

## High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation

Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al., *Blood* 2007; 110: 4576 - 4583.

**Úvod:** Význam shody v jednotlivých HLA genech (lokusech) je u transplantací krvetvorných buněk (SCT) s nepříbuznými dárci stále široce diskutován a jednoznačný konsensus dosud nebyl nalezen. Prezentovaná analýza vychází z dosud největšího publikovaného souboru nepříbuzensky transplantovaných a zaměřuje se na zodpovězení 3 otázek: 1. jak je ovlivňuje výsledek SCT neshodný dárci oproti shodnému, 2. jaké neshodné dárci preferovat a 3. jaký je význam HLA shody pro úspěch SCT ve srovnání s ostatními klinickými charakteristikami dárce/pacienta?

**Metodika:** Retrospektivní studie 3857 pacientů nepříbuzensky transplantovaných myeloablativním režimem (94% BM) z databáze NMDP (nár. registr USA). Všechny páry byly retrospektivně DNA retypizovány na „high-resolution“ (HR) úrovni. HR shoda na úrovni HLA-A,-B,-C a –DRB1 byla považována za 8/8 plně shodný pár. Všechny prezentované výsledky testovány multivariantní analýzou se všemi základními klinickými charakteristikami. S ohledem na velké množství srovnávaných parametrů byly za statisticky signifikantní považovány pouze hodnoty  $P < .01$ .

**Výsledky:** *Neshody v 1 lokusu:* Izolované neshody v 1 HLA-A,-B,-C, DRB1 lokusu (7/8) byly asociovány s nižším OS, DFS a vyšší TRM a aGVHD ve srovnání s plně (8/8) shodnými páry. Nebyl pozorována signifikantní rozdíl mezi 1 neshodou na úrovni alely (HR neshoda) či antigenu (LR neshoda) a to pro každý lokus s výjimkou HLA-C, kde alelická neshoda je příznivější než neshoda na úrovni antigenu. Neshoda v HLA-DQ neměla žádný nepříznivý vliv, pouze byla-li současně přítomná s neshodami v jiných lokusech, pak dále zvyšovala (avšak statisticky nesignifikantně) nepříznivý vliv neshody na přežití. Stejně neutrální vliv na přežití měly i neshody v HLA-DP. Analýza relativního rizika (RR) pro každý lokus ukázala, že izolovaná neshoda v HLA-A (RR 1.36) nebo DRB1 (RR 1.48) jsou hůře tolerovány než neshody v HLA-B (RR 1.16) nebo HLA-C (RR 1.19)

Tab 1: Izolovaná neshoda HLA-A,-B,-C a DRB1

Faktor	OS RR (p value)	DFS RR (p value)	TRM RR (p value)	aGVHD RR (p value)
Jakýkoliv jednotlivý lokus vs. shoda	1.25 (<.001)	1.23 (<.001)	1.40 (<.001)	1.48 (<.001)
Jakákoliv jednotlivá alela vs. shoda	1.30 (<.001)	1.28 (.002)	1.40 (<.001)	1.34 (.002)
Jakýkoliv jednotlivý antigen vs. shoda	1.22 (.001)	1.20 (.002)	1.40 (<.001)	1.59 (<.001)
Jakýkoliv jednotlivý antigen vs. alela	1.07 (0.40)	1.07 (.39)	1.00 (.98)	0.85 (.12)

**Počet neshod:** Zvyšování počtu neshod statisticky významně zhoršovalo výsledek SCT. Srovnáním shod 8/8, 7/8 a 6/8 ukázalo 1-rok OS 52%, 43 % a 33%. Tedy každá neshoda navíc snížila přežití o 9-10 %.

Tab 2: Výsledky podle stupně HLA-A,-B,-C,-DRB1 shody

Stupeň shody	8/8	7/8	6/8
Počet pacientů	1840	985	633
OS 1-rok/5-let (%)	52/37	43/29	33/22
DFS 1 rok (%)	47	38	29
TRM v 1 roce (%)	36	45	55
Relapsy v 1 roce (%)	18	16	15
cGVHD v 1 roce (%)	44	36	32
aGVHD gr II-IV ve 100 dnech (%)	28	37	44

*HLA shoda versus charakteristiky pacienta/dárce:* RR pro 1 HLA neshodu bylo 1,25 (25 % vyšší riziko smrti s neshodou) a bylo tedy podobně významné jako RR dané věkem pacienta, CMV statusu či stavem nemoci. Mezi HLA a těmito proměnnými nebyla pozorována interakce, tedy HLA shoda byla významná bez ohledu na uvedené klinické faktory.

Tabulka 3: Vybrané stat. významné asociace mezi charakteristikami pacienta/dárce a přežitím

Proměnná/kategorie	Počet párů	HR	p
<b>HLA shoda</b>			
8/8	1840	1.00	
7/8	985	1.25	<.001
6/8	633	1.65	<.001
<b>Stav nemoci</b>			
Časná	1454	1.00	
Intermediární	1352	1.38	<.001
Pokročilá	645	1.90	<.001
<b>Věk pacienta</b>			
Mladší 31 let	1467	1.00	
31-45 let	1263	1.51	<.001
Nad 45 let	728	1.79	<.001
<b>Dárce/pacient CMV</b>			
-/-	1209	1.00	
-/+	969	1.31	<.001
+/-	555	1.08	.23
+/+	623	1.36	<.001

Interpretace a závěry: Alelická (high-resolution) shoda v HLA-A,-B,-C a DRB1 – tedy 8/8 - je asociována s nejlepším přežíváním. Každá další neshoda je spojena s 9-10 % zhoršením přežití. Není-li plně shodný dárce dostupný, pak izolované neshody v HLA-B nebo HLA-C se zdají být lépe tolerovány než neshody v HLA-A nebo -DRB1. Neshoda HLA-DQ a DP nemá na přežití po SCT signifikantní vliv, nicméně při neshodách v ostatních lokusech je vhodné se DQ neshodě vyhnout. V multivariantní analýze zůstává HLA shoda jediným signifikantním faktorem ze strany dárce ovlivňujícím přežití pacienta. Ostatní dříve uváděné faktory jako věk a pohlaví dárce zde nevyšly signifikantní. Na druhou stranu multivariantní analýza potvrdila statisticky významnou signifikanci řady faktorů na straně pacienta – především typ a stadium nemoci. Právě stádium nemoci je faktor, který nejspíše mohou transplantující lékaři ovlivnit včasnou indikací a provedením SCT. Doba vyhledávání plně HLA shodného dárce musí být vždy pečlivě zvažována oproti riziku progresu nemoci během zdlouhavého vyhledávání dárce, neboť i nepříznivé konsekvence suboptimální HLA shody mohou být méně závažné než rizika SCT v době silně pokročilé nemoci.

Zpracoval: MUDr. Pavel Jindra, Český Národní Registr Dárců Dřeně & Hematologicko-Onkologické oddělení FN Plzeň