proLékaře.cz | 23.11.2026

Preemptive immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia for patients showing evidence of mixed chimérism after allogeneic stem cell transplantation

Eva Rettinger, Andre M. Willasch, Hermann Kreyenberg, et al.
Department of Pediatric Hematology, Oncology and Hemostaseology, Goethe-University, University Children's Hospital, Frankfurt/Main, Germany; Department of Pediatric Hematology, Oncology and Clinical Immunology, Heinrich-Heine University, University Children's Hospital, Duesseldorf, Germany; Department of Pediatric Hematology and Oncology, Friedrich-Alexander University, University Children's Hospital, Erlangen, Germany; et al.

Blood, 17 November 2011, Vol. 118, No. 20, pp. 5681-5688

Dřívější studie ukázaly, že děti s akutní myeloidní leukemií (AML), u nichž vznikl smíšený chimérismus (MC), mají po alogenní transplantaci kmenových buněk (allo-SCT) vysoké riziko relapsu. V případech již vzniklého klinického relapsu, jsou další terapeutické postupy omezené. Infuze dárcovských lymfocytů (DL) mají omezený význam, jestliže se začnou podávat během zřetelného relapsu a vysoké dávky buněk zvyšují riziko těžké GVHD. Proto je žádoucí detekce hrozícího relapsu. Bylo zjištěno, že smíšený chimérismus (MC) může ukázat na hrozící relaps a lze mu předejít preemptivní imunoterapií (tj. zastavením imunosuprese a podáváním infuzí dárcovských lymfocytů (DLI).

Cíl studie. Autoři vycházeli v této studii z předchozích zkušeností publikovaných v roce 2004. Provedli prospektivní multicentrickou studii s cílem (1) potvrdit klinickou významnost MC a (2) zjistit, zda zřetelnému klinickému relapsu u dětí s AML lze předejít u většího počtu pacientů zvýšením senzitivity vyšetření pro hrozící relaps a intenzifikací preemptivní imunoterapie zvýšením dávek buněk pro adoptivní DLI ve srovnání s iniciální studií (P. Bader et al. Bone Marrow Transplant 2004; 33(8): 815–821).

Soubor, metody a výsledky. K analýze periferní krve (PB) jako v předchozí studii přidali analýzu hematopoetického chimérismu ve vzorcích kostní dřeně (BM), včetně chimérismu subpopulací $CD33^+$ a $CD34^+$, aby zvýšili senzitivitu pro detekci hrozícího relapsu. Podobně jako v předchozí studii podávali pacientům s MC preemptivní imunoterapii. Imunologická intervence byla prováděna také u pacientů s MC zjištěné buď v plné BM, nebo v subsetech $CD33^+$ a $CD34^+$. U pacientů, kteří byli stále na imunosupresi (IS), spočívala imunoterapie v okamžitém přerušení IS. Jestliže MC zůstával > 1 % autologních signálů v následných týdenních vzorcích BM nebo PB, bylo zahájeno podávání DLI. Startovací dávka na kg tělesné hmotnosti příjemce byla v této studii doporučena na $1x10^6$ $CD3^+$ buněk u pacientů se shodným sourozeneckým dárcem (MSD), na $1x10^5$ $CD3^+$ /kg u případů se shodným nepříbuzným dárcem (MUD), a u haploidentických (MMFD) na $2{,}5x10^4$ $CD3^+$ /kg buněk. Do studie bylo zaregistrováno od 1. května 2005 do 30. dubna 2009 celkem 84 dětí z 11 pediatrických transplantačních center v Německu, u kterých byla provedena alotransplantace kmenových buněk pro AML

Analýzy chimérismu byly prováděny centrálně ve studijním centru, v PB týdně až do dne +200 a později měsíčně. Po DLI byl vyšetřován týdně až do doby dosažení kompletního chimérismu (CC). Pacienti s perzistujícími autologními signály > 1 % 21 dní po poslední DLI dostali další dávku 28 dní po předchozí dávce. Chimérismus a odpovědi po imunoterapii jsou blíže popsány a vyhodnoceny ve vztahu k dalšímu vývoji choroby. Do analýzy bylo zařazeno 71 pacientů z 84 celkem registrovaných. Kompletní chimérismus (CC) byl dosažen v 72 % (51 ze 71), smíšený chimérismus (MC) ve 28 % (20 ze 71). Preemptivní imunoterapie byla doporučena všem pacientům s MC bez život ohrožujících komplikací a bez akutní GVHD (aGVHD) přesahující stupeň I. Podle těchto směrnic byly intervence provedeny u 13 pacientů (65 %), zatímco u 7 pacientů nemohly být provedeny v souvislosti s klinickým stavem nebo progresivní chorobou bezprostředně po transplantaci. ***Výsledky:*** 6 pacientů ze 13 pacientů přešlo do CC bez toxicity a zůstalo v dlouhodobé remisi. Pravděpodobnost přežití bez selhání (pEFS, probability of-event-free survival) byla 66 % (95% CI; 53–76 %) pro všechny pacienty a 46 % (95% CI; 19–70 %) u pacientů s MC s intervencí, ale tento počet se zvýšil na 71 % (95% CI; 26–92 %) u pacientů na imunoterapii, kteří byli v remisi v době transplantace. Všichni pacienti s MC bez intervence relabovali.

Závěr. Studie ukázala, že sériový monitoring chimérismu dovoluje identifikovat pacienty s MC, kteří mají nejvyšší riziko následného relapsu. U těchto pacientů může být podána intenzifikovaná preemptivní imunoterapie bezpečně a úspěšně a lze dosáhnout zlepšené přežití u dětí s AML po alogenní transplantaci kmenových buněk.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.