

10.8. Hemopoetikus őssejt-transzplantáció hematológiai betegségekben

MARTON IMELDA

Rövid történeti áttekintés

Az első állatkísérletes eredményeket Jacobson közölte 1949-ben, mely szerint az állatok túléltek a letális dóziszú besugárzást, ha az állatok lépét a beavatkozást megelőzően eltávolították, majd a lépsejteket intraperitoneálisan visszaadták. Ezt követően Lorenz bizonyította egér csontvelői sejtek protektív hatását besugárzást követően. Thomas és Ferrebee 1957-ben terminális állapotú hematológiai betegeket kezeltek irradációval és egészséges egyének csontvelő sejtjeivel. Thomas és munkatársai 1959-ben ikertestvérpárnál végeztek csontvelő-átültetést: terminális állapotú leukaemiás testvér teljestest-irradációban részesült, majd egészséges ikertestvérétől származó csontvelősejteket kapott (szingén átültetés). Mathé és munkatársai szintén 1959-ben, atomreaktor-baleset kapcsán sugársérültekben végeztek csontvelő-transzplantációt. Ezek a kezdeti próbálkozások még a HLA-rendszer felfedezése előtti időszakban történtek. Az 1960-as évektől vált csak ismertté a HLA-rendszer, így az ismeretek bővülése és az egyre javuló szupportív terápia hatalmas lendületet adott a kutatásnak és a klinikai alkalmazásnak. Autológ őssejt-transzplantációt 1958-ban Kurnick és munkatársai végeztek először. Fontos mérföldkő az első sikeres köldökvér őssejt-transzplantáció (Gluckman 1988), melyet Fanconi anaemiában szenvedő kisgyermek egészséges újszülött testvérétől származó köldökvérőssejtek felhasználásával végzett. Donnell Thomas, a csontvelő-átültetés „atyja” 1990-ben Nobel-díjat kapott munkásságáért. A hazai első csontvelő-transzplantáció (1974) Kelemen Endre nevéhez fűződik.

Az őssejt-transzplantáció lényege

A malignus hematológiai betegségek kezelése során széles körben alkalmazott eljárás a kemoterápia és/vagy sugárterápia. Bizonyos esetekben viszont a standard dóziszú kezelés nem elégséges, és a daganatsejt-pusztító hatás fokozása érdekében nagy dóziszú citosztatikus kezelés és/vagy radioterápia szükséges. A kemo és/vagy sugárterápia dózisznövelésének határt szab ezen terápiák szervtoxicitása (csontvelő-szuppresszió, szív-, tüdőtoxicitás). A nagy dóziszú kezelés okozta aplasia oly módon hidalható át, ha a beteg megfelelő mennyiségű és minő-

ségű vérképző őssejtet kap a nagy dóziszú kezelés után, melyek a csontvelőt repopulálva helyreállítják a normál vérképzést. Autológ őssejt-transzplantáció során a beteg saját, korábban levett őssejtjeit kapja vissza, míg allogén őssejtátültetéskor másik egyéntől származó, de a humán leukocyta antigének (HLA) tekintetében megfelelő vérképző őssejteket kap. Az őssejt-transzplantáció mindkét típusa (autológ, allogén) rendkívül összetett folyamat.

Az őssejtek fogalma, típusai

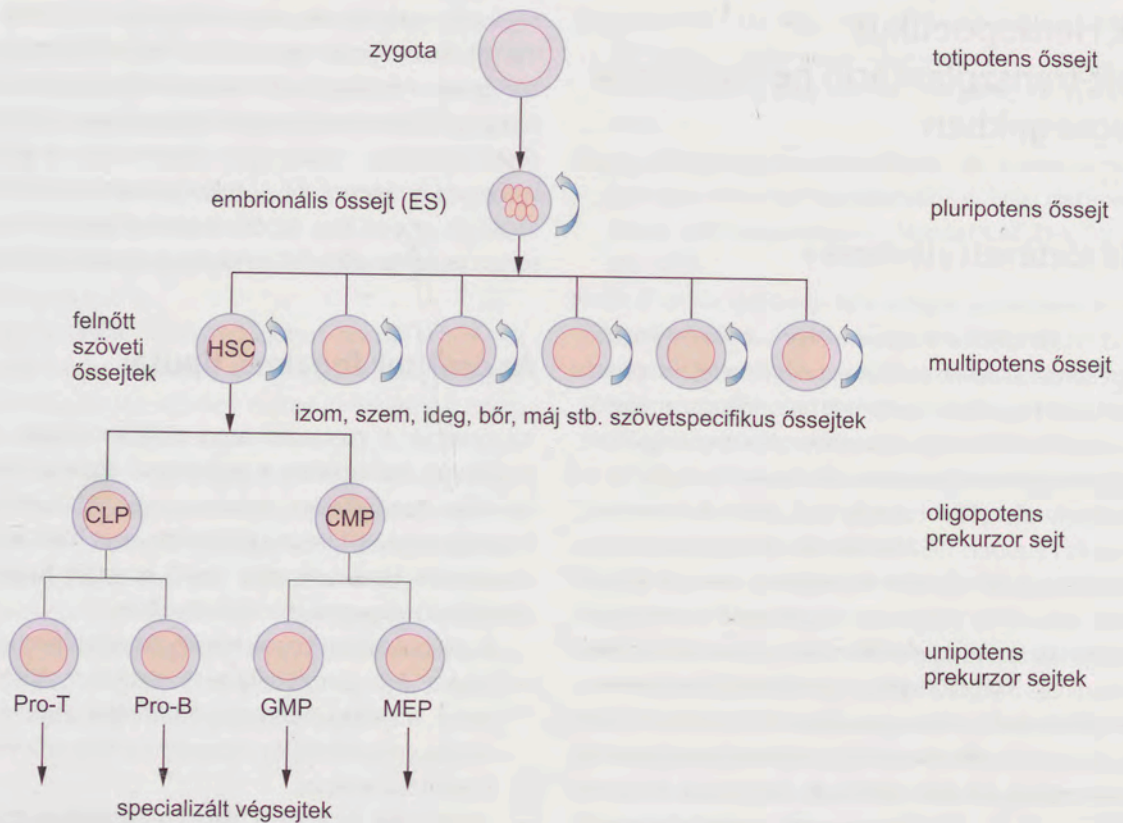
Az őssejtek a szervezet azon differenciálatlan sejtjei, melyek ún. aszimmetrikus osztódással egyrészt képesek önmaguk megújítására, másrészt olyan utódsejtek létrehozására, melyek főként a mikrokörnyezet hatására differenciálódni kezdenek, míg végül speciális funkciókkal rendelkező végsejtek tömege képződik.

Az alábbi őssejttípusok különböztethetők meg:

- zigóta (megtermékenyített petesejt): totipotens őssejt, korlátlan differenciálódási képessége révén az összes embrionális és extraembrionális szövet, szerv kialakítására képes.
- embrionális őssejtek: a blastocysta belső sejtcsoportjának sejtjei, pluripotens őssejtek. Az extraembrionális szövetek kialakítására már nem képesek, de mindhárom csíralemez és ivarsejtek képzésére alkalmasak.
- felnőtt (szomatikus) szöveti őssejtek: multipotens őssejtek, amelyek csak közeli rokonságban álló sejtípusokká képesek differenciálódni, és a felnőtt szervezetben is megtalálhatók. Mivel egy meghatározott szövettípus elkötelezett őssejtjei (progenitorai), szerepük az adott szövet sejtutánpótlásának biztosítása egész életen át. A szöveti őssejtek prototípusa a vérképző őssejt (HSC), de minden szövet rendelkezik saját multipotens őssejttel, mely a szöveti megújulásért felelős.

Yamanaka japán kutató 2012-ben orvosi-életteni Nobel-díjat kapott az indukált pluripotens őssejtek (iPS) felfedezéséért, mely új távlatokat nyitott az őssejtkutatásban. Egér, majd humán szomatikus sejteken is bebizonyította, hogy a felnőtt szomatikus (tehát már differenciált) sejtek bizonyos körülmények között 4 transzkripciós faktor segítségével (Oct4, Sox2, Klf4, c-myc) visszaprogramozhatók pluripotens őssejteké. Az indukált pluripotens őssejtek hasonló jellemzőkkel bírnak, mint az embrionális sejtek, tehát képesek a test valamennyi sejtípusává fejlődni. Az iPS-technológia a jövőben várhatóan lehetőséget teremt betegségmodellek kialakítására (betegség-specifikus iPS pl. veleszületett genetikai eltérésekben), új terápiás megközelítések és hatóanyagok tesztelésére.

Az őssejtek hierarchiáját a 10.8.1.ábra mutatja.



10.8.1. ábra. Az őssejtek hierarchiája

A vérképző őssejtek jellemzői

A hemopoetikus őssejtek a csontvelőben találhatók, belőlük több differenciálódási lépésen keresztül képződnek a vér alakos elemei. A hemopoetikus őssejtek két irányban differenciálódhatnak: myeloid, illetve lymphoid irányban. A myeloid, illetve lymphoid irányban elkötelezett prekurzor sejt már csak oligopotens, míg a további differenciálódási lépcsőben képződő prekurzor sejt már csak unipotens, mert csupán sejtvonalspecifikus differenciálódásra képes, de osztódásra nem. Az érési lépcsők során az egyes prekurzorok önmegújító képességüket fokozatosan elvesztik, ezzel párhuzamosan differenciálódási képességük növekszik.

A myeloid irányú differenciálódás eredményeként jönnek létre a speciális funkcióval rendelkező, terminálisan differenciált végsejtek, mint az erythrocyták, thrombocyták, monocyták és a granulocyták. A lymphoid fejlődési sorban a T- és B-lymphocyták képződnek.

A hemopoetikus őssejt-transzplantáció során a vérképzés irányában elkötelezett, CD34+ felszíni markerrel jellemezhető multipotens őssejteket alkalmaznak. A vérképző rendszer minden sejtje ebből a közös progenitor sejtől származik. Ezek a sejtek morfológiai módszerrel nem, viszont áramlási citometriával a felszíni CD34+ marker jelenléte alapján azonosíthatók. Arányuk a normál

csontvelőben 1% körüli, de a keringő vérben is igen kis mennyiségben (0,06%) folyamatosan jelen vannak.

A vérképző őssejt „niche”

A vérképzés sejtjei szoros fizikai kontaktusban vannak a csontvelői stromával. Az őssejt „niche” koncepció szerint a mikrokozonyetből származó számos, összetett szabályozó szignál elengedhetetlen az őssejtek és utódsejtjeik számára. A mikrokozonyet esszenciális reguláló szerepet tölt be az őssejtek nyugalomban maradásában, önmegújító osztódásában, a proliferációban és a differenciálódásban annak érdekében, hogy egész életen át megfelelő mennyiségű, érett végsejt termelődjék a csontvelőben. A szabályozó mechanizmusokon belül nagy jelentőségűek a sejt-sejt kapcsolatok az adhézións molekulák és ligandjaik révén, ill. a citokinek, a kemokinek és receptoraik révén, hiszen ezen szignálok eredője befolyásolja az őssejtek sorsát (nyugalomban maradás, osztódás, proliferáció, differenciáció). Megkülönböztetnek endostealis nichét és vascularis nichét. Az endostealis niche kulcs szereplői a csont belső felszínét bélelő osteoblastok, ide vannak kihorgonyozva a nyugalomban levő és az önmagukat megújító vérképző őssejtek. Ugyanakkor az endosteumtól távolabb is található vérképző őssejtek, a sinu-

soidalis endothelhez kapcsolódóan. A sinusoid capillaris hálózat alkotta vascularis niche reguláló sejtje a retikuláris sejt, amely a kemokin expresszió (SDF1-alfa) valamint a stem cell faktor (SCF) termelésén keresztül játszik fontos szerepet a szabályozásban (a SCF az őssejt c-kit receptorának, az SDF1-alfa pedig az őssejt CXCR4 receptorának ligandja). Jelenleg a tudományos érdeklődés arra a fibroblaszt-szerű stroma-sejtpopulációra irányul, melyet mesenchymalis őssejtnek neveznek (MSCs). Ez a sejttípus ugyanis többirányú differenciálódási képességgel rendelkezik (porc, csont, zsír, izom), és feltételezhető a szerepe a csont, ill. porc repair során. Mindezek azt is jelenthetik, hogy mind a csontvelői vérből, mind a nem vérből őssejtpopuláció rendelkezik terápiás értékkel a szöveti regenerációban.

Őssejtforrások

Csontvelő: a csontvelői vérből őssejt levétele steril, műtéti körülmények között, altatásban vagy gerincvelői érzéstelenítésben a crista iliaca-ból történik. Az őssejt-transzplantáció történetének kezdetén a csontvelő volt a kizárólagos őssejtforrás.

Mobilizált perifériás vér: a perifériás vér normál körülmények között kevés őssejtet tartalmaz, de mobilizáló eljárást követően (lásd részletesen mobilizáló eljárások) a vérből őssejt száma a vérben megemelkedik. A mobilizált perifériás vérből aferezis technikával gyűjthetők őssejt. Jelenleg mind az autológ, mind az allogén őssejt-transzplantáció során döntő többségében a perifériás mobilizált vér az őssejtforrás (PBSC graft).

Köldökzsinórvér: a születéskor levett és fagyasztva tárolt köldökvér kiváló őssejtforrás, a benne lévő őssejt még éretlenebbek, a köldökvér lymphocytái immunológiailag nem elkötelezettek. Ebből adódóan graft versus host reakciót kevésbé okoznak, viszont lassabb a megtapadás és elhúzódóbb az immunrekonstrukció. Jelenleg felnőtt transzplantációban való alkalmazásának legfőbb korlátja a kis volumen, ugyanis a köldökvérben lévő őssejt mennyisége csak gyermek vagy nagyon kis súlyú felnőtt számára elegendő. (A mennyiségi akadályok leküzdése érdekében klinikai vizsgálatok történnek dupla egység köldökvérőssejt alkalmazásával, ill. a köldökvérőssejt közvetlen csontvelőbe történő injektálásával.)

Őssejtmobilizálás és a mobilizáló eljárások típusai

A csontvelőben a magvas sejtek kb. 1%-a CD34+ őssejt, a perifériás vérben viszont csak 0,06%. Ennek érdekében,

hogy a perifériás vér őssejttartalma átmenetileg növekedjék, őssejtmobilizálásra van szükség.

- Kemoterápia önmagában:

A citokinek felfedezése előtt kemoterápiás szereket használtak mobilizációra, arra a megfigyelésre alapozva, hogy a myelosuppressiv terápia okozta fehérvérsejt nadírt követően a fehérvérsejtszám rendeződésekor átmenetileg megemelkedik a perifériás vér őssejttartalma.

Jelenleg mobilizálási céllal kemoterápiát önmagában már nem alkalmaznak.

- Granulocita kolóniastimuláló faktor (G-CSF) önmagában:

A citokinek közül a G-CSF-t alkalmazzák őssejtmobilizálásra. A G-CSF fokozza a granulocyták degranulációját és ennek kapcsán a proteázok felszabadulását (katepszin, metalloproteáz, elasztáz). A proteolitikus enzimek nem specifikus módon hasítják az őssejtet a mikroköznyezethez lehorgonyzó adhéziós kapcsolatokat, amelynek eredményeként az őssejt könnyebben kikerülnek a perifériás vérbe. Allogén transzplantáció kapcsán egészséges donorok G-CSF-et kapnak naponta, és mivel a CD34+ sejtszám maximuma a 4-5. npra várható, ekkor történik az őssejtgyűjtés aferezissel.

- Kemomobilizáció:

A kemoterápia és citokin alkalmazásának kombinációját nevezzük kemomobilizációnak. A kemoterápia őssejtmobilizáló hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott, feltételezhetően a stromasejtek károsodása miatt csökken ezen sejtek őssejtkötő képessége. A kemoterápia befejezését követően 24–48 óra múlva kezdik a G-CSF adását. A CD34+ sejtszám emelkedése csak a kemoterápia okozta fehérvérsejtnadír megszűnése után várható, és pontosan nem megjósolható, általában a 8–14. nap között észlelhető. A fehérvérsejtszám napi monitorizálása mellett áramlási citometriavizsgálat akkor szükséges, ha a fehérvérsejtszám a nadírt követően emelkedni kezd. Amennyiben a CD34+ sejtszám eléri vagy meghaladja a 20db/μl-t, aferezissel őssejtgyűjtés történik.

Gyengén mobilizáló betegknél alkalmazható a plerixafor, amely CXCR4-antagonistaként specifikusan csak a SDF-1-alfa/CXCR4 kapcsolatot bontja. Mivel hatásmaximuma a beadást követő 10–14. órában várható, megfelelő időzítéssel jól illeszthető mind a „G-CSF önmagában”, mind a kemomobilizációs eljáráshoz.

A „G-CSF önmagában” mobilizáció elsősorban az USA-ban népszerű alacsony toxicitása, ambuláns alkalmazhatósága és az őssejtgyűjtés időpontjának pontos tervezhetősége miatt. Európában, így Magyarországon is a kemomobilizációt alkalmazzák széleskörűen, mivel a kemoterápia a tumortömeget tovább csökkenti, alacsonyabb fehérvérsejtszám mellett történik az aferezis (jobb szeparálási feltételek), és magasabb az így nyerhető őssejtmennyiség, mint a „G-CSF önmagában” módszerrel.

Az autológ őssejt-transzplantáció folyamata

Indikációs kör

Az autológ őssejttranszplantáció alkalmazási területe a lymphoproliferatív betegségek csoportja. A részletes indikációkat a 10.8.1. táblázat tartalmazza.

Myeloma multiplex (MM) esetén már a diagnóziskor szükséges dönteni a transzplantációra való alkalmasságról az életkor, általános állapot (ECOG-státus), társbetegségek alapján. Az autológ őssejtátültetés, kemoszénitív és kemorezisztens myeloma multiplex esetén is 70 éves kor alatt a standard terápia része az elsővonalbeli kezelés végén. Lymphomák tekintetében indokolt az autológ átültetés diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) és Hodgkin-lymphoma (HD) kemoszénitív relapszusában, köpenysejtes lymphoma és T-sejtes lymphoma 1. remisziójában. Új, még vizsgálandó terület bizonyos autoimmun betegségek köre (SLE, RA, SM, CIDP), de jelenleg nem standard indikáció az autológ őssejtátültetés, csak a kockázat-előny gondos mérlegelése után, inkább klinikai vizsgálatok keretén belül ajánlják.

Őssejtmobilizálás

MM esetén a mobilizálás általában cyclophosphamid (1-4 g/m²) és G-CSF adásával történik, lymphomák esetén pedig olyan kemoterápiás kombinációval, melyre az alapbetegség kemoszénitív (pl. DHAP, ESHAP).

Őssejtgyűjtés

Aferézissel történik, mely egymást követő napokon megismételhető, a szükséges célsejtdózis eléréséig (optimum: 5×10^6 CD34+ sejt/testsúlykg). Általában 1-3 beavatkozásra van szükség.

Őssejtek előkészítése fagyasztva tároláshoz (processing)

Centrifugálást követően plazmamentesítést végeznek volumenredukció céljából, majd DMSO-t adnak a készítményhez a sejtmembrán fagyasztás közbeni integritásának megőrzése érdekében. Számítógép vezérelt programozott fagyasztással -180°C-ig fagyasztják a PBSC-graftot.

Őssejtek tárolása a visszaadásig: -180°C-on, folyékony nitrogénben történik.

Kondicionáló kezelés

A nagy dózisu kemoterápiát vagy sugárterápiát nevezik kondicionáló kezelésnek, mely a maradék tumortömeget elpusztítja (típusa az alapbetegségtől függ; pl. MM esetén

10.8.1. táblázat. Az autológ őssejttranszplantáció indikációi, EBMT 2010 ajánlás alapján

Felnőtt betegek

Betegség	Betegségstádium	EBMT-ajánlás
Myeloma multiplex		S
Primer amyloidosis		CO
Diffúz nagy B-sejtes lymphoma	kemoszénitív relapszus, \geq CR2	S
Hodgkin-lymphoma	kemoszénitív relapszus, \geq CR2 refrakter betegség	S CO
Köpenysejtes lymphoma	CR1 kemoszénitív relapszus, \geq CR2	S S
T-sejtes NHL	CR1	CO
Follicularis-lymphoma		
Gyermek betegek		
Hodgkin lymphoma	1. relapszus, CR2	S
NHL	CR1 high risk, CR2	CO
Ewing-sarcoma	high risk vagy $>$ CR1	S
Neuroblastoma	high risk vagy $>$ CR1	S
Csírsejtes tumor		CO
Lágyzövet-sarcoma		CO
Wilms-tumor	$>$ CR1	CO
Agytumor		CO

S: standard kezelési forma, CO: klinikai előny/kockázat, mérlegelésre vár

nagy dózisu melphalan, lymphoma esetén BEAM-kondicionálás).

Össejtek visszaadása

A kondicionáló kezelés után a korábban levett és fagyasztva tárolt össejteket felolvasztják és visszaadják.

Megtapadás (engraftment)

Autológ össejtátültetést követően általában a 9–12. nap között következik be a megtapadás, melynek kritériumai az alábbiak: az abszolút granulocytaszám (ANC) > 1 x G/l, a thrombocytaszám > 40 x G/l két egymást követő napon át, szupportáció nélkül.

Az autológ össejt-transzplantáció beavatkozással összefüggő mortalitása (TRM) 5% alatti.

Allogén (más egyéntől származó) össejt-transzplantáció folyamata

Indikáció

Allogén transzplantáció főként malignus hematológiai betegségek esetén (akut leukaemiák, MDS, myelofibrosis) jön szóba, ill. nem malignus hematológiai kórkepek-

ben (pl. aplasztikus anaemia, haemoglobinopathiák, thalassaemia, congenitalis anaemiák) és súlyos veleszületett anyagcserezavarokban, veleszületett immundeficienciákban. Az indikációs kör az új, hatásos gyógyszerek fejlesztése révén jelentős változásokon ment keresztül és jelenleg is változik (ld. CML, a tirozin-kináz gátlók megjelenése óta nagyon ritkán szükséges transzplantáció ebben a betegcsoportban; ill. CLL-ben jelenleg visszaszorulóban az allogén átültetés a B-sejt receptor gátló gyógyszerek megjelenésével). A részletes indikációs kört a 10.8.2. és a 10.8.3. táblázatok tartalmazzák.

Az allogén össejt-transzplantáció beavatkozással összefüggő kockázat a HLA-rendszerrel kapcsolatos ismeretek bővülése és így a megfelelőbb donorszelekció, ill. a szupportív terápia javulásának köszönhetően jelentősen csökkent, de még jelenleg is nagy kockázatú beavatkozásnak számít (TRM: 20–30%).

Az allogén transzplantáció indikációjának megállapításánál sok tényezőt szükséges figyelembe venni: ilyenek a betegség típusa, betegség stádiuma, életkor, általános állapot, a társbetegségek által meghatározott Sorror-score, a rendelkezésre álló donor típusa (testvér/idegen).

10.8.2. táblázat. Allogén össejt-transzplantáció indikációi, EBMT 2010 ajánlás alapján (felnőtt betegek)

Betegség	Betegségstádium	HLA identikus testvér	Egyező idegen donor (MUD)	Alternatív donor **
AML	CR1 (intermediér risk)	S	CO	
	CR1 (high risk)	S	S	CO
	CR2	S	S	CO
	CR3 kezdődő relapsus	S	CO	D
	M3 molekuláris perz bet.	S	CO	
	M3 molekuláris CR2	S	CO	
ALL	CR1 (high risk)	S	S	CO
	CR2 kezdődő relapsus	S	S	CO
CML	1. krón. fázis, harmadik vonalbeli kezelés (terápiás kudarc legalább két, második generációs TKI után)*	S	S	CO
	Akcelerált fázis > 1 krón. fázis			
	T315I mutáció*			
Myelofibrosis	Primer, sec, int, high risk	S	S	CO
MDS	RA, RAEB	S	S	S
	RAEB-t,sAML, CR1, CR2	S	S	S
CLL	High risk	S	S	
Súlyos aplasztikus anaemia	Újjonnan felfedezett	S	CO	
	Relapsus, refrakter	S	S	CO
PNH		S	CO	

S: standard kezelési forma, CO: klinikai opció(előny -kockázat mérlegelésével), D: developmental, klinikai vizsgálat szükséges még

* European Leukemia Net (ELN) ajánlás 2013

** Alternatív donor MMUD, köldökvér, haploidentikus transzplantáció

10.8.3. táblázat. Allogén őssejttranszplantáció indikációi, EBMT 2010 ajánlás alapján (gyermek betegek)

Betegség	Betegség stádium	HLA identikus testvér	Egyező idegen donor (MUD)	Mismatched donor
AML	CR1 high risk	S	CO	
	CR1 very high risk	S	S	CO
	CR2	S	S	S
ALL	CR1 high risk	S	S	CO
	CR2	S	S	CO
	>CR2	S	S	CO
CML	Krónikus fázis	S	S	
	Előrehaladott st.	S	S	CO
NHL	CR1 high risk,	CO	CO	
	CR2	S	S	CO
Hodgkin-lymphoma	1. relapsus, CR2	CO		
MDS		S	S	
Primer immun-deficienciák		S	S	S
Thalassaemia		S	CO	
Sarlósejtes anaemia (high risk)		S	CO	
Aplasztikus anaemia		S	S	CO
Fanconi-anaemia		S	S	CO
Blackfan–Diamond-anaemia		S	CO	
CGD		S	S	CO
Kostman-betegség		S	S	
MPS-1 Hurler		S	S	CO
Osteopetrosis		S	S	S
Neuroblastoma	High risk vagy >CR1	CO		

S: standard kezelési forma CO: klinikai opció (előny – kockázat mérlegelésével)

Általánosságban érvényes életkori határ testvérdonoros transzplantáció esetén 60 év, nem rokon donoros transzplantáció pedig 50 éves korig végezhető el, amennyiben az indikáció fennáll. Bizonyos indikációkban a csökkentett intenzitású kondicionáló kezelés (RIC) egyre nagyobb térnyerésével az életkori határok várhatóan fel-felé tolódhatnak.

Donorkeresés, donorkategóriák

A folyamat a beteg és családja (szülők, testvérek) HLA-vizsgálatával kezdődik: HLA-antigén-meghatározás, majd allél szintű HLA-vizsgálat történik. Az optimális donor a HLA-identikus testvér. A legideálisabb donor az egypetéjű ikertestvér lenne (szingén transzplantáció), kivéve természetesen a veleszületett betegségek miatti ősejtátültetést.

A fentiekén kívül megkülönböztetünk egyéb családi donort és idegen donort. A jó egyezésű idegen donor (Matched Unrelated Donor = MUD) az, aki 10/10, ill. 8/8 egyezést mutat a HLA A, B, C és HLA-DRB1, DQB1 locusokon. Mis-matched unrelated donor (MMUD) az a donor

aki legalább egy antigén- vagy alléltérést mutat a HLA A, B, C, DR lókuszon valamelyikén. Evidenciák támasztják alá, hogy különbség van az egyes eltérések (mismatch) és transzplantáció kimenetele között, ezért ez a szempont is értékelendő a donor kiválasztásakor.

A haploidentikus donor (egyéb családi donor) olyan családtag, aki csak egy haplotípusban egyezik genetikusan a beteggel (pl. szülő, gyermek, testvér). Nagy előnye a haploidentikus transzplantációnak, hogy ily módon a potenciális donorok köre bővül, a betegek legnagyobb részének lehet találni haploidentikus donort, gyorsabban elérhető, mint az idegen donor, és a transzplantáció utáni esetleges sejtterápia szempontjából is kedvezőbb.

A donorválasztás szempontjai

Amennyiben nincs a betegnek HLA-identikus testvérdonora (a betegek kb. 70%-a), a Csontvelő-transzplantációs Bizottság engedélyezi az idegen donor keresését (MUD) a hazai és a nemzetközi csontvelő-donorregiszterekben. Világszerte jelenleg több mint 18 millió felnőtt önkéntes

csontvelődonor adatait és több mint 500 000 köldökvér-egység (CBU) adatait tartják nyilván (www.bmdw.org). A BMDW (Bone Marrow Donor Worldwide) adatbázis tagja 2011 végén 45 ország 65 őssejt-donor-regisztere és 29 ország 44 köldökvérbankja. A különböző országok regisztereiben az adatok mélysége rendkívül heterogén, számos regiszter csak a donorok HLA A, B és DR típusát tartalmazza, így az első keresés után a potenciálisan egyező donoroktól további vérminta szükséges a nagyfelbontású, részletes HLA-vizsgálatok elvégzéséhez. Jelenleg a HLA A, B, C, DRB1, DQB1 lókuszek vizsgálata szükséges a megfelelő donor kiválasztásához. Lehetőség szerint 10/10 vagy 9/10 egyezőségű donor választandó. Több potenciális, HLA-szempontból megfelelő donor esetén a transzplantációs centrum választja ki a donort (további preferált szempont, ha a donor férfi, fiatal, ABO-vércsoportban egyező, CMV-negatív, ha a recipiens is negatív vagy CMV-pozitív, ha a recipiens is pozitív). Csontvelő- vagy perifériás vér őssejt közötti választás függ a donor döntésétől (mit ad a donor), a centrum preferenciájától és a transzplantáció indikációjától. Pl. perifériás őssejt transzplantációjakor ismerten gyakoribb a GVHD, mely hematológiai malignitások miatti átültetéseknél kedvező lehet az alapbetegség relapszusrizikójának csökkentése szempontjából. Nem malignus hematológiai betegség esetén (pl. aplasticus anaemia) viszont a csontvelő a preferált őssejtforrás.

Az utóbbi években ugrásszerűen megnőtt a családi haploidentikus donoros transzplantációk száma, amely a haploidentikus transzplantáció plusz GVHD megelőzésére használt poszttranszplantációs ciklofoszamid sikeres alkalmazásának köszönhető. Fő alkalmazási területe jelenleg az akut myeloid leukaemiában végzett allogén őssejtátültetés. A haploidentikus donoros transzplantáció lehetősége a potenciális donorok számát jelentősen növeli, így javítva a donortalálási esélyt a beteg számára.

Bizonyos esetekben előfordul, hogy nincs megfelelő donor a beteg számára sem a családban, sem a nagy regiszterekben. Ilyen helyzetekben jelenthet megoldást az önkéntes, térítésmentes donáción alapuló közösségi köldökszinórvérbank (amely nemcsak a nagy európai államokban, de Közép-Kelet-Európa számos országában is működik). Ha köldökvér az őssejtforrás, bizonyos mértékű HLA-eltérés (mismatch) is elfogadható. Főként gyermekgyógyászatban alkalmazzák, a malignus betegségekben használata jelenleg visszaszorulóban van, a gyermekgyógyászati nem malignus betegségekben a köldökvér-transzplantációk száma stabil maradt.

Mobilizálás a donornál és a beteg előkészítése (kondicionálás)

A kivizsgált egészséges donortól G-CSF adását követően őssejtgyűjtés történik. Allogén őssejt-transzplantációnál nem feltétel a donor és recipiens közötti ABO-

kompatibilitás, de inkompatibilitás esetén a graft vörösvérsejt- és plazmatartalma miatt létrejöhet immunhaemolysis. Ezért ajánlatos az inkompatibilis plazma eltávolítása centrifugálással, a túlzottan nagy vörösvérsejt-kontamináció pedig HES (hydroxi-acethyl keményítő) ülepítéssel csökkenthető.

A donortól történő őssejtgyűjtéssel párhuzamosan a betegnél (recipiens) kondicionáló kezelés zajlik, melynek célja:

- helyet készíteni a beadandó őssejteknek,
- immunszuppresszió a graftkilökődés megelőzése érdekében (host versus graft reakció)
- a betegség eradikálása

A kondicionáló kezelés kulcsfontosságú az allogén átültetés folyamatában. Általában teljestest-besugárzást és/vagy különböző kemoterápiás és immunszuppresszív szerek alkalmazását jelenti. A kondicionáló kezelés típusának megválasztásánál a betegségspecifikus szempontok az elsődlegesek. Allogén átültetésnél a donortól nyert őssejtek előkészítést követően (plazmamentesítés, és történhet CD34 pozitív szelekció, a graft T-sejt mentesítése) a graftot centrális kanülön keresztül kapja meg a beteg.

Korai és késői komplikációk

Az átültetést követő első 100 napban jelentkező szövődmények tartoznak ide, mint a mucositis, infekciók, graft versus host betegség (GVHD), haemorrhagiás cytitis, idiopathiás pneumonia szindróma és a ritkább, de jelentős morbiditással, mortalitással járó, vascularis endothel károsodása miatti szövődmények. Több jól definiált szindrómában az endothel károsodása a kezdeti esemény (máj venoocclusiv betegség (VOD), capillary leak szindróma, engraftment szindróma, diffúz alveolaris haemorrhagia, transzplantációhoz asszociált thromboticus microangiopathia), mely releváns szerepet játszik a GVHD pathomechanizmusában is. A transzplantáció körüli korai halálozás egyik jelentős oka ma is az akut graft versus host betegség. Kialakulásának feltételei allogén átültetésnél adottak:

- a graft immunkompetens sejteket tartalmaz
- immunológiai eltérés a donor és recipiens között
- a recipiens immunszupprimált

Akut és krónikus GVHD-formákat különböztetnek meg.

Az akut GVHD patomechanizmusában a kondicionáló kezelés okozta kezdeti szövétkárosodás a trigger, amely a recipiens antigén-prezentáló sejtjeinek aktiválásához és a donor T-sejtek aktiválásához és proliferációjához vezet (afferens fázis), majd inflammatorikus citokinek felszabadulása (IL-1, TNF) és sejt-sejt interakciók révén bekövetkezik a targetsejtek elpusztítása (efferens fázis). Akut GVHD során a célsejtek az epidermis sejtjei, az

intestinalis epithelium és az epevezeték epitheliuma. Klinikai megjelenése nagyon változatos lehet, az enyhe tünetekkel járó formától a súlyos, potenciálisan fatális kimenetelű szövődményig terjed. Ismertek az akut GVHD rizikófaktorai: HLA-különbségek, teljestest-besugárzás, alloimmunizáció a donorban, graft T-sejt tartalma, életkor, női donor–férfi recipiens, CMV-státus.

A krónikus GVHD ezzel szemben immunregulátoros betegség, és olyan autoimmun betegségekre hasonlít, mint a Sjögren-szindróma, scleroderma, primer biliaris cirrhosis és immuncytopeniák. Patomechanizmusa kevésbé tisztázott. A késői, nem relapsus miatti mortalitásban jelentős szerepe van az immundeficiencia és a krónikus GVHD kezelése következtében kialakuló infekciónak.

Az allogén őssejtátültetés hosszú távú kimenetele számos tényezőtől függ: ezek a beteg jellemzői (életkor, nem, társbetegségek az átültetés előtt), a betegség típusa, remissziós státus, a kondicionáló kezelés típusa, őssejtforrás (csontvelő, perifériás vér, köldökvér), GVHD kezdete, GVHD profilaxisa, kezelése. A késői szövődmények előfordulási gyakorisága változik az idő előrehaladtával, köszönhetően annak, hogy a kondicionáló protokollok között egyre nagyobb teret nyer a nem irradiációs alapú kondicionálás és a csökkentett intenzitású (toxicitású) kondicionáló kezelés. A kondicionáló kezelés késői szövődménye lehet a cataracta, infertilitás, csontnecrosis, secunder solid tumor, kardiovaszkuláris komplikációk. Késői szövődményekhez tartoznak a krónikus GVHD következményei vagy a GVHD kezelése (tartós szteroid) miatti komplikációk (pl. osteoporosis).

Bár az akut GVHD a halálozás egyik legfőbb oka allogén átültetés esetén, ismert tény az is, hogy az enyhe GVHD-n átesett betegeknél jobb a hosszú távú betegségkontroll, vagyis a malignus alapbetegség visszatéréseinek kockázata csökken. Az ún. graft versus malignitás vagy graft versus leukaemia (GVM/GVL) hatás a gyógyulás fontos tényezője, amelyet már számos bizonyíték is támogat: pl. a donor eredetű T-sejtek malignus sejtek elleni reaktivitása igazolódott, relapszus esetén a donor lymphocytá infúzió adásával remisszió indukálható, T-sejt-mentesített graft vagy szingén transzplantáció esetén a relapszus esélye nő, GVHD jelenlétekor a relapszus esélye csökken.

Transzplantációs aktivitás Európában, hazai centrumok

Az European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) minden évben megjelenteti összefoglalóját az európai transzplantációs aktivitásról, mely szerint 2015-ben az 48 tagország 655 centrumában összesen több

mint 40 000 transzplantáció történt, melyből 24 869 autológ, 17 302 allogén átültetés. Az allogén átültetéseket tekintve a legnagyobb változás, hogy nagy ütemben nő az alternatív donoros transzplantációk száma (haploidentikus családi donor) főként myeloid malignitásokban, és ezzel egyidejűleg a köldökzsinórvér transzplantációk száma csökkent a myeloid és lymphoid betegségekben, míg a nem malignus betegségekben állandó maradt. A transzplantációhoz kapcsolódó sejterápiák száma is növekszik (donor lymphocytá infúzió – reziduális betegség vagy relapszus miatt, mesenchymalis őssejt adása GVHD kezelésében, szelektált T-sejtek antiinfektív terápiaként). Magyarországon 5 őssejt-transzplantációs centrum működik. A legnagyobb centrum a Dél-Pesti Centrumkórház Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet Őssejt-transzplantációs Részlege, ahol felnőtt és gyermek, autológ és allogén transzplantáció is történik. Miskolcon gyermek autológ és allogén transzplantációs centrum működik. Az orvosegyetemi centrumokban (Debrecen, Pécs, Szeged) autológ őssejt-transzplantációs részleg került kialakításra.

A transzplantációra jelölt betegekről a kezelőorvos írásos összefoglalót, felterjesztést készít a havonta üléselő Gyerme-, ill. Felnőtt Csontvelő-transzplantációs Bizottság részére. A Bizottságban valamennyi centrum képviselője jelen van, és a felterjesztések elfogadásáról a Bizottság dönt. Az engedélyezett beavatkozások a központi, országos csontvelő-transzplantációs várólistára kerülnek, idegen donoros transzplantáció esetén ezt követően indulhat meg a nemzetközi regiszterekben a donorkeresés. Jelenleg évente Magyarországon 350–400 őssejt-transzplantációt végeznek.

Ajánlott irodalom

- Appelbaum FR et al. (eds): *Thomas' Hematopoietic cell transplantation*. 4th edition, Oxford, Wiley-Blackwell, 2010.
- Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T (eds): *European School of Haematology (ESH) – EBMT Handbook: Haematopoietic stem cell transplantation*. 5th edition, Genova, Italy, 2012.
- Bensinger W et al.: *Improving stem cell mobilization strategies: future directions*. *Bone Marrow Transplant*, 43, 181–195, 2009.
- <http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Annualreport/Pages/Annual-report.aspx>
- Luznik L et al.: *HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide*. *Biol Blood Marrow Transplant*; 14: 641–650, 2008.