

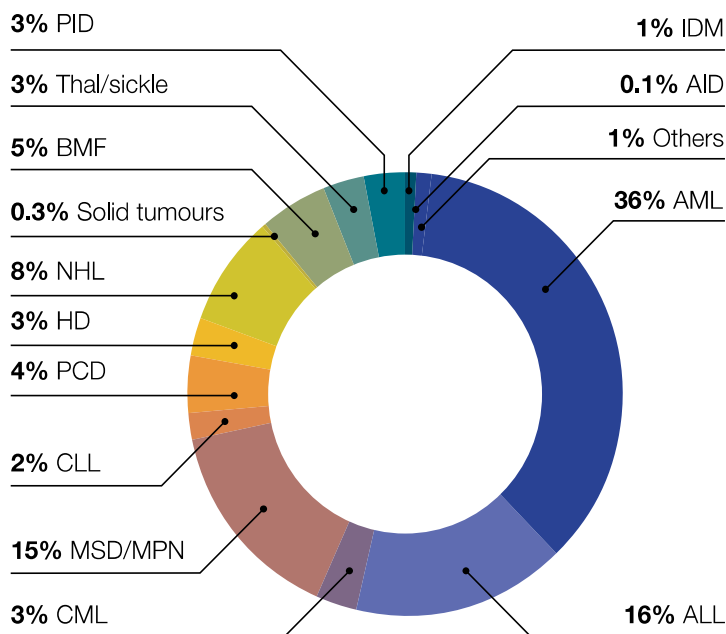
# ALOGENNÍ TRANSPLANTACE HEMATOPOETICKÝCH KMENOVÝCH JAKO PŘÍKLAD IMUNOTERAPIE - kazuistika

Veronika Válková

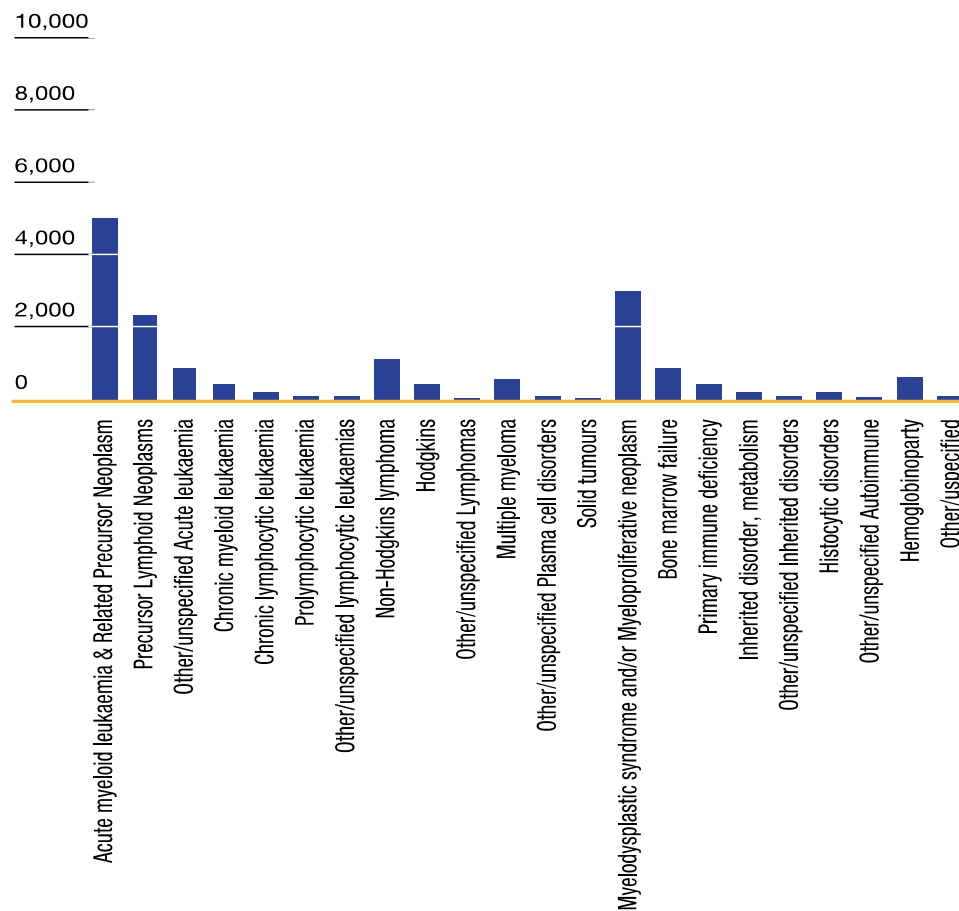
# Úvod

Alogenní transplantace krvetvorných buněk představuje standardní možnost kurativní léčby pro řadu vysoce rizikových hematologických malignit, selhání funkce kostní dřeně nebo geneticky podmíněných onemocnění

Figure 1a: Main indication for transplant: allogeneic HSCT



Allografts



# Princip alogenní SCT

Největším problémem provedení alo-SCT představuje překonání HLA bariery

**MHC system** (v obl 6p21.3) je uspořádán do 3 hlavních oblastí:

**HLA I. třídy (A,B,C)** , **II.třídy (DR,DQ,DP)** a **III.třídy (komplement, TNF)**

Za ideálního dárce je považován dárce shodný (high resolution) v hlavních polymorfních HLA lokusech HLA-A, -B, -C, -DRB1 (8/8), ev 10/10 (DQB1)

# Princip alogenní SCT – GVL efekt

- Protinádorový efekt alogenní transplantace spočívá jednak v použití chemo/radioterapie v rámci přípravného režimu, ale hlavní roli v udržení protinádorové kontroly představuje převedení aloreaktivních T buněk – graft versus leukemia (GVL) efekt
- Podstatou GVL efektu je rozpoznání rozdílných major nebo minor histokompatibilních antigenů, ev tumor specifických Ag, které vyvolá aktivaci T buněk (NK bb, B lymfocytů) a následnou eliminaci cílových struktur
- Problém je, že většina rozpoznávaných antigenů je široce distribuována v oblasti různých tkání (nejsou tumor-specifické)
- Na stejném pricipu dochází k rozvoji tzv graft-versus host disease (GVHD), potenciálně fatální komplikace
- Hlavní úsilí v oblasti transplantací kmenových buněk je tedy směřováno k oddělení GVL od GVHD

# Mechanismy aloreaktivity (GVL)

1. Rozdíly v HLA - cross-reaktivita **T-lymfocytů** na cizí Ag ve vazbě na non-self HLA molekuly
2. V případě HLA shodných dárců jsou mHAgS nebo tumor specifické Ag prezentovány T-lymfocytům (CD4, CD8) ve vazbě příslušné na HLA molekuly
3. Tvorba specifických **protilátek** (proti mHag, TAA..)
4. **NK buňky** – cizí buňky postrádají příslušný inhibiční signál pro KIR – tedy dochází k aktivaci NK buňky a lýze cíle

# Klinické důkazy existence GVL efektu

- Vyšší incidence relapsů po autologní či syngenní transplantaci
- Snížení rizika GVHD, ale vyšší incidence relapsů při použití T-deplece
- Nižší incidence relapsů u pacientů, kteří rozvinou chronickou GVHD
- Účinnost DLI (donor lymphocytes infusion) v léčbě relapsů či reziduální nemoci po alo-SCT

Problémem je různá sensitivita jednotlivých onemocnění vůči GVL:

Nejlepší účinnost: CML (CLL, low grade lymfomy)

Střední účinnost: ostatní NHL, AML, MDS

Nejhorší: Hodgkinův lymfom, ALL

# Kazuistika – muž, 1944, CLL

**Chronická lymfatická leukémie**, datum dg. 15.10.1998, stadium RAI I, CD 38 pos., del (q13)(q14), del ATM (11q22.3), nemut IgVH

- do 12/2001 bez terapie jen sledování (tzv strategie watch and wait)
- Terapie zahájena 1.3.2001 Leukeran + Prednison
- 04.-09.2001 8x chemoterapie CHOP s dosažením jen parciální remise.
- 09.2002 progresse jen v uzlinách a splenomegalie - 10.2002 splenektomie
- 11.2002 -02.2003 4x Rituximab (anti-CD20)+ chemoterapie FluCy
- 02.-04.2003 4x Rituximab + chemoterapie ESHAP - dosaženo parciální remise.
- 04.2003 neúspěšný pokus o mobilizaci perif. kmenových buněk po 2.R-ESHAPu
- 05.-06.2003 radioterapie (20 Gy) na uzlinová rezidua (nitrobřišní uzliny)
- 02.2005 progresse choroby v ozařované oblasti
- 03.-06.2005 6x R-ICE, po léčbě stabilní nemoc (stac. nález na CT i v KD).
- 4x Campath (anti-CD52) + Fludara do 19.6.2006 - progresse na terapii -
- dle CT z 15.9. 2006 (*axilární uzliny do 2cm, progresse v mediastinu na 6x2 cm masa subcarinální, masy v retroperit a mesenteriu: v úrovni jater. hilu 13x10cm, kolem tr coeliacus 12x16cm, , pod dol polem pr jater. laloku 9cm, v úrovni renální stopky 15x10cm, v mesenteriu nejv 10cm*)

# Kasuistika – muž, nar 1944, CLL

Pacient refrakterní na v té době dostupnou léčbu – po 7 liniích terapie

Indikován k provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk (alo-SCT)

Alo-SCT, od HLA shodného, nepříbuzného dárce , přípravný režim redukované intenzity - Fludarabin/Busulfan /ATG, převod periferních kmenových buněk (PBPC) dne 11.10.2006

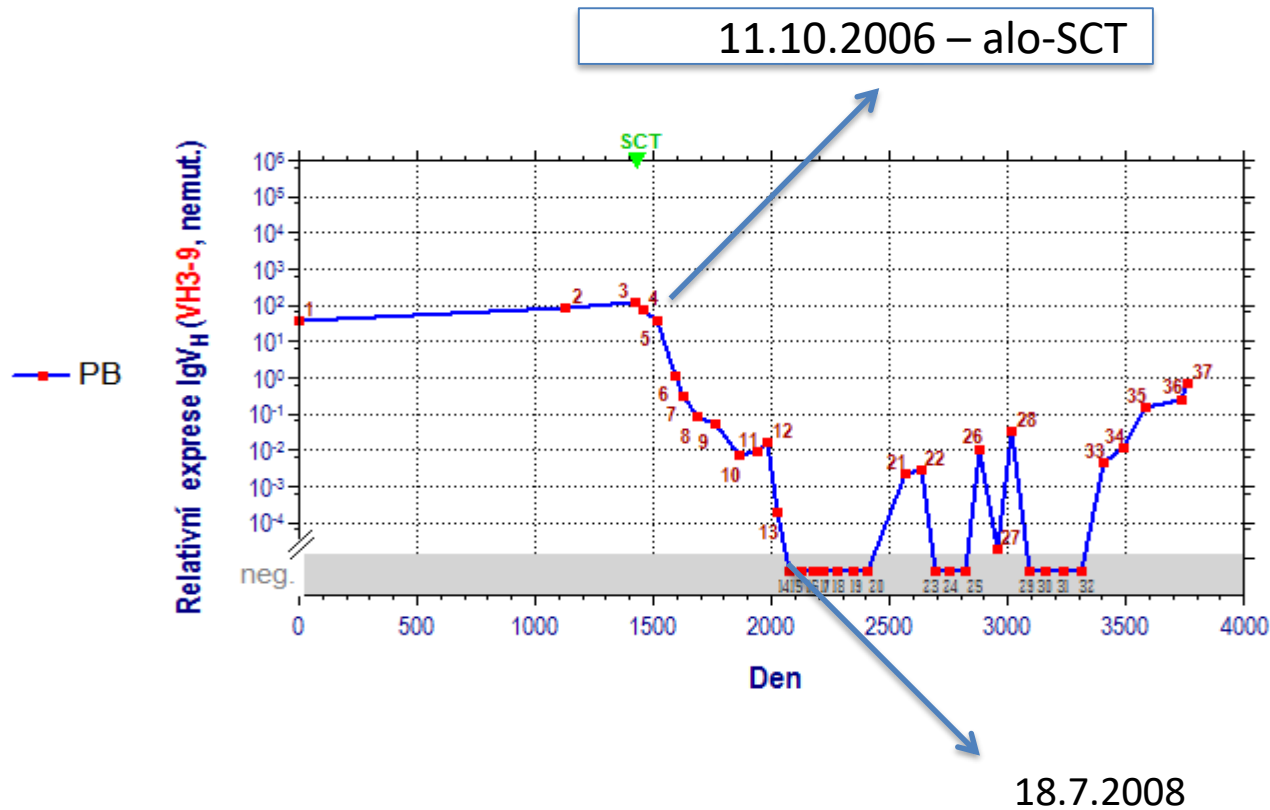
2 měsíce po alo-SCT rozvoj akutní reakce štěpu proti hostiteli (aGVHD) grade II (postižení kůže a horního GIT) – s rychlou odpovědí na steroidní léčbu

Plynule přechod v chronickou GVHD, klin mírná, nevyžaduje systémovou steroidní th, v dalším potranspl průběhu dlouhodobě stabilní (postižení - sicca sy oční, sliznice DU)

Z hlediska základního onemocnění –CLL - dosaženo kompletní remise, včetně molekulární negativity (18.7.2008)

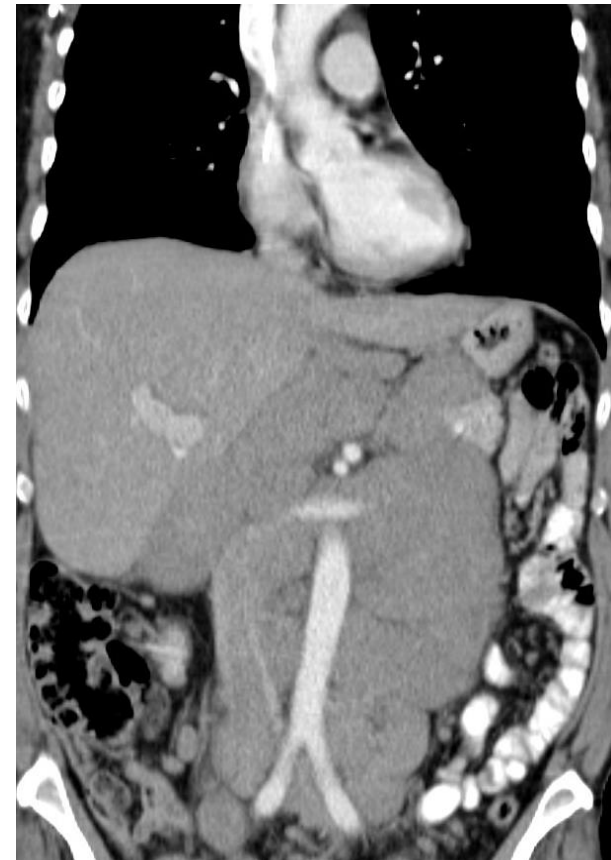


# Kazuistika – muž, nar 1944, CLL – kinetika minimální reziduální nemoci (MRD)



1	11/11/02
2	13/12/05
3	03/10/06
SCT	11/10/06
4	01/11/06
5	02/01/07
6	20/03/07
7	24/04/07
8	26/06/07
9	07/09/07
10	18/12/07
11	04/03/08
12	15/04/08
13	27/05/08
14	18/07/08
15	02/09/08
16	21/10/08
17	09/12/08
18	06/02/09
19	10/04/09
20	12/06/09
21	20/11/09
22	22/01/10
23	26/03/10
24	21/05/10
25	30/07/10
26	01/10/10
27	10/12/10
28	14/02/11
29	29/04/11
30	01/07/11
31	16/09/11
32	02/12/11
33	02/03/12
34	01/06/12
35	31/08/12
36	30/01/13
37	27/02/13

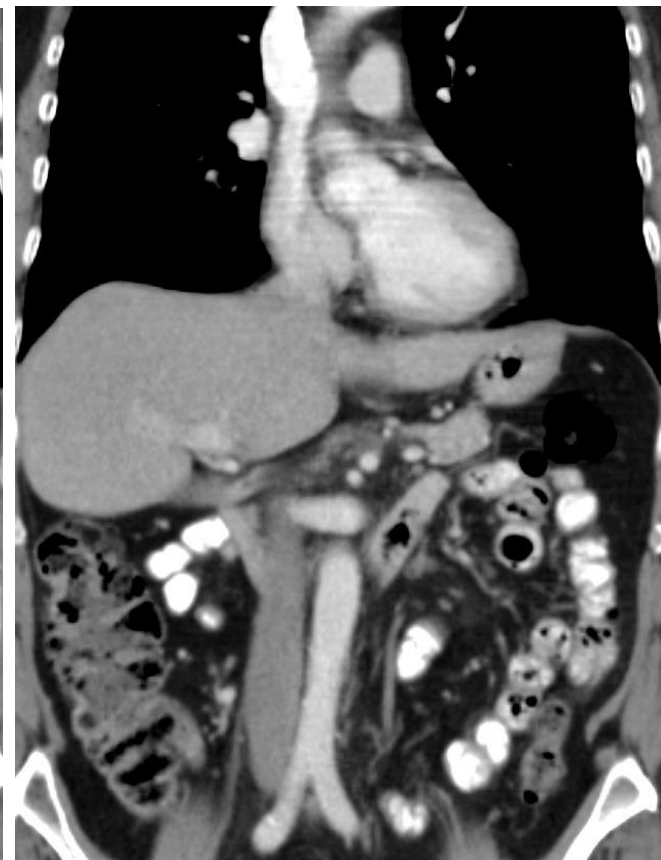
# Kazuistika (muž, 1944, CLL) - CT před a po alo-SCT (11.10.2006)



15.9.2006  
1 měsíc před alo-SCT



9.1.2007  
4 měsíce po alo-SCT



21.5.2010  
43 měsíců po alo-SCT

# Kazuistika – muž, nar 1944, CLL

4.10.2012 (6 let po alo-SCT) relaps (CT- progrese uzlin v obl retroperit -max 22 a 25 mm, minimální nález infiltrace KD –podána chemoterapie FCR (redukované dávky)- podány 4 cykly s dosažením uzlinové remise

7.3.2013 podány DLI (infuze dárcovských lymfocytů) v dávce  $6 \times 10^6 / \text{kg}$  CD3+

15.4.2013 rozvoj GVHD typu overlap syndrom (přítomnost projevů akutní i chronické GVHD), klin. těžká forma (játra 3, GIT 2, kůže 3)  
refrakterní na kortikosteroidy

na komplikace spojené s refrakterní GVHD pacient zemřel 18.8.2013, v remisi CLL

# Alo-SCT souhrn

Alogenní transplantace krvetvorných buněk představuje nespecifickou formu adoptivní imunoterapie

Pro řadu hematologických malignit představuje jedinou potenciálně kurativní léčebnou možnost

Vzhledem k tomu, že nejsme schopni oddělit cílený GVL (graft versus leukemia) efekt od nežádoucí GVHD (graft versus host disease), je tato metoda zatížena vysokým rizikem komplikací

Rozvoj GVHD může být spojen se závažnými komplikacemi – jak nejrůznějších forem orgánového postižení touto reakcí, tak závažnými infekčními komplikacemi v důsledku dlouhodobé a intenzivní imunosuprese