

## II./3.9. fejezet: Daganatos betegségek összejt-kezelése

Masszi Tamás



Ebben a tanulási egységben az egyes daganatos betegségek összejt-transzplantációval történő kezelési lehetőségeinek és a felmerülő szövődményeknek az áttekintése a cél.

**A felhasználó a fejezet feldolgozása után** tisztában lesz az összejt-transzplantáció fogalmával és azzal, hogy mely daganatos betegségek esetében alkalmazható.

### Bevezetés



A standard dózisú kemoterápiás kezelésre nem, de supraletális kemoterápiára vagy sugárkezelésre érzékeny daganatok csontvelői toxicitása számos betegség gyógyításának határt szab. A vérképző-öszejt transzplantációval a daganat elpusztítása során nem kell törődnünk a csontvelői sejtek érzékenységeivel, hiszen az irtó kezelést követően a csontvelői funkciót új vérképző őssejtek segítségével újra felépíthetjük.

**Kulcsszavak:** őssejt, allogén autológ, syngen, kimerizmus, immun-rekonstrukció, Graft versus host betegség, krónikus myeloid leukaemia, myelofibrozis

### A fejezet felépítése

- A. Fogalmi meghatározások
- B. Szövődmények
- C. Az őssejt-transzplantáció indikációi
- D. Összefoglalás

### A. Fogalmi Meghatározások

#### Őssejtforrások

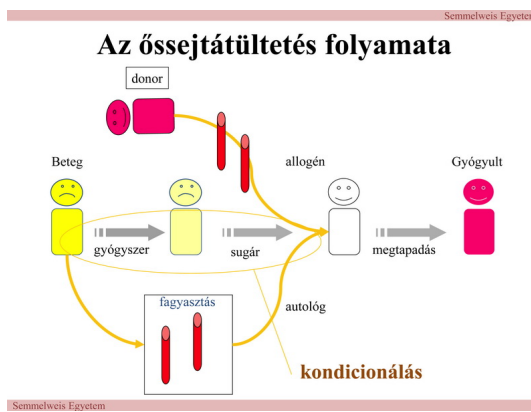
Vérképző őssejteket **csontvelőből**, **vérből** vagy **köldökzsinórvérből** nyerünk. A gyakorlatban őssejtnak tekintjük azokat a progenitor sejteket, amelyek a CD34 sejtfelszíni antigént hordozzák, s egy sikeres átültetéshez a recipiens testtömegére számítva 2-5millió/kg CD34+ sejtre van szükség. A sejtek számát áramlásos citometria segítségével mérjük.

#### Donorok

Ha a beteg saját magának ad őssejteket, **autológ** átültetésről beszélünk. Ilyenkor még a kondicionálás előtt kell összegyűjteni a CD34+ sejteket, és fagyasztva tárolni a transzplantációig. Ha az őssejtdonor egy másik személy, a beavatkozást **allogén** őssejtátültetésnek hívjuk. Ebben az esetben követelmény, hogy a donor és a recipiens transzplantációs antigénmintázata minél pontosabban egyezzen, vagyis HLA identikusak kell legyenek. Ez legkönnyebben akkor fordulhat elő, ha a donor és a recipiens testvérek. Idegen donorok keresésekor ma 12 HLA karaktert veszünk figyelembe, és optimális esetben az egyezés 12/12. Ha a donor

és a recipiens egyetűjű ikrek, akkor ezt **syngén** átültetésnek hívjuk.

Az 1. ábrán az **összejtátültetés** folyamata látható.



1. ábra

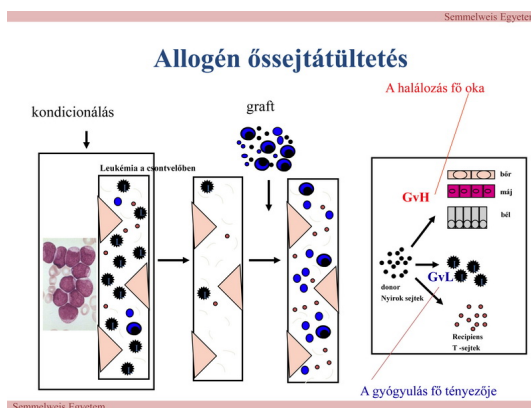
### Kondicionálás

Kondicionáló kezelésnek nevezzük az **összejtátültetést** megelőző (általában) emelt dózisu kemoterápiát, mely daganatos betegségekben *elsősorban a tumor eradikációját célozza*. Ezt gyakran teljes test besugárzással egészítik ki (legtöbbször 12 Gy összdózist alkalmaznak 4 ülésben, fracionáltan). Ha allogén átültetést végzünk, a kondicionálás feladata olyan fokú immunparalízis létrehozása is, mely lehetővé teszi a donorsejtek megtapadását, és megakadályozza azok kilökődését. Az erőteljes kondicionálás idősebb vagy komorbiditásokkal rendelkező betegek számára az átültetést elviselhetetlenné tenné. Emiatt újabban egyre jobban elterjedt az ún. csökkentett intenzitású kondicionáló kezelések alkalmazása.

### Graft versus tumor hatás (GVT)

Az **összejt-transzplantáció** alkalmával az elsődleges gyógyító hatást eredetileg a kondicionáló kezelés volt hivatott kifejteni. Allogén átültetés esetén a donor immunrendszere képes a minimális maradék tumor eliminálására. Ez az alloimmun terápiás hatás az allogén transzplantáció kiemelkedően fontos része.

A klinikai hatás abban mérhető, hogy az allogén átültetést követően a betegség visszaesésének aránya kisebb, mint ugyanolyan kondicionálást követő autológ átültetés esetén. Ez a hatás a különféle daganatokat illetően változó, függ a daganat immunogenitásától, illetve a daganat progressziójának sebességétől, s jó esetben, a túlélésben 15-30%-os előnyt jelenthet.



2. ábra

## ***Kimerizmus***

Allogén transzplantációt követően két egyed sejtei keverednek egy szervezetben, hiszen a recipiens szervezetében donoreredetű hemopoézis jön létre. Ezt az állapotot egy ógörög mitológiai alakról, Kiméráról (akinek oroszlán feje, kecske teste és kígyó farka volt) elnevezve kimerizmusnak hívjuk. Ha a vérképzés minden sejtje donoreredetű, akkor *teljes kimerizmusról* beszélünk, ha a hemopoézis részben donor-, részben recipiens eredetű, akkor *kevert kimerizmus* a helyes elnevezés.

## ***Donor Lymphocita infúzió (DLI)***

A graft versus tumor hatás fokozható, ha donoreredetű lymphocitákat adunk a recipiensnek. Ennek a terápiának előfeltétele a kimerizmus megléte, ami biztosítja az immuntoleranciát a donorsejtek számára. Ennek hiányában a DLI-vel beadott sejtek hamarosan elpusztulnának. A DLI kezelést először CML-ben alkalmazták allogén átültetést követő relapsuskor. Kiderült, hogy a terápia annál hatékonyabb, minél kisebb a tumortömeg, s minél lassúbb a daganat progressiója.

## ***Graft versus host betegség (GVHD)***

A donor immunrendszere a recipiens egészséges szöveteit is képes megtámadni. Az általa kiváltott kórképet graft versus host betegségnek (az angol disease szó miatt GVHD) nevezik. A betegség leggyakoribb megjelenési formája a bőrben, a májban és a gastrointestinalis traktusban jelentkezik.

A *heveny GVHD* bőrpír, maculopapulosus exanthea formájában látható leggyakrabban, olykor májenzim-emelkedéssel jár, illetve zöldes színű, jellegzetes szagú, vizes hasmenést okozhat.

A *krónikus GVHD* Sjögren szindrómára, sclerodermára emlékeztető, szem-, szájszárazsággal, bőrjelenségekkel, panniculitissel, fasciitisszel járó kórkép, súlyos immundeficienciával jár. A GVHD az allogén transzplantációs mortalitás egyik legfőbb okozója. Megelőzése és kezelése egyaránt immunszuppresszív szerekkel történik.

A 3. ábrán az akut és a krónikus ***Graft versus host betegség*** bőrtünetei láthatóak.



3. ábra: Az akut és a krónikus ***Graft versus host betegség*** bőrtünetei

## ***Immun-rekonstrukció***

Autológ átültetést követően fél évvel a betegek immun-rekonstrukciója általában teljes. Allogén átültetést követően inkább másfél évvel számolunk még akkor is, ha graft versus host betegség nem lép fel. Emiatt a transzplantált betegek általában fél-másfél évig az átültetést

követően is antimikróbás profilaxist kapnak. Az allogén transzplantált beteg immunszuppresszív kezelése – a szervátültetésekkel szemben – viszont az átültetést követően elhagyható a kialakuló immuntolerancia következtében.

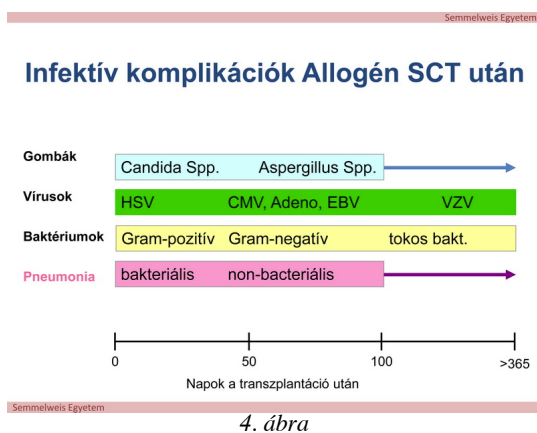
## B. Szövődmények



Csaknem valamennyi betegnek jelentős, többnyire az egész gastrointestinalis traktusra kiterjedő **mucositis** lép fel. Ennek következtében a bélcsatornában élő kórokozók könnyen bejutnak a véráramba, és súlyos **infekciókat** okozhatnak. A bakteriális infekciókon kívül gyakoriak az invazív gombás, a herpesvírus család, valamint a toxoplasma és a pneumocystis carinii által okozott fertőzések. Emiatt valamennyi transzplantált beteg kombinált antimikróbás profilaxisban részesül. A kondicionálás okozta különleges májbetegség a kis intrahepatikus vénák nem thrombotikus elzáródása következtében kialakuló sárgasággal, thrombopeniával, fájdalmas hepatomegáliával, ascitissel jelentkező veno-okkluzív betegség, a **VOD**.

Gyakori és jellegzetes transzplantációs komplikáció a kondicionálás vagy polioma vírus BK okozta **haemorrhagiás cystitis**, valamint a sejtek megtapadását követő három napon belül jelentkező **engraftment szindróma**. Ez utóbbi általában lázzal, esetleg bőrpírral és tüdőinfiltrátummal jár, kórokozót a háttérben nem lehet kimutatni, gyakran autológ átültetés után jelentkezik, valószínűleg a visszatérő neutrofilek és gyulladásos citokinek okozzák, és szteroidra jól reagál.

A 4. ábrán az infektív szövődmények időbeli megjelenése és az etiológiai faktorok láthatóak.



4. ábra

Évekkel a transzplantáció után fellépő komplikációkkal is számolnunk kell. Ezek között a leggyakoribbak **nem malignus betegségek**, mint pl. a cataracta, az osteoporosis, a avascularis csont necrosis, a hypothyreosis, a gonadalis funkciózavarok, az infertilitás. Allogén átültetést követően, különösen teljes test besugárzással történő kondicionálás esetén 5-6 évvel a transzplantáció után a **második solid tumor** fellépésének valószínűsége folyamatosan növekszik, és 20 évvel az átültetést követően mintegy 8%-os gyakoriságot ér el. A leggyakrabban laphámsejtes rákok, melanoma, pajzsmirigyrák, központi idegrendszeri daganatok fordulnak elő. Autológ átültetést követően (különösen hematológiai malignitások transzplantációja esetén) **secunder myelodysplasia** fellépte fenyeget. A lehetséges késői komplikációkra való tekintettel a transzplantáción átesett beteg egész életén át gondos orvosi követése szükséges!

A 5. ábrán a szövődmények megjelenésének időbeliségét ábrázoltuk.



5. ábra

## C. A összejt-transzplantáció indikációjának felállítása daganatos kórképekben

### C/a. Autológ transzplantációs indikációk

#### a1. Non-Hodgkin lymphoma (NHL)

Általában a betegség első relapsusában transzplantálunk, amennyiben a betegség megkezdett mentőterápiák valamelyikére szenzitívnek bizonyult (40% körüli gyógyulási esély). Kemorezisztens betegséget a várható nagyon rossz eredmények miatt nem érdemes transzplantálni. Egyes nagyon rossz prognózisú entitások esetében (köpenysejtes lymphoma, perifériás T-sejtes lymphomák) nem szabad a relapsust megvárni, hanem már az első remisszióban érdemes transzplantálni.

**a2. Hodgkin kór** első relapsusában ma autológ átültetés javasolt. Fiatal betegek esetében akkor is javasolható (nem úgy, mint NHL-ben!), ha a beteg kemorezisztencia következtében nem kerül komplett remisszióba. Hosszabb kórelőzményű betegségek esetében második vagy harmadik relapsusban is az autológ átültetés a választandó kezelés.

**a3. Myeloma multiplex** esetén az autológ átültetés a beteget ugyan nem gyógyítja meg, de a túlélést szignifikánsan megnyújtja, és a betegek életminősége is javul. A transzplantációs mortalitás ebben az indikációban különösen csekély (2% körül), ezért valamennyi szóba jöhető beteg számára javasolt a diagnózishoz képest egy éven belüli auto-transzplantáció.

**a4. Solid tumorok** közül felnőttkorban a **germinális sejtes rákok** kemoszenzitív relapsusa esetén választható autológ átültetés és standard kezelésnek számít refrakter betegségben. Nagy dózisú karboplatin és etoposidot tartalmazó kondicionálás és autológ perifériás összejtájtültetés a választandó kezelés harmadik vonalban, illetve platina kezelésre refrakter betegek számára. A többi daganat esetében az átültetés haszna nem egyértelmű.

**a5. Heveny leukémiák** kezelésekor elsősorban myeloid betegségek nagy kockázatú eseteinek első remissziójában jön szóba autológ transzplantáció.

A 6. ábrán összefoglaltuk az autológ összejt-transzplantáció indikációit.

**Autológ őssejt-transzplantáció indikációi****Malignus betegségek**

Myeloma multiplex  
 Non-Hodgkin Lymphoma  
 Hodgkin kór  
 Akut leukémia  
 Neuroblastoma  
 Csírasejtes tumorer

**Egyéb betegségek**

Autoimmun betegségek  
 Amyloidosis

Világviszonylatban évente több mint 30.000

**C/b. Allogén transzplantációs indikációk**

**b1. Heveny leukémiák** első komplett remissziójában, ha van HLA identikus testvérdonor, a transzplantáció standard terápiának tekinthető.

**b2. Myelodysplasia** blastos formái allogén transzplantációval csak 40%-ban gyógyíthatók, de más kezelés még ennél is rosszabb eredményt ígér.

**b3. Krónikus lymphoid leukémia**

Szinte kizárólag csökkentett intenzitású kondicionálás használatos, olyan progresszív kórképek esetén jöhet szóba, amelyek fludarabin terápiára rezisztensnek bizonyultak, vagy 17p- citogenetikai eltérés mellett progrediálnak.

**b4. Myeloma multiplexben** rendkívül magas a beavatkozás mortalitási kockázata, ha standard kondicionálást alkalmazunk (1 éves követést tekintve csaknem 50%!), azonban néhány beteg teljesen meggyógyulhat. Nagyon óvatosan kell tehát a betegeket kiválasztani. Fiatal, 45 év alatti betegeknek ajánlható. Csökkentett intenzitású kondicionálás kockázata kisebb, de a gyógyító hatás is elmarad, így mai tudásunk szerint nem ajánlható.

**b5. Krónikus myeloid leukémiában** az allogén átültetés tekinthető az egyetlen bizonyítottan kuratív beavatkozásnak. Krónikus fázisban levő betegek átültetése csak imatinib rezisztencia esetén jön szóba, akcelerált vagy blastos fázisba került betegek azonban átültetés várományosai, előbb azonban második krónikus fázisba kell hoznunk őket, különben az átültetés eredményei nem optimálisak.

**b6. Myelofibrosis**

Egyéb eredményes terápiás modalitások hiányában a 60 évesnél fiatalabb, magas kockázatú myelofibrosisos betegek allogén átültetése javasolható megfelelő donor megléte esetén. A kondicionáló kezelés ilyenkor is kizárólag csökkentett intenzitású kell legyen.

**b7. Solid tumorok**

Relabált, citokin terápiára rezisztens **metasztatikus veserák** esetében a kifejezett graft versus tumor hatás miatt csökkentett intenzitású kondicionálással történő allogén átültetés eredményes lehet. Egyéb tumorokban az eddigi eredmények alapján nem ajánlható.

A 7. ábrán összefoglaltuk az allogén őssejt-transzplantáció indikációit.

**Allogén őssejt-transzplantáció indikációi**

<i>Malignus betegségek</i>	<i>Egyéb kórképek</i>
Akut Leukémiák	Aplasztikus anémia
Krónikus Myeloid Leukémia	Fanconi anémia
Myelodysplasia	Blackfan-Diamond
Myelofibrosis	Thalassemia
NHL	
Hodgkin kór	SCID
CLL	Wiskott-Aldrich
Myeloma Multiplex	

Világviszonylatban évente több mint 15.000

**D. Összefoglalás**

Az időben és jóról indikált őssejt-transzplantáció sok esetben teljes gyógyulással kecsegtet, de szem előtt kell tartanunk azt, hogy az őssejt-transzplantáció kapcsán fellépő szövődmények a betegség kimenetelét nagymértékben befolyásolják. Őssejt-transzplantációra kijelölt centrumban kerülhet sor.

A 8. ábrán az őssejt transzplantáció korhatárai láthatóak.

**Őssejt-transzplantációs Korhatárok**

• Őssejt-átültetés típusa	Életkor (év)
• Autológ	70
• Allogén (testvér donor)	60
• Allogén (idegen donor)	50
• Allogén enyhe kondicionálással	70

**Hivatkozások:**

Apperley J – Carreras E – Gluckman E – Gratwohl A – Masszi T:  
Haematopoietic Stem Cell Transplantation, 2008 [http://www.ebmt.org/EBMT\\_Handbook.html](http://www.ebmt.org/EBMT_Handbook.html)

Masszi T.:Mennyit ér egy köldökszínórvérbank-betét? LAM (2002):  
12(5): 312-314 <http://www.lam.hu/folyoiratok/lam/0205/6.htm>