

Transplantacija alogenih krvotvornih matičnih stanica od HLA podudarnog nesrodnog darivatelja

Allogeneic stem cell transplantation from matched unrelated donor

Ranka Serventi-Seiwerth^{1*}, Mirta Mikulić¹, Mirando Mrsić¹, Zorana Grubić², Ines Bojanić³, Katarina Štingl², Boris Labar¹

Sažetak. Cilj: Transplantacija od nesrodnog podudarnog davatelja napretkom metodologije određivanja HLA sustava (engl. *Histocompatibility Leukocite Antigen*) posljednjih se godina primjenjuje jednako kao i transplantacija od srodnog davatelja. Cilj ovog rada je prikazati iskustva liječenja alogeničnom transplantacijom od HLA podudarnog nesrodnog darivatelja u Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb. **Metode:** U razdoblju od 1991. do 2010. u Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb alogenom transplantacijom od HLA podudarnog nesrodnog darivatelja liječen je 71 bolesnik prosječne dobi od 28 godina (raspon: 1 mjesec – 61 godinu). Razlozi liječenja bili su akutna leukemija (34 bolesnika), kronična mijeloična leukemija (16 bolesnika), kronična limfocitna leukemija (4 bolesnika), limfomi i mijelom (7 bolesnika), teška aplastična anemija ili druge bolesti (8 bolesnika). Nesrodni darivatelji bili su HLA podudarnosti 6/6 (niska razina razlučivanja), HLA podudarnost 8/8, 8/10, 9/10 ili 10/10 (visoka razina razlučivanja). U pripremi za transplantaciju primijenjeni su ili standardni mijeloablativni program (ozračenje cijelog tijela i ciklofosamid ili busulfan i ciklofosamid) ili programi smanjenog intenziteta s fludarabinom. **Rezultati:** Vjerojatnost ukupnog preživljenja je 24 %. Plato krivulje preživljenja postiže se nakon 18 mjeseci. Trend boljeg terapijskog odgovora s preživljenjem od 37 % postignut je u bolesnika HLA podudarnosti 10/10. Neposredni uzroci smrtnosti u ranoj fazi nakon transplantacije su infekcije, GvHD, ponovna pojava bolesti i multiorgansko zatajenje. **Rasprava i zaključak:** Transplantacija od nesrodnog darivatelja primjenom optimalnog podobnog davatelja u ranoj fazi bolesti standardni je terapijski postupak mnogih zloćudnih tumora krvotvornog sustava i teške aplastične anemije.

Ključne riječi: alogenična transplantacija, HLA tipizacija visoke rezolucije, kondicioniranje reduciranog intenziteta, standardno mijeloablativno kondicioniranje, transplantacija od HLA podudarnog nesrodnog darivatelja

Abstract. Aim: Stem cell transplantation from HLA-matched unrelated donor (MUD) is a standard therapy similar to allografting from related donor. Here we present the treatment outcome of MUD transplantation in the University Hospital Center Zagreb. **Methods:** From 1991 to 2010 at the Department of Hematology, University Hospital Center Zagreb 71 patients (average of 28 years, range 1 month to 61 year) underwent MUD transplantation; the reason for transplantation was acute leukemia (34 patients), chronic myeloid leukemia (16 patients), chronic lymphocytic leukemia (4 patients) lymphoma and myeloma (8 patients) and severe aplastic anemia or other disorders (8 patients). According to HLA, the donors were compatible in 6 out of 6 antigens (with low resolution) or in 8 out of 8 antigens, and 8 out of 10, 9 out of 10 and 10 out of 10 antigens (with high resolution). For conditioning, patients received either standard myeloablative regimen (total body irradiation with cyclophosphamide or busulfan and cyclophosphamide) or fludarabine based reduced intensity regimen. **Results:** The probability of overall survival was 24 %. The plateau was reached after follow-up of 18 month. Trend for better treatment outcome and survival of 37 % was documented for patients months received stem cells from donors compatible in 10 out of 10 antigens. The principal causes of death after allografting were infections, GvHD, relaps and multiorgan failure. **Discussion and conclusion:** MUD-transplantation especially with the donor compatible in 10 out of 10 antigens performed in early phase of disease is currently the standard treatment for many malignant hematopoietic tumors and severe aplastic anemia.

Key words: allogeneic transplatation, high resolution HLA typing, HLA matched unrelated donor stem cells transplantation, reduced intensity conditioning, standard myeloablative conditioning regimen

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb

²Laboratorij za HLA tipizaciju, KBC Zagreb, Zagreb

³Zavod za transfuziju, KBC Zagreb, Zagreb

Primljeno: 8. 6. 2011.

Prihvaćeno: 22. 9. 2011.

Adresa za dopisivanje:

*Ranka Serventi-Seiwerth, dr. med.

Zavod za hematologiju
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb
Kišpatićeva 12, Zagreb
e-mail: serventi_seiwerth@hotmail.com

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

UVOD

Alogenična transplantacija je standardna metoda liječenja mnogih zloćudnih tumora i nekih prirođenih i stečenih bolesti koštane srži. U bolesnika sa zloćudnim tumorima krvotvornog sustava alogenična transplantacija je postremisijska metoda liječenja koja pruža bolesnicima najbolje izgleda za izlječenje i preživljenje. Učinak na bolest postiže se primjenom intenzivne citostatske terapije u kombinaciji s ozračenjem cijelog tijela ili bez nje-

Alogenična transplantacija matičnih krvotvornih stanica od HLA podudarnog darivatelja pruža mogućnost optimalnog liječenja velikom broju bolesnika s bolestima krvotvornog sustava.

ga. No važan mehanizam učinka alogenične transplantacije na bolest je imunološke prirode u kojem imunokompetentne stanice iz transplantata prepoznaju antigene stanice zloćudnog tumora u sklopu antigena HLA sustava domaćina. Ovo je učinak presatka protiv tumora (engl. *Graft versus Leukemia Effect*; GvL). Djelotvorni učinak transplantacije na bolest značajno je kompromitiran neželjenim toksičnim učinkom, ponajprije reakcijom presatka protiv primatelja (engl. *Graft versus Host Disease*; GvHD). Uz relaps/progresiju zloćudnih tumora i teške infekcije, GvHD je glavni uzrok smrti bolesnika, a njegov kronični oblik značajno narušava kvalitetu života. Na žalost, samo jedna trećina bolesnika u kojih je indicirano liječenje alogeničnom transplantacijom ima HLA podudarnog darivatelja unutar obitelji. Transplantacija matičnih krvotvornih stanica od HLA podudarnog nesrodnog darivatelja omogućuje primjenu transplantacije znatno većem broju bolesnika. Prema izvješću Europske skupine za transplantaciju koštane srži¹ (engl. *European Bone Marrow Transplantation, EBMT*) 2009. godine 51 % od ukupno 11.442 bolesnika liječenih alogeničnom transplantacijom matičnih krvotvornih stanica primilo je transplantat od HLA podudarnog nesrodnog darivatelja (44 % primilo je transplantat koštane srži ili periferne krvi od srodnog darivatelja, a 5 % transplantat matičnih krvotvornih stanica iz nesrodne krvi pupkovine). Slični su po-

daci IBMTR-a (engl. *International Bone Marrow Transplant Registry*)². Glavno indikacijsko područje za liječenje nesrodnom transplantacijom su akutne leukemije i sindrom mijelodisplazije, a slijede ih sindromi slabljenja funkcije koštane srži (aplastična anemija i imunodeficijencije)^{1,2}. Ishod liječenja ovisi o stupnju HLA podudarnosti darivatelja i bolesnika; HLA nepodudarnost smanjuje preživljenje, povećava incidenciju i intenzitet akutnog i kroničnog GvHD-a, toksičnost postupka i ev. odbacivanje transplantata³⁻⁵. Dugo su rezultati nesrodne transplantacije značajno zastajali za rezultatima transplantacije od HLA podudarnog srodnog darivatelja. Uvođenjem metoda HLA tipizacije visoke rezolucije na razini alela³⁻⁶, rezultati nesrodne transplantacije približili su se onima od obiteljskog darivatelja. Kriteriji EBMT-a i Američkog nacionalnog programa darivatelja matičnih stanica (engl. *National Marrow Donor Program – NMDP*) zahtijevaju tipizaciju HLA – A, – B, – C i –DR B1 lokusa tehnikom visoke rezolucije na razini alela (8/8 podudarnost), odnosno HLA – A, – B, – C, – DR B1, DQ B lokus (10/10 podudarnost) darivatelja i bolesnika. Misli se da bi određivanje haplotipova moglo dodatno poboljšati rezultate nesrodne transplantacije, kao i određivanje HLA – DP lokusa^{3,6}.

Za primjenu matičnih stanica krvi iz pupkovine tipizira se 6 HLA lokusa i to HLA – A i – B metodom niskog razlučivanja, a HLA – DR B1 visokim razlučivanjem³. Glavna zapreka korištenju krvi pupkovine u nesrodnoj transplantaciji jest mali broj CD 34+ stanica, koji je nedostatan za odraslog čovjeka. Mogućnost istovremene primjene dviju krvi iz pupkovine istom bolesniku⁷⁻¹⁰, te direktna intraosealna primjena umbilikalne krvi⁹, značajno je povećala primjenu umbilikalne krvi u nesrodnoj transplantaciji, koja je prema izvješću IBMTR-a izvor transplantata u 11 % nesrodnih transplantacija².

Idealan nesrodni darivatelj je podudarnosti 10/10 testiranih HLA lokusa. U bolesnika čija je bolest visokog rizika dobar terapijski odgovor postiže se i transplantacijom matičnih stanica od darivatelja koji se od bolesnika razlikuje u jednom ili dva lokusa HLA sustava (9/10 ili 8/10), jer tada rizik same bolesti nadvlada rizik učinka HLA nepodudarnosti na preživljenje. Čimbenici koji uz HLA su-

stav utječu na ishod transplantacije su dob darivatelja (veći prinos matičnih kрvotворnih stanica od mlađih darivatelja)^{11,12}, spol darivatelja (veća incidencija GvHD-a u kombinaciji žena – darivatelj muškarcu), CMV status darivatelja, i za ženu darivatelja broj trudnoća zbog mogućnosti alosenzibilizacije^{2,3}. Što se bolesnika tiče to su, osim karakteristika same bolesti, dob bolesnika, njegovo psihofizičko stanje i pridružene bolesti koje limitiraju intenzitet pripreme, odnosno mogu u potpunosti otkloniti mogućnost liječenja alogeničnom transplantacijom, zbog očekivane visoke toksičnosti postupka¹³⁻¹⁵. HLA senzibilizacija, česta kod politransfudiranih bolesnika, utječe na hematološki oporavak sve do neprihvatanja/odbacivanja transplantata³.

Najbolje rezultate liječenja alogeničnom transplantacijom postižu bolesnici liječeni u ranoj fazi bolesti. Za akutne leukemije to znači u prvoj kompletnoj remisiji bolesti. Za druge zloćudne tumore kрvotворnog sustava liječenje treba provesti i u fazi kad je tumorska masa mala, a zloćudni tumor osjetljiv na citotoksično liječenje. Tada je učinak transplantacije najbolji, a toksičnost prihvatljiva¹⁸⁻²⁷.

U ovom radu navode se iskustva liječenja transplantacijom kрvotворnih matičnih stanica od HLA podударnog nesrodnog darivatelja u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

BOLESNICI I METODE

Bolesnici

Od siječnja 1991. do prosinca 2010. godine u Zavodu za hematologiju alogeničnom transplantacijom od HLA podударnog nesrodnog darivatelja liječen je 71 bolesnik. Svi bolesnici prije liječenja potpisali su informirani pristanak. Značajke bolesnika prikazuje tablica 1.

Liječeno je ukupno 30 žena i 41 muškarac u rasponu dobi od 1 mjesec do 61 godine (medijan 27,9 godina).

HLA podударni nesrodni darivatelj

Kao HLA podударni nesrodni darivatelj smatran je darivatelj koji je bio podударan s bolesnikom (tablica 1):

Tablica 1. Kliničke značajke bolesnika liječenih nesrodnom transplantacijom u Zavodu za hematologiju u periodu od 1991. do 2010. godine

Table 1. Clinical characteristics of patients treated with unrelated transplantation at the Division of Hematology in the period 1991 – 2010

| | |
|--|-----------------|
| Broj bolesnika (N) | 71 |
| Dob | |
| Medijan /godine/ (raspon) | 28 (1 mj. – 69) |
| Spol N Ženski/Muški | 30/41 |
| HLA-tipizacija | |
| 6/6 | 11 (15,5%) |
| 8/8 | 19 (26,8%) |
| 8/10 | 3 (4,2%) |
| 9/10 | 15 (21,1%) |
| 10/10 | 23 (32,4%) |
| Matične stanice – izvorište (N) | |
| Koštana srž | 31 |
| Periferna krv | 36 |
| Krv iz pupkovine | 4 |
| Priprema za transplantaciju (N) | |
| Standardno | 46 |
| TBI+ Ci + ATG | |
| BU + Ci + ATG | |
| Smanjenog intenziteta | 25 |
| FLU + Ci + ATG | |
| FLU + Bu + ATG | |
| Dijagnoza i stadij bolesti (N) | |
| AML | 18 |
| I KR | 5 |
| >1.KR | 13 |
| ALL | 16 |
| 1.KR | 4 |
| >1.KR | 12 |
| KML | 16 |
| 1.KF | 7 |
| >1.KF | 9 |
| AA | 1 |
| NHL aktivna bolest | 2 |
| HL refraktorna bolest | 2 |
| MM | 2 |
| MDS | 3 |
| KLL | 4 |
| Ostalo | 7 |

Legenda: TBI – ozračenje cijelog tijela; Ci – ciklofosamid; ATG – anti-timocitni globulin; AA – aplastična anemija; AML – akutna mijeloična leukemija; KR – kompletna remisija; ALL – akutna limfoblastična leukemija; KML – kronična mijeloična leukemija; AA – aplastična anemija; NHL – ne-Hodgkinov limfom; HL – Hodgkinov limfom; MM – multipli mijelom; MDS – sindrom mijelodislazije; KLL – kronična limfocitna leukemija.

- podudarnost 6/6 HLA tipizacijom niske razine razlučivanja;
- podudarnost 8/8.HLA tipizacijom visokog razlučivanja na razini DR B1 i DQ B, dok su lokusi HLA A i C određivani niskom razinom razlučivanja;
- podudarnost HLA 10/10; 9/10 ili 8/10 HLA tipizacijom visoke razine razlučivanja.

Indikacije za transplantaciju

Transplantacijom od nesrodnog podudarnog davatelja liječeni su bolesnici (tablica 1):

- s akutnom mijeloičnom leukemijom u remisiji bolesti, refrakternoj fazi ili relapsu leukemije (18 bolesnika);

- s akutnom limfoblastičnom leukemijom u remisiji bolesti, refrakternoj fazi ili relapsu leukemije (16 bolesnika);
- s kroničnom mijeloičnom leukemijom u ranoj (kroničnoj) ili uznapredovanoj (ubrzana faza ili blastična kriza) fazi leukemije (16 bolesnika);
- s kroničnom limfocitnom leukemijom nakon 2 ili više linija terapije (4 bolesnika);
- četiri bolesnika s limfomom i 3 s multiplim mijelomom nakon 3 ili više linija terapije;
- osam bolesnika s aplastičnom anemijom ili drugim bolestima krvotvornog sustava.

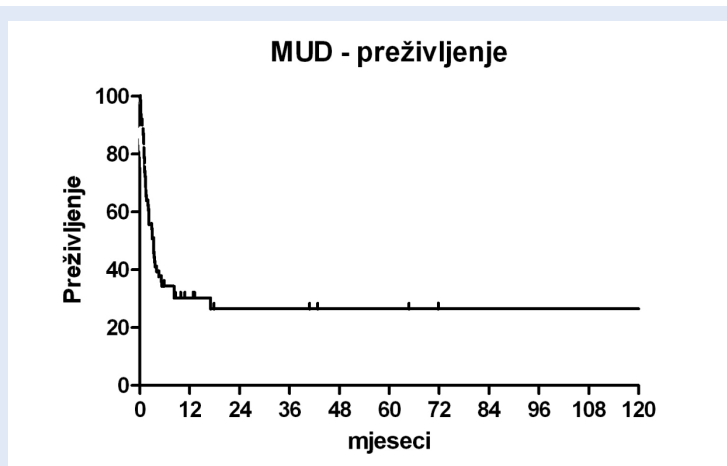
Priprema za liječenje transplantacijom (tablica 1)

Bolesnici mlađi od 45 godina i dobrog općeg stanja (ECOG performance status 0-1) u pripremi za transplantaciju primili su standardno mijeloablativnu pripremu busulfanom i ciklofosamidom (busulfan u dozi 0,8 mg/kg tt intravenski, odnosno 1,0 mg/kg tt za peroralni oblik busulfana svakih 6 sati u dane – 8. do – 5. i ciklofosamida 60 mg/kg tt u dvosatnoj infuziji u dane – 3. i – 2., prije transplantacije) ili ciklofosamidom 60 mg/kg tt u dvosatnoj infuziji u dane – 5. i – 4. i ozračenjem cijelog tijela u ukupnoj dozi od 12 Gy u tri frakcije u dane – 2., – 1. i na sam dan transplantacije. Većina bolesnika primala je antitimocitni globulin u dane – 4. do – 1. (Thymoglobulin u ukupnoj dozi 6 mg/kg tt ili odgovarajuću dozu drugog pripravka). Mijeloablativna priprema primijenjena je u 46 od 71 bolesnika (65 %).

Bolesnici stariji od 45 godina ili lošijeg općeg stanja (ECOG 2) bez obzira na životnu dob, njih 25 (35 %), primili su pripremu smanjenog intenziteta prema programima koji se zasnivaju na Fludarabini (Fludarabin 30 mg/m² u dane – 10. do – 5. i busulfan 0,8 mg/kg tt intravenski u dane – 5. do – 4. dana; odnosno Ciklofosamid 60 mg/kg tt u dvosatnoj infuziji – 7. do – 6. dana i fludarabin 25 mg/m² u dane – 5. do – 1. dana) te antitimocitni globulin (tablica 3).

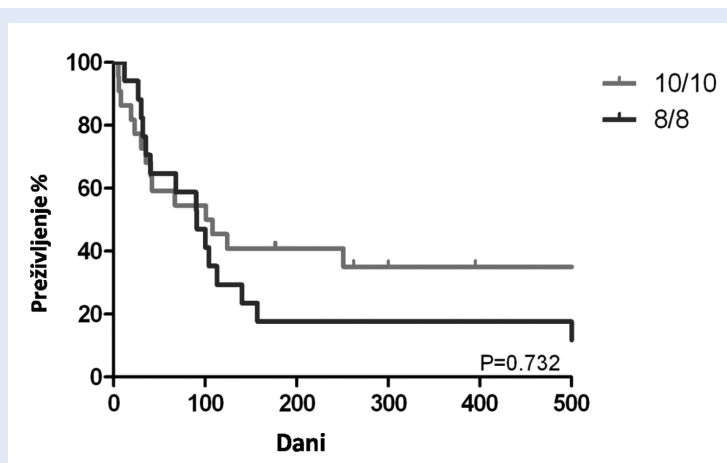
Prevenција reakcije transplantata protiv primatelja (engl. *Graft versus Host Disease; GvHD*)

Kod bolesnika koji su u pripremi za transplantaciju primili standardnu mijeloablativnu pripremu, prevencija reakcije transplantata protiv primatelja



Slika 1. Vjerojatnost preživljenja bolesnika liječenih alogeničnom transplantacijom od nesrodnog darivatelja

Figure 1. Survival probability in patients treated with allogeneic matched unrelated (MUD) stem cell transplantation



Slika 2. Vjerojatnost preživljenja HLA podudarnost 10/10 vs. 8/8

Figure 2. HLA matching (10/10 vs. 8/8) survival probability

provedena je ciklosporinom i metotreksatom. Bolesnici koji su primili pripremu smanjenog intenziteta dobivali su ciklosporin i mofetil meikofenolat.

Izvor transplantata (tablica 1)

Koštana srž izvorište je matičnih stanica u 31 od ukupno 71 bolesnika; 36 bolesnika transplantirano je matičnim stanicama iz periferne krvi nakon stimulacije darivatelja filgastrimom, a 4 bolesnika primilo je transplantat krvi pupkovine.

Potporne mjere tijekom liječenja transplantacijom

Bolesnici su liječeni po načelima obrnute izolacije u sterilnim jedinicama, u jednokrevetnim sobama s laminarnim protokom filtriranog zraka dok broj granulocita u perifernoj krvi nije narastao iznad $1,0 \times 10^9/l$. Uz sterilnu bezglutensku dijetu, primali su prevenciju bakterijskih, gljivičnih i virusnih infekcija, a parcijalna intesinalna dekontaminacija inhibitorima giraze primjenjivana je za vrijeme dok su granulociti manji od $0.500 \times 10^9/l$. Neuroprofilaksu fenobarbitonom primali su bolesnici liječeni busulfanom, dok je prevencija ciklofosamidom uzrokovanog hemoragijskog cistitisa provedena trajnim ispiranjem mokraćnog mjehura tijekom 72 sata, a kod djece mesnom. Anemija i trombocitopenija korigirani su transfuzijama ozračenih krvnih pripravaka sa smanjenim brojem leukocita.

Statistika

U statističkoj obradi korišten je program SPSS15 (SPSS Inc., USA), a u univariatnoj analizi preživljenja Kaplan-Meierove krivulje i log-rank test.

REZULTATI

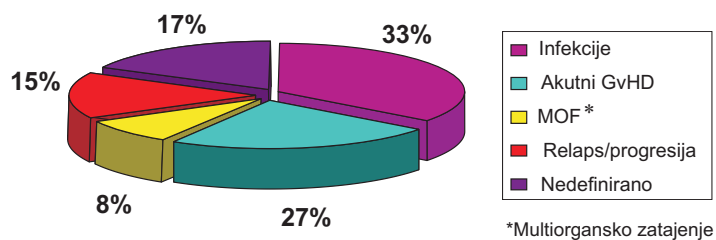
Ishod liječenja

Slika 1 prikazuje krivulju preživljenja svih bolesnika. Nakon 18 mjeseci od transplantacije postignut je *plateau* s desetgodišnjim preživljenjem od 24 %. Bolesnici koji su primili transplantat od nesrodnog darivatelja HLA podudarnosti 10/10 imaju bolje dugogodišnje preživljenje (37 %) od bolesnika transplantiranih od darivatelja HLA podudarnosti 8/8 (19 %) (slika 2). Ova razlika nije statistički značajna.

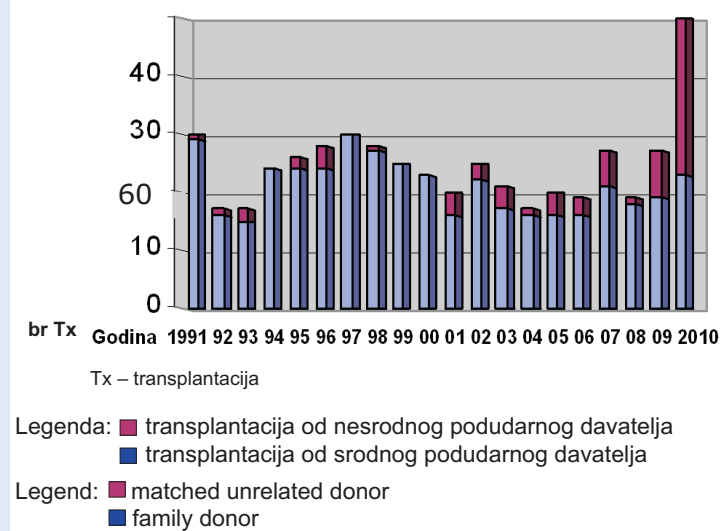
Toksičnost liječenja

Preživljenje u prvih 100 dana nakon transplantacije bilo je 55 % (39/71). Glavni uzrok smrti bolesnika (slika 3) bile su infekcije u 17 bolesnika, u 14 bolesnika akutni GvHD II – IV stupnja u kombinaciji s infekcijom ili bez nje, u 4 bolesnika zatajenje organa, u 8 bolesnika je nastupila smrt zbog relapsa, odnosno progresije bolesti, dok u 9 bolesnika razlog smrti nije jasan ili je smrtni ishod nastupio u drugoj ustanovi.

HLA tipizacijom visoke rezolucije bolesnika i darivatelja rezultati nesrodne transplantacije približili su se rezultatima obiteljske transplantacije. Dobrim izborom bolesnika s obzirom na tip i stadij bolesti postiže se bolji protutumorski učinak uz manju toksičnost.



Slika 3. Uzroci smrti bolesnika liječenih nesrodnom transplantacijom
Figure 3. Causes of death in patients treated with unrelated transplantation



Slika 4. Odnos obiteljskih i nesrodnih transplantacija u Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb u razdoblju od 1991. do 2010.
Figure 4. Ratio of related and unrelated transplantations at the Division of Hematology, University Hospital Zagreb in the 1991-2010 period

RASPRAVA

Iako je prva alogenična transplantacija od HLA podudarnog nesrodnog darivatelja u Zavodu za hematologiju Kliničkog Bolničkog Centra Zagreb učinjena 1991. godine, njihov udio u ukupnom broju alogeničnih transplantacija značajno raste posljednjih nekoliko godina, a 2010. premašuje broj transplantacija od srodnog darivatelja (27 nesrodnih i 23 srodne alogene transplantacije) (slika 4). Razlog tomu je uvođenje HLA tipizacije visokog razlučivanja s posljedičnim smanjenjem toksičnosti vezanim uz sam postupak (smanjenje učestalosti i intenziteta akutnog GvHD-a, neprihvatanje/odbacivanje transplantata), kao i pripreme za transplantaciju smanjenog intenziteta, čime je alogenična transplantacija postala dostupna starijim dobnim skupinama i ponajprije bolesnicima s bolestima drugih organskih sustava²⁸⁻³². Iz rezultata ove retrospektivne studije vidljivo je da je skupina bolesnika liječenih transplantacijom od nesrodnog podudarnog darivatelja izrazito heterogena s obzirom na dijagnozu bolesti, stadij proširenosti i fazu liječenja, te dob i opće stanje bolesnika. Većina bolesnika liječena je u uznapredovanoj fazi bolesti, i nakon više linija liječenja; samo 9 od 34 bolesnika s akutnom leukemijom transplantirani su u prvoj kompletnoj remisiji bolesti, ostalih 25 u trenutku transplantacije bilo je u podmakloj fazi bolesti, a 13 bolesnika transplantirano je u fazi refraktornog relapsa akutne leukemije. Većina bolesnika s limfoproliferativnim zloćudnim tumorima također je liječeno u fazi refraktornog relapsa bolesti (tablica 1); 16 od 71 bolesnika prethodno je liječeno autolognom transplantacijom, a jedan bolesnik liječen je nakon odbacivanja prvog nesrodnog transplantata od različitog darivatelja. Time se može objasniti visoka smrtnost ove skupine bolesnika, osobito u ranom posttransplantacijskom razdoblju, tj. do + 100 dana; 18 mjeseci nakon transplantacije postignut je *plateau* s desetgodišnjim preživljenjem od 24 %.

Zbog neosjetljivosti i manjkavosti u postupku pronalazanja podobnog nesrodnog darivatelja i relativno nakon takvog postupka visoke učestalosti ranih ozbiljnih komplikacija i smrtnosti, većina je centara primjenjivala transplantaciju od nesrod-

nog darivatelja kao "zadnju terapijsku opciju" kada su iscrpljene sve mogućnosti liječenja, ponajprije one s prihvatljivom toksičnošću. Takav je pristup doveo do selekcije izrazito nepovoljne skupine bolesnika s obzirom na fazu bolesti (relaps ili refraktorna, uznapredovala bolest) ili s obzirom na prethodno liječenje (više od 2 linije terapije). To je ponajprije razlog visoke toksičnosti, odnosno smrtnosti uz slabu kontrolu bolesti u ovoj studiji. Primjenom HLA-tipizacije visoke rezolucije rezultati liječenja alogeničnom transplantacijom značajno su poboljšani, tako da više nema razlike u ishodu liječenja u usporedbi s transplantacijom od srodnog darivatelja. Stoga danas vrijede isti uvjeti primjene, kako za alogeničnu transplantaciju od srodnog tako i za alogeničnu transplantaciju od nesrodnog darivatelja. I rezultati ovog ispitivanja ukazuju na trend poboljšanja ishoda za skupinu bolesnika u kojih je davatelj određen HLA-tipizacijom visoke rezolucije. Bolesnici koji su primili transplantat HLA podudarnosti 10/10 pokazuju bolje dugogodišnje preživljenje od bolesnika transplantiranih od nesrodnog darivatelja HLA podudarnosti 8/10 (37 % vs. 19 %). No zbog malog broja bolesnika ova razlika nije statistički značajna.

U neposrednoj budućnosti za očekivati je značajno bolje rezultate liječenja zbog primjene transplantacije u ranijoj fazi liječenja, dok je tumorska masa mala, a bolest kemosenzitivna. Time će se postići bolji antitumorski učinak uz smanjenu toksičnost transplantacijskog postupka, što potvrđuju brojni klinički izvještaji. Za bolesnike s akutnom leukemijom, prvenstveno akutnom mijeloidnom leukemijom, koja je i glavna indikacija za liječenje alogeničnom transplantacijom od HLA podudarnog nesrodnog darivatelja^{18,20-23}, optimalno vrijeme za alogeničnu transplantaciju jest prva kompletna remisija bolesti za bolesnike intermedijarnog i visokog rizika^{16,17,33,34}. Stratifikacija bolesnika u rizične skupine na temelju morfoloških pokazatelja i genetičkih biljega bolesti treba provesti pri dijagnozi. To omogućuje HLA tipizaciju bolesnika i njegove obitelji neposredno nakon postavljanja dijagnoze. U bolesnika bez srodnog darivatelja odmah se provodi postupak pretraživanja nesrodnog darivatelja u ranom postremijskom razdoblju liječenja, što će značaj-

nom broju bolesnika omogućiti pronalaženje nesrodnog darivatelja i liječenje u prvoj kompletnoj remisiji. Prva kompletna remisija optimalno je vrijeme za alogeničnu transplantaciju, jer je tada protulekemijski učinak najveći, a toksičnost liječenja najmanja.

ZAKLJUČAK

Primjena alogenične transplantacije od nesrodnog HLA podudarnog darivatelja nije i ne smije više biti "posljednja terapijska metoda". Terapijski uspjeh dugog preživljenja može se postići u oko 40 % bolesnika koji se liječe alogeničnom transplantacijom od podudarnog nesrodnog darivatelja. Boljim izborom darivatelja primjenom HLA tipizacije visoke razine razlučivanja te primjenom liječenja u ranoj fazi bolesti može se očekivati još bolji ishod, što ponajprije vrijedi za bolesnika s akutnom leukemijom i sindromom mijelodisplazije.

LITERATURA

- Martin I, Baldomero H, Bocelli-Tyndall C, Slaper-Cortenbach I, Passweg J, Tyndall A. The survey on cellular and engineered tissue therapies in Europe in 2009. *Tissue Eng Part A* 2011;17:2221-30.
- CIBMTR Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Summary Slides – HCT Trends and Survival Data. Available at <http://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/Pages/index.asp>. Accessed September 11th 2011. Accessed October 5th 2011.
- Bray RA, Hurley CK, Kamani NR, Woolfrey A, Mueller C, Spellman S et al. National Marrow Donor Program HLA Matching Guidelines for Unrelated Adult Donor Hematopoietic Cell Transplants. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:45-53.
- Lee DJ, Klein J, Hangener M. High resolution HLA donor – recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2007;110:4576–83.
- Kamani N, Spellman S, Hurley CK. State of the art review: HLA matching and outcome of unrelated donor umbilical cord blood transplants. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1-6.
- Horrowitz MM. How important is high resolution typing for unrelated allogeneic transplantation? How far do we go? *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:537-41
- Gluckman E, Rocha V. Cord blood transplantation: state of the art. *Hematologica* 2009;94:451-4.
- Sideri A, Neokleous N, De La Grange PB, Guerton B, Le Bousse MC, Uzan G et al. An overview of the progress on double umbilical cord blood transplantation. *Hematologica* 2011;96:1210-20.
- Frasconi F, Valardo R, Gualandi F, Bacigalupo A, Sambucetti G, Sacchi N. The intra-bone marrow injection of cord blood cells extends the possibility of transplantation to the majority of patients with malignant hematopoietic diseases. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010;23:237–44.
- Ruggeri A, Ciceri F, Gluckman E, Labopin M, Rocha V on behalf of Eurocord and Acute Leukemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group. Alternative donors hematopoietic stem cells transplantation for adults with acute myeloid leukemia: umbilical cord blood vrs haploidentical donors. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010;23:207-16.
- Kollman C, Howe CW, Anasetti C. Donor characteristics as risk factors in recipient after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donors age. *Blood* 2001;98:2043-51.
- Pulshiper MA, Chitphakdfhal P, Logan BR, Leitman SF, Andreolini P, Klein JP. Donor, recipient and transplant characteristics as risk factors after unrelated donor PBSC transplantation : beneficial effects of higher CD 34+ cell dose. *Blood* 2009;114:2606-16.
- Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912-9.
- Sorror ML, Storer B, Storb RF. Validation of the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) in single and multiple institutions: limitations and inferences. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:757-8.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
- Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2010;115:453-74.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976;33:451-8.
- Suciu S, Mandelli F, de Witte T, Zittoun R, Gallo E, Labar B et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CRI): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMA AML-10 trial. *Blood* 2003;102:1232-40.
- Labar B, Suciu S, Willemze R, Muus P, Marie JP, Fillet G et al. EORTC Leukemia Group. Deexamethasone compared to prednisolone for adults with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: final results of the ALL 4 randomised, phase III trial of the EORTC Leukemia group. *Haematologica* 2010;9:1489-95.
- Giebel S, Labopin M, Holowiecki J, Labar B, Komarnicki M, Koza V et al. Outcome of HLA matched related allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute leukemia in first complete remission treated in Eastern European centers. Better results in recent years. *Ann Hematol* 2009;88:1005-13.
- Stelljes M, Beelan DW, Braess J, Sauerland MC, Heinicke A, Berning B et al. Allogeneic transplantation as postremission therapy for cytogenetically high risk acute

- myeloid leukemia: landmark analysis from a single prospective multicenter trial. *Hematologica*. 2011, In Press.
22. Basara N, Schulze A, Wedding U, Mohren M, Gerhard A, Junghans C et al. Early related or unrelated hematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukemia free survival compared with conventional chemotherapy in high risk acute myeloid leukemia patients in first complete remission. *Leukemia* 2009;23: 635–40.
 23. Appelbaum FR. Hematopoietic cell transplantation from unrelated donors for treatment of patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;2067–75.
 24. Schettelig J, Bornhauser M, Schmid C, Hertenstein B, Schwerfeger R, Martin H et al. Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable survival after allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a report from the Cooperative German Transplant Society Group. *J Clin Oncol* 2008;26:5183-91.
 25. Bashir Q, Anderson BS, Fernandez-Vina M, de Padua S, Giral S. Unrelated donor transplantation for acute myeloid leukemia in first remission. *Biol Blood Marrow Transplant*. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1067-71.
 26. Kroeger N, Brand R, van Biezen A, Zander A, Dierlam J, Niederwieser D et al. Risk factors for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. *Hematologica* 2009;94:542-9.
 27. Arnold R, de Witte T, van Biezen A, Hermans J, Jacobsen N, Runde V et al. Unrelated bone marrow transplantation in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia: an EBMT survey. *European Blood and Marrow Transplantation Group*. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:1213-6.
 28. Giral S, Logan B, Rizzo D. Reduced intensity conditioning for unrelated donor progenitor cell transplantation: long term follow up of the first 285 reported to the National Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:844-52.
 29. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006;107:3481–5.
 30. Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2009;113:4179–87.
 31. Blaise D, Farnault L, Faucher C, Marchetti N, Fürst S, El Cheikh J. Reduced-intensity conditioning with Fludarabine, oral Busulfan, and thymoglobulin allows long-term disease control and low transplant-related mortality in patients with hematological malignancies. *Exp Hematol* 2010;38:1241-50.
 32. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorror MI, Boeckh M. Reduced Mortality after Allogeneic Hematopoietic – Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2010;363:2091-101.
 33. Gupta V, Tallman MS, Weisdorf DJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia: myths, controversies, and unknowns. *Blood* 2011;117:2307-18.
 34. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiton JM, Ifrah N, Millpied N et al. Allogeneic marrow stem cell transplantation from human leukocyte antigen identical sibling versus human leukocyte antigen – allelic – matched unrelated donors (10/10) in patients with standard risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:5695-702.