

Allogen knoglemarvstransplantation

Henrik Sengeløv, Bendt Nielsen & Lars L. Vindeløv

Allogen knoglemarvstransplantation (KMT) på en leukæmi-patient blev udført første gang i 1969 af *Donnall E. Thomas*. En søskendedonor fik ved aspiration af spina iliaca posterior i universel anæstesi udhentet knoglemarv, der blev transfunderet til patienten. Som det fremgår andetsteds i denne udgave af Ugeskrift for Læger er man i stigende omfang gået over til intravenøs indgift af stamceller høstet fra perifert blod på donorer forbehandlet med vækstfaktorer.

Transplantationsindikationer

Godt 500 transplantationscentre udfører omkring 15.000 allo-gene transplantationer om året på verdensplan [1]. Diagnoserne på patienter transplanteret i Europa i perioden 1990-2000 fremgår af **Tablet 1**. Den hyppigste indikation for allogen KMT er akutte leukæmier (ca. 45%) efterfulgt af kronisk myeloid leukæmi, der alene udgør ca. 24%. Indikationerne ændrer sig i øjeblikket på grund af muligheden for behandling med tyrosinkinasehæmmer (imatinib) af kronisk myeloid leukæmi [2] og introduktionen af nonmyeloablative KMT (mini-KMT) [3]. Dette har bevirket, at antallet af patienter med kronisk myeloid leukæmi, der henvises til KMT, er stærkt faldende, hvorimod flere patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, myelomatose og andre lymfoide sygdomme henvises til mini-KMT [4]. I enkelte, eksperimentelle undersøgelser er der også vist effekt af mini-KMT på solide tumorer.

Donor

Vævstypning (HLA-bestemmelse) af patient og donor er fundamental for et vellykket resultat, og området har gennemgået en eksplosiv udvikling igennem det sidste årti [5], se artiklen af *Svejgaard et al* i dette nummer [6].

Søskende er de hyppigste stamcelledonorer og benyttes ved 60-70% af alle allo-gene transplantationer. Hos ca. 5% bruges et andet familiemedlem. De resterende transplantationer udføres med en ubeslægtet, HLA-matchet donor (MUD) hentet blandt de ca. 8 mio. donorer, der er tilmeldt registre verden over.

Rationale

Ved den myeloablative transplantation bevirker forbehandlingen (konditioneringen) i sig selv en antileukæmisk eller antineoplastisk effekt, men det er de transplanterede T-celler, der dræber »den sidste tumorcelle«. Det er vist, at man uden brug af kemoterapi kan indgive en lille dosis T-lymfocytter fra den oprindelige donor til en knoglemarvstransplanteret patient i relaps og dermed helbrede patienten [7]. Dette er for-

mentlig det bedste kliniske eksempel på, at alloreaktivitet alene kan eradikere en malign sygdom. Denne alloreaktivitet mod leukæmicellerne, også kaldet graft versus leukæmi (GVL) er den ønskelige effekt af alloreaktivitet, hvorimod graft versus host-sygdom (GVHD, se nedenfor) er en u hensigtsmæssig virkning heraf. GVL er ikke begrænset til leukæmiceller, men er også vist aktiv mod lymfomer, myelomatose og hypernefrom. GVL kan være effektiv uden klinisk GVHD, og GVHD kan behandles, uden at GVL elimineres.

Procedure (myeloablative, nonmyeloablative)

Konditioneringen til myeloablative allogen transplantation består typisk af højdosis cyclophosphamid (120 mg/kg) kombineret med helkropsbestråling (4 Gy×3) eller højdosis busulfan (16 mg/kg). Dette efterlader patienten i dyb leuko- og trombocytopeni i 2-4 uger. Patienten er som hovedregel i dette tidsrum isoleret på en speciel stue med sterilfiltreret luft under overtryk. Der gives immunsuppressiv behandling i form af ciclosporin fra transplantationsdagen og til ca. seks måneder efter transplantationen, længere hvis der er kronisk GVHD.

Gennem de seneste otte år er der udviklet en række non-myeloablative regimener, der er justeret således, at graden af lymfo- og myelosuppression netop muliggør, at donorstamceller kan transplanteres, men uden at recipienten bliver svært

Tablet 1. Indikationer for allogen stamcelletransplantation i Europa 1990-2000.

	Patienter	
	n	%
<i>Leukæmier</i>	33.509	75,9
Akut myeloid leukæmi	10.990	24,9
Akut lymfatisk leukæmi	8.871	20,1
Kronisk myeloid leukæmi	10.559	23,9
Myelodysplastisk syndrom	2.680	6,1
Kronisk lymfatisk leukæmi	409	0,9
<i>Lymfoproliferative sygdomme</i>	3.930	8,9
Myelomatose	1.470	3,3
Mb. Hodgkin	320	0,7
Non-Hodgkin lymfom	2.140	4,8
<i>Solide tumorer</i>	272	0,6
<i>Nonmaligne sygdomme</i>	5.695	12,9
Aplastisk anæmi (+ Fanconi)	2.483	5,6
Talassæmi	1.349	3,1
Kombinerede immundefekter	724	1,6
Medfødte stofskiftesygdomme	1.112	2,5
Autoimmune sygdomme	27	0,1
<i>Andre</i>	759	1,7
I alt	44.165	100

Kilde: [1].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

cytopenisk, deraf navnet, mini-KMT. På Rigshospitalet bruges Seattle-protokollen, der består af fludarabin 90 mg/m² og helkropsbestråling (2 Gy), og denne behandling giver minimal myelosuppression og har beskedne bivirkninger [8]. Efter minikonditionering og stamcelleindgift vil de transplanterede celler under immunosuppressiv behandling langsomt (uger) eliminere recipientens knoglemarvsceller, således at en tilstand med blandet kimærisme afløses af fuld (donor)kimærisme. Ved mini-KMT består den immunosuppressive behandling af ciclosporin og mycophenolat mofetil. Bivirkningerne af konditioneringen er så beskedne, at en del af patienterne kan behandles ambulant, om end komplikationer senere i transplantationsforløbet som regel vil medføre indlæggelse.

Komplikationer

Komplikationer ved knoglemarvstransplantation kan inddeles i tre hovedgrupper: toksicitet ved konditioneringen, GVHD og infektioner.

Ved myeloablative transplantation er der svære akutte, toksiske bivirkninger hos hovedparten af patienterne efter konditioneringen. Svær kemoterapiinduceret stomatit med morfikkrævende smerter og kompromitteret synkefunktion ses hos alle. Specielt patienter, der tidligere har modtaget høj-dosis kemoterapi, er i risiko for at få venookklusiv sygdom (VOD) i leveren, hvilket medfører væskeretention, bilirubin-stigning og ultimativt leversvigt.

Ved minitransplantation ses minimal toksicitet i tilslutning til konditioneringen, selv hvis patienten er autologt transplanteret umiddelbart forinden.

Akut GVHD-sygdom bidrager betydeligt til morbiditeten og mortaliteten ved knoglemarvstransplantation. Patogenezen er en toksisk alloreaktivitet udøvet af de transplanterede lymfocytter mod recipientens raske celler, hvilket klinisk medfører varierende grader af hudeksantem, enterit og hepatitis, der ubehandlet kan udvikle sig fatalt. Akut GVHD behandles med store doser glukokortikosteroid og øgning af den øvrige immunosuppressive behandling. GVHD-sygdom ses lige hyppigt ved myeloablative og mini-KMT, og med samme morbiditet og mortalitet. Kronisk GVHD optræder senere i transplantationsforløbet og er klinisk et varierende symptom-kompleks med siccasymptomer fra mund og øjne, lichenisering og ulceration af slimhinder, hudforandringer (dyspigmentering, sklerodermi), bronchiolitis obliterans og leverpå-virkning.

Udviklingen af nye antimikrobielle stoffer har betydet, at mortaliteten af infektioner er faldet, om end svampeinfektioner, specielt invasive *Aspergillus*-infektioner synes at være et tiltagende problem [9]. Svampeinfektioner optræder især senere i transplantationsforløbet (måneder), og optræder lige så hyppigt hos minitransplanterede som hos myeloablative transplanterede, hvorimod incidensen af bakteræmi er lavere hos minitransplanterede [10].

Den procedurerelevante mortalitet (mortalitet før dag

100 efter transplantation) ved myeloablative knoglemarvstransplantation er 25-40%, og 5-10% ved nonmyeloablative transplantation, afhængig af recipientalder og donor. Mortaliteten ved myeloablative transplantation er også aldersafhængig og stiger drastisk ved patientalder over 45-50 år, hvorimod patienter op til 70 år kan tåle en minitransplantation.

Resultater

Overlevelsen efter knoglemarvstransplantation er ud over recipientalder, tidligere behandling og donor betinget af grundsygdommen, og på grund af faktorenes kompleksitet må overlevelsesdata efter allogen transplantation tolkes under hensyntagen til disse forhold. I både Europa og USA har man oprettet registre, hvor man opsamlar data fra transplantations-centrene, og de store datamængder muliggør mere detaljerede analyser. I **Tablet 2** ses resultater af myeloablative transplantation fra 1994 til 1999 indhentet fra International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR), hvor enkelte faktorer er udspecificeret.

Resultater og overlevelsen for minitransplantation er mere komplicerede at tolke end resultaterne og overlevelsen for myeloablative transplantation, idet sygdomsspektret er meget større, og patienterne typisk tidligere er blevet behandlet med flere regimener kemoterapi. Mini-KMT er som tidligere anført kun udført gennem de seneste år, hvorfor resultaterne p.t. stadig akkumuleres. Hos en population af tidligere intensivt behandlede patienter med »intraaktable« hæmatologiske sygdomme blev der observeret en 19-måneders-overlevelse på 35%, heraf var 72% i komplet remission [12]. Ingen af disse patienter var kandidater til en myeloablative transplantation på grund af typen af sygdom, alder eller komplicerende komorbiditet. At en fraktion af disse intensivt behandlede patienter gik i komplet remission viser også, at alloeffekten kan omgå kemoterapieresistens.

Tablet 2. Treårsoverlevelse efter standard allogen knoglemarvstransplantation for hæmatologiske sygdomme, 1994-1999.

Sygdom, donor	Treårs-overlevelse i procent*	n
SAA, patient <20 år, søskendedonor	76	844
SAA, patient >20 år, søskendedonor	67	845
SAA, patient <20 år, MUD-donor	53	358
SAA, patient >20 år, MUD-donor	32	114
CML, 1. CP, søskendedonor	70	2.876
CML, 1. CP, MUD-donor	54	613
AML, 1. CR, søskendedonor	60	3.298
AML, 1. CR, MUD-donor	40	991
ALL, 1. CR, patient <20 år, søskendedonor	61	561
ALL, 1. CR, patient >20 år, søskendedonor	48	909
ALL, 1. CR, patient <20 år, MUD-donor	50	280
ALL, 1. CR, patient >20 år, MUD-donor	40	223

Kilde: [11].

*) afrundet.

SAA: aplastisk anæmi, CML: kronisk myeloid leukæmi, AML: akut myeloid leukæmi, ALL: akut lymfatisk leukæmi, MUD: matchet ubeslægtet donor, CR: komplet remission, CP: kronisk fase.

Perspektiver

Fordelen ved myeloablative knoglemarvstransplantation er, at den kraftige antineoplastiske konditionering giver en periode med sygdomskontrol, hvor GVL får tid til at sætte ind. Ulempen er som anført den udtalte toksicitet. Princippet i mini-transplantation med reduceret, men tilstrækkelig forbehandling er attraktivt på grund af det milde transplantationsforløb, men da man ikke kan forvente væsentlig effekt på grundsygdommen af konditioneringen, er det en forudsætning, at sygdommens spontanforløb muliggør en progressionsfri periode, indtil alloeffekten sætter ind.

Der vil formentlig være patienter, der overbehandles med en myeloablative transplantation, og kliniske undersøgelser er påbegyndt med henblik på at identificere kandidater til mini-transplantation (aplastisk anæmi, akutte leukæmier i stabil remission).

Vi står over for store ændringer inden for allogen knoglemarvstransplantation; spektret af hæmatologiske sygdomme og patientkategorier, der potentielt kan helbredes ved en allogen transplantation, udvides, og nogle indikationer forsvinder. Tendensen synes at være en individuel tilpasning af den enkelte transplantation med brug af en række sygdomsspecifikt designede konditioneringer.

Der vil i højere grad end nogensinde blive brug for kliniske undersøgelser og dataindsamling til centrale registre med det formål at dokumentere og udvikle allogen knoglemarvstransplantation.

Korrespondance: *Henrik Sengeløv*, Hæmatologisk Klinik II, Finsencentret,

H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: sengelov@rh.dk.

Antaget den 17. november 2003.

H:S Rigshospitalet, Finsencentret, Hæmatologisk Klinik II, og Århus Universitetshospital, Århus Amtssygehus, Hæmatologisk afdeling B.

Litteratur

1. Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B et al; Accreditation Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood* 2002; 100:2374-86.
2. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-7.
3. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001;97:3390-400.
4. Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J et al; European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Accreditation Committee. Increasing use of reduced intensity conditioning transplants: report of the 2001 EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:813-31.
5. Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ et al. Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2001;345:1794-800.
6. Svejgaard A, Jakobsen BK, Dickmeiss E. Vævstyper. *Ugeskr Læger* 2003; 165:4834-6.
7. Mackinnon S, Papadopoulos EB, Carabasi MH et al. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease *Blood* 1995;86:1261-8.
8. Storb R, Yu C, Barnett T et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in dog leukocyte antigen-identical littermate dogs given lymph node irradiation before and pharmacologic immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* 1999;94:1131-6.
9. Marr KA, Carter RA, Boeckh M et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002;100:4358-66.
10. Junghans C, Marr KA, Carter RA et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic he ntrol study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:512-20.
11. Horowitz M. Report on state of the art in blood and marrow transplantation. *IBMTR/ABMTR Newsletter* 2002;9:1.
12. Storb R. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – yesterday, today, and tomorrow. *Exp Hematology* 2003;31:1-10.

Behandling af kræftsygdomme med højdosis kemoterapi og autolog stamcelletransplantation

Christian Hartmann Geisler, Kirsten Gedske Daugaard, Ebbe Dickmeiss, Marianne Ifversen & Lene Meldgaard Knudsen

Højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation (HDT + ASCT) blev udviklet i 1980'erne som en følge af det øgede kendskab til dosis-effekt-relationerne for visse cytostatika, især de alkylerende midler, hvoraf dosis ofte kan øges ti-fold med knoglemarvsaplasi som eneste alvorlige bivirkning. Udviklingen af stamcellehøst fra blodet, baseret på pålidelig tælling af CD34⁺-celler, medførte en stærkt øget anvendelse

af HD + ASCT i første halvdel af 1990'erne ved en lang række maligne sygdomme. Der er siden udført et stort internationalt arbejde med at klarlægge indikationerne herfor. I det følgende gennemgås de væsentligste evidensbaserede indikationer for HDT + ASCT i behandlingen af såvel hæmatologiske som solide tumorer hos børn og voksne.