

Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a long-term follow-up

Kahl C, Leisenring W, Deeg HJ, Chauncey TR, Flowers MED, Martin PJ, Sanders JE, Storb R.

Úvod: na základě studií se nyní byl poprvé použit přípravný předtransplantační režim cyklofosfamid (Cy) a antithymocytární globulin (ATG) u pacientů s aplastickou anémií (AA) pro první transplantaci od HLA identického příbuzného dárce, s imunosupresí methotrexat a cyklosporin A.

Metodika: V letech 1988 až 2004 bylo transplantováno 81 pacientů kostní dřeně od HLA identického rodinného dárce po přípravném režimu Cy/ koňské ATG. Věk pacientů byl od 2 do 63 let.

Zásadní výsledky: Rejekce štěpu byla u 3,7% pacientů (den 21, 39 a 198). Dva z těchto tří pacientů žijí po retransplantaci od stejného dárce, třetí pacient zemřel na infekci dva dny po druhé transplantaci. Všichni ostatní pacienti žijí s přihojeným štěpem. Pravděpodobnost rozvoje akutní GVHD bylo 24%, stupeň II 21,6%, stupeň IV 2,4%. Kumulativní incidence chronické GVHD bylo 26%. Analýza rizikových faktorů akutní a chronické GVHD neprokázala žádný rizikový faktor pro akutní GVHD. Věk a celková dávka transplantovaných buněk kostní dřeně jsou rizikovými faktory chronické GVHD. Nejnižší riziko je ve věkové skupině 18 let a mladší, nejvyšší riziko je ve skupině 38 let a starší. Korelace mezi množstvím transplantovaných CD 34+ buněk a rizikem chronické GVHD nebyla prokázána, ale byla zjištěna korelace v závislosti na počtu jaderných buněk dřeně. Riziko chronické GVHD bylo 3,8, jestliže bylo převedeno $2,4-3,3 \times 10^8$ buněk/kg ve srovnání s podáním méně než $2,3 \times 10^8$ buněk/kg, jestliže bylo podáno více než $3,4 \times 10^8$ buněk/kg bylo riziko chronické GVHD 7,7. Z toho důvodu bude nutno přehodnotit současné doporučení o vhodnosti podání co nejvyšší dávky buněk kostní dřeně. Současně platné doporučení je postaveno především na riziku rejekce štěpu v závislosti na podané dávce buněk kostní dřeně. Vlivem účinnějších transplantačních přípravných režimů a používáním deleukotizovaných a ozářených transfuzních přípravků je riziko rejekce nízké a tedy k redukci rizika chronické GVHD je vhodné transplantovat nižšími dávkami buněk kostní dřeně. U šesti pacientů se rozvinuly malignity: jedna fatální EBV lymfoproliferace z dárcovských buněk po steroid rezistentní akutní GVHD, léčené anti-CD3 monoklonální protilátkou a králičím ATG. Dalších pět pacientů žije bez příznaků malignity (1x adenokarcinom sigmoidea, 3x karcinom kůže, 1x karcinom v dutině ústní) Výskyt karcinomů byl srovnatelný jako po Cy samotném, vyšší byl mezi pacienty s chronickou GVHD (17%). V současnosti žije 71 z 81 pacientů, medián sledování je 9,2 roku. Karnofsky skóre 100% má většina přežívajících pacientů (78%), skóre 90 má 13%, skóre 80 a méně má pouze 9%. Sedm pacientů, kteří měli chronickou GVHD jsou po avaskulární kloubní nekróze. Devět pacientek a sedm partnerek mužských pacientů měli celkem 17 úspěšných těhotenství a jedna pacientka je v době psaní rukopisu těhotná. Dále bylo 5 elektivních potratů a 7 přirozených potratů. Všechny, kromě jedné, měly následně úspěšná těhotenství.

Deset pacientů z 81 zemřelo: 3 na komplikace preexistujících komorbidit, jeden na aspergilovou pneumonii, jeden na generalizovanou kandidózu, jeden na intersticiální plicní fibrózu v souvislosti s dyskeratosis congenita, dva pacienti zemřeli na infekci a jeden na lymfoproliferaci v době léčby akutní nebo chronické GVHD, jeden na septikémii E. coli po rejekci štěpu. Multivariantní analýza prokázala jako rizikový faktor úmrtí věk.

Interpretace a závěry: Cy/ATG je dobře tolerovaný režim, zajišťující dostatečnou imunosupresi s nízkou rejekcí štěpu i u polytransfundovaných pacientů. Na nižší riziko rejekce má také vliv použití deleukotizovaných a ozářených transfuzních přípravků. Celkové přežití je 88%, ale je stále prostor pro zlepšení výsledků. Protože je stejná kumulativní incidence akutní GVHD jako ve stejném režimu bez použití ATG, lze pochybovat zda koňské ATG způsobuje dostatečnou depleci T lymfocytů in vivo. Vzhledem k předpokládané vyšší incidenci chronické GVHD po PBSC je upřednostňováno použití kostní dřeně. Snížení transplantované dávky jaderných buněk kostní dřeně na $2,5 \times 10^8$ buněk/kg od HLA identického příbuzného dárce může dále redukovat riziko chronické GVHD.

Zpracovala: MUDr. Yvona Brychtová, Interní hematologická klinika LF MU Brno a FN Brno