna za provođenje temeljitijih analiza uspješnosti. No, ova skupina bolesnika pokazuje da je liječenje ovakvim vidom kondicioniranja provedivo, a analiza do sada dostupnih podataka može ukazati na eventualne slabe točke metode u našim rukama.

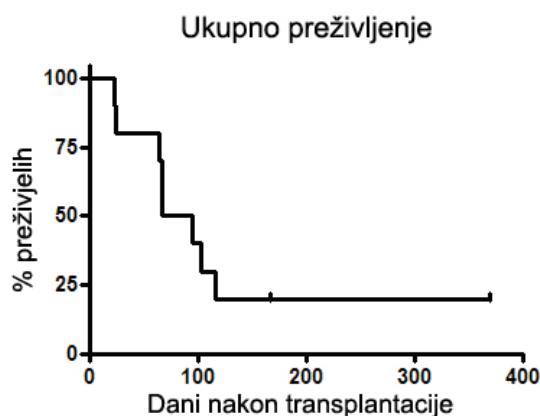
Ova metoda je u samom začetku bila dizajnirana za provođenje u starije populacije bolesnika^{5,6}. Naša skupina bolesnika imala je medijan dobi kod transplantacije 53 godine (raspon od 35 do 58 godina), čime se svrstava u skupinu bolesnika starije dobi, koji zbog godina (odnosno pretiretanosti i/ili komorbiditeta) nisu bili kandidati za mijeloablativno kondicioniranje. Studija koja je objedinila najviše bolesnika koji su transplantirani kondicioniranjem smanjenog intenziteta, odnosno nemijeloablativnim kondicioniranjem, bila je retrospektivna studija u okviru Europskog udruženja za transplantaciju koštane srži (engl. *European Bone Marrow Transplantation; EBMT*)⁶. Ta je studija objedinila podatke o 315 bolesnika koji su primili reducirano kondicioniranje, te o 407 bolesnika koji su primili nemijeloablativno kondicioniranje. Incidencija GVHD-a koja se navodi u skupini s reduciranim kondicioniranjem je 22 % ukupna, te 8 % incidencija gradusa III-IV. Ukupno preživljenje u navedenoj studiji je 47 %, a preživljenje bez znakova progresije bolesti 44 %. Što se uzroka smrti tiče, u navedenoj studiji razlog smrti u 64 % umrlih bolesnika bila je osnovna bolest, dok je u 20 % slučajeva to bio GVHD. U usporedbi s našim rezultatima u navedenoj studiji je pokazano bolje preživljenje, te manja incidencija GVHD-a, no svakako se mora napome-

nuti velika razlika u broju bolesnika koja svaku direktnu usporedbu ovih dviju studija čini nemogućom.

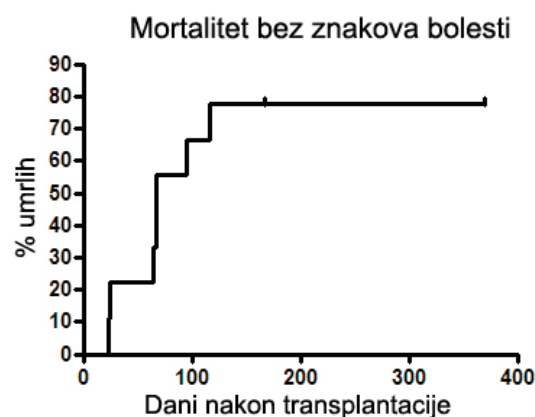
Iako se najveći broj studija koje pokazuju rezultate postignute korištenjem kondicioniranja reduciranog intenziteta u liječenju akutne mijeloične leukemije i mijelodisplastičnog sindroma bavi starijom populacijom, u posljednje je vrijeme postalo jasno da je ovakav vid liječenja adekvatan i za mlađe bolesnike¹². I zaista, treba li metodu ograničiti samo na stariju populaciju? Iako je dugo vladalo mišljenje da standardno, mijeloablativno kondicioniranje pruža bolje šanse za preživljenje, sada postoje jasni dokazi da je dugotrajno preživljenje i ukupno preživljenje nakon kondicioniranja smanjenim intenzitetom jednako onom nakon mijeloablativnog kondicioniranja bez obzira na dob¹³. Sorrow i suradnici pokazali su da poboljšana kontrola bolesti upotrebom visokih doza kemoterapije u kondicioniranju ne znači bolje ukupno preživljenje¹². U toj su studiji, koja je obuhvatila preko 550 oboljelih od AML-a i MDS-a, stratificirali bolesnike prema komorbiditetu, bazirano na indeksu komorbiditeta vezanog uz transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (engl. *Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index*; HCT-CI)^{14,15} i prema stanju bolesti, te usporedili uspjeh transplantacije nakon mijeloablativnog, odnosno nemijeloablativnog kondicioniranja. Nađeno je da je upotreba mijeloablativnog kondicioniranja bila povezana sa smanjenim rizikom od relapsa bolesti, ali je taj učinak uglavnom bio atenuiran povećanim mortalitetom bez znakova bolesti, osim u skupini bolesnika s niskim indeksom komorbiditeta i bolesti niskog rizika, u kojoj je mortalitet bez znakova bolesti bio jednak, dok je udio relapsa bolesti bio manji, što je rezultiralo boljim ukupnim preživljenjem. Zaključak je svakako da je metoda dobra, osigurava ukupno preživljenje koje je komparabilno preživljenju nakon mijeloablativne transplantacije, a za donošenje zaključka o tome koji je vid kondicioniranja bolji, svakako je potrebno provesti randomizirano istraživanje koje bi direktno usporedilo uspješnost mijeloablativnog i kondicioniranja smanjenog intenziteta na većem broju bolesnika.

ZAKLJUČAK

Alogenična transplantacija hematopoetskih matičnih stanica pojavom kondicioniranja smanje-



Slika 1. Ukupno preživljenje transplantiranih bolesnika
Figure 1. Overall survival of transplanted patients



Slika 2. Mortalitet bez znakova bolesti
Figure 2. Disease free mortality

nog intenziteta postala je dostupna bolesnicima starije životne dobi, odnosno bolesnicima koji nose teret komorbiditeta, te do sada nisu smatrani adekvatnim kandidatima za liječenje transplantacijom. U našem centru, koristeći ovaj vid liječenja, do sada je transplantirano 10 bolesnika oboljelih od akutne mijeloične leukemije, odnosno mijelodisplastičnog sindroma. Iako su postignuti rezultati slabiji u usporedbi s do sada objavljivanim, prava analiza nije moguća na ovako malom broju bolesnika. Uzimajući u obzir da smo u početnoj fazi, ovakav vid transplantacije pokušali smo u uglavnom pretretiranih bolesnika, odnosno bolesnika u 2 ili 3 kompletnoj remisiji, pa se nadamo da ćemo s boljom selekcijom bolesnika postići i rezultate usporedive onima iz drugih transplantacijskih centara.

Tablica 1. Karakteristike bolesnika**Table 1.** Patient characteristics

Dob	Datum TKS-a	Spol	Dg	Prethodni TKS	Davatelj	Vrsta transplantata	Kondicioniranje
55	3/20/2008	Ž	AML	ne	srodni	PBSC	flu cy
46	12/31/2008	Ž	AML	ne	srodni	PBSC	flu cy
53	5/5/2009	M	MDS	ne	srodni	PBSC	flu cy
58	9/29/2009	M	AML	alogenična	nesrodni	PBSC	flu-bu
42	4/28/2010	Ž	AML	autologna	nesrodni	PBSC	flu-bu
54	8/16/2010	Ž	AML	ne	srodni	PBSC	flu-bu
35	10/18/2010	Ž	AML	autologna	nesrodni	PBSC	flu-bu
39	11/4/2010	Ž	AML	autologna	nesrodni	PBSC	flu-bu
56	11/17/2010	Ž	AML	ne	nesrodni	PBSC	flu-bu
54	12/11/2010	M	AML	ne	nesrodni	PBSC	flu-bu

Legenda: TKS- transplantacija koštane srži; AML – akutna mijeloična leukemija; PBSC – hematopoetske matične stanice periferne krvi (engl. *peripheral blood stem cells*); flu-cy – fludarabin – ciklofosfamid; flu-bu – fludarabin – busulfan

LITERATURA

- Vicente D, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Raiola AM, Ibatíci A et al. Improved outcome in young adults with de novo acute myeloid leukemia in first remission, undergoing an allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:349-54.
- Rowe JM. Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;9:396-405.
- Borthakur G, Kantarjian H. Stem cell transplantation in remission improves survival in acute myelogenous leukemia associated with FLT3 mutations *Blood* 2008;112 (suppl):Abstract 3302.
- Gupta V, Tallman MS, He W, Logan BR, Copelan E, Gale RP et al. Comparable survival after HLA-well-matched unrelated or matched sibling donor transplantation for acute myeloid leukemia in first remission with unfavorable cytogenetics at diagnosis. *Blood* 2010;116:1839-48.
- McClune BL, Weisdorf DJ. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for older adults: is it the standard of care? *Curr Opin Hematol* 2010;17:133-8.
- Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb HJ et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2005;19:2304-12.
- Van Besien K, Artz A, Smith S, Cao D, Rich S, Godley L et al. Fludarabine, Melphalan, and Alemtuzumab Conditioning in Adults With Standard-Risk Advanced Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol* 2005;23:5728-38.
- Corradini P, Tarella C, Olivieri A, Gianni AM, Voena C, Zallio F et al. Reduced-intensity conditioning followed by allografting of hematopoietic cells can produce clinical and molecular remissions in patients with poor-risk hematologic malignancies. *Blood* 2002;99:75-82.
- Tauro S, Craddock C, Peggs K, Begum G, Mahendra P, Cook G et al. Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol* 2005;23:9387-93.
- Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, Maris MB, Shizuru JA, Greinix H et al. Treatment for Acute Myelogenous Leukemia by Low-Dose, Total-Body, Irradiation-Based Conditioning and Hematopoietic Cell Transplantation From Related and Unrelated Donors. *J Clin Oncol* 2006;24:444-53.
- Popat U, de Lima MJ, Saliba RM, Anderlini P, Andersson BS, Alousi AM et al. Long-term outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic SCT in patients with AML in CR. *Bone Marrow Transplant* 2011; In press.
- Sorrór ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2007;25:4246-54.
- Luger SM, Ringdén O, Zhang MJ, Pérez WS, Bishop MR, Bornhauser M et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplant* 2011; In press.
- Sorrór ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912-9.
- Sorrór ML, Giral S, Sandmaier BM, De Lima M, Shahjahan M, Maloney DG et al. Hematopoietic cell transplantation – specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood* 2007;110:4606-13.