

Immunogenetyczne, kliniczne i organizacyjne wyznaczniki doboru niespokrewnionych dawców przeszczepu komórek krwiotwórczych dla chorych z chorobami hematologicznymi

Wstęp

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych jest uznaną, skuteczną i powszechnie stosowaną metodą leczenia szeregu chorób nowotworowych i nienowotworowych układu krwiotwórczego. Najliczniejszą grupę stanowią transplantacje alogeniczne od dawcy niespokrewnionego. Na wyniki przeszczepienia komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego wywiera wpływ wiele czynników związanych z samą chorobą (np. rodzaj i faza choroby) lub biorcą (np. wiek, choroby współistniejące). Dostępność odpowiedniego dawcy jest podstawowym warunkiem powodzenia allo-HSCT, a jego cechy immunologiczne i biologiczne decydują o powodzeniu zabiegu. Oprócz immunogenetycznej zgodności tkankowej pary dawca - biorca wpływ na wynik przeszczepienia mogą mieć źródło komórek macierzystych, wiek i płeć dawcy, status odporności przeciwwirusowej dawcy i biorcy przeciwko wirusom (CMV, EBV) i innym patogenom, zgodność w zakresie grup krwi i inne wyznaczniki. Na wynik leczenia oraz śmiertelność związaną z przeszczepieniem mogą również mieć wpływ czynniki organizacyjne takie, jak czas do transplantacji, uwarunkowany między innymi dostępnością dawców w rejestrach oraz sprawną organizacją poszukiwania i doboru dawcy.

Cele pracy

1. Szczegółowe określenie wyznaczników immunogenetycznych, biologicznych, klinicznych i organizacyjnych procedur doboru dawców niespokrewnionych.

2. Analiza procedur doboru dawcy dla chorych z chorobami hematologicznymi prowadzonych w wybranych ośrodkach doboru dawców szpiku w latach 2001-2015 na zlecenie Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego do spraw Transplantacji Poltransplant.
3. Analiza danych klinicznych oraz wyników procedur transplantacyjnych w grupie ww. chorych.
4. Ocena wpływu poszczególnych wyznaczników doboru na przebieg i wyniki transplantacji oraz ustalenie ich hierarchii.
5. Wykazanie, że czynniki organizacyjne stanowią istotny element procedury doboru dawcy do allo-HSCT.
6. Ocena możliwości doboru najbardziej optymalnej pary dawca - biorca oraz próba opracowania rozszerzonego algorytmu doboru niespokrewnionych dawców, uwzględniającego wyniki analizy i oceny procedur doboru w wybranych ośrodkach dobierających oraz doświadczenia własne.

Materiał i metody

W pracy analizie poddano procedury doboru dawcy niespokrewnionego realizowane w latach 2001 – 2015 przez wybrane ośrodki doboru dawców komórek krwiotwórczych na zlecenie Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego do spraw Transplantacji Poltransplant oraz ich wpływ na wynik przeszczepienia. W procesie badawczym zebrano dane o 1131 biorcach, z czego 29,44% stanowili pacjenci pediatryczni (n = 333) a 70,56% (n = 798) pacjenci powyżej 18 roku życia. Średni wiek biorców wynosił 29 lat (0,18 – 66 lat, mediana = 28). Średni wiek biorców dorosłych wynosił 38 lat (18 - 66 lat, mediana = 38) oraz 9 lat (0,18 – 18 lat, mediana = 8) dla pacjentów pediatrycznych. Wśród chorych było 653 mężczyzn i 477 kobiet, co stanowiło odpowiednio 57,74% i 42,17% badanej grupy. Okres obserwacji badanej grupy wynosił

od 18 dni do 11 lat od chwili transplantacji. Końcowym punktem obserwacji była data ostatniego kontaktu lub data zgonu biorcy. W chwili kwalifikacji do procedury poszukiwania i doboru dawcy niespokrewnionego pacjenci chorowali na nowotwory złośliwe (n = 995), niezłośliwe hematopatie (n = 83) oraz choroby metaboliczne i zaburzenia odporności (n = 53).

Podstawowym kryterium doboru pary dawca – biorca była zgodność w zakresie antygenów HLA - A, B, C, DRB1, DQB1 na poziomie wysokiej rozdzielczości. Ocenie poddano także zgodność w zakresie szerokich haplotypów MHC. W miarę dostępności dawców w rejestrach uwzględniano również biologiczne kryteria doboru: wiek, płeć, grupę krwi, status CMV dawcy oraz liczbę ciąż.

Punktami końcowymi tej retrospektywnej analizy były długoterminowe przeżycie całkowite (OS, overall survival) liczone od daty HSCT do zgonu z dowolnej przyczyny oraz przeżycie bez nawrotu (RFS, relapse free survival) jako okres od HSCT do wystąpienia nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny. Dla wybranych czynników oceniono także śmiertelność związaną z przeszczepieniem (TRM, transplant-related mortality) oraz zależne od czasu prawdopodobieństwo nawrotu (RI, relapse incidence).

Wyniki

Dla 1127 (99,64%) biorców procedurę zakończono doborem dawcy, w 1126 przypadkach dawcy niespokrewnionego, a w jednym dawcy haploidentycznego. Dawcy niespokrewnieni pochodzili z rejestru krajowego n=402 (35,70%) oraz z rejestrów zagranicznych n=724 (64,30%), najczęściej z rejestru niemieckiego – 583 (51,55%) dawców.

Z 1126 pacjentów, dla których procedurę zakończono doborem dawcy niespokrewnionego przeszczepiono n=1092 (91,12%), w tym 761 biorców powyżej 18

roku życia i 331 biorców pediatrycznych co stanowiło odpowiednio 69,69% i 30,31% badanej grupy. Materiał przeszczepowy pochodził od dawcy w pełni zgodnego dla $n=759$ (69,51%) biorców, $n=273$ (25%) razy od dawcy 9/10 i w 60 (5,49%) przypadkach od dawców z dwoma niezgodnościami HLA (8/10). W $n=819$ (75%) przypadkach źródłem komórek krwiotwórczych była krew obwodowa (PBSC), dla $n=252$ (23,08%) biorców komórki szpiku (BM), a w pozostałych 21 (1,92%) przypadkach ośrodki transplantacyjne nie zaraportowały źródła komórek.

Dłuższe przeżycie obserwowano w grupie pacjentów pediatrycznych (63% vs 53%, $p=0,0044$). Najlepsze wyniki transplantacji obserwowano u pacjentów bez choroby nowotworowej ($p=0,00006$) oraz u biorców, u których transplantacja miała miejsce w fazie pierwszej remisji całkowitej (OS: 62% vs 51%, $p=0,0012$). Wykazano też wpływ zgodności w zakresie HLA oraz szerokich haplotypów MHC na całkowite przeżycie biorców oraz śmiertelność związaną z przeszczepieniem. W całkowitej grupie 1092 biorców największe prawdopodobieństwo przeżycia obserwowano po przeszczepieniu od dawcy w pełni zgodnego, najmniejsze od dawcy z dwoma niezgodnościami HLA (dawca 8/10) (58% vs 47%, $p=0,0395$). W grupie dorosłych biorców zaobserwowano też wpływ poziomu zgodności HLA na przeżycie wolne od nawrotu (RFS) (79%, 73%, 77%, $p=0,0488$). Wpływ na przeżycie po transplantacji od dawcy niespokrewnionego, na poziomie tendencji statystycznej, w obserwowanej grupie chorych miała również zgodność rozszerzonych haplotypów MHC (Ehp) (60%, 54%, 44%, $p=0,0920$). Oceniono też wpływ wieku dawcy, płci, zgodności w zakresie grup krwi oraz statusu CMV na wyniki transplantacji. Szerokiej analizie poddano również znaczenie czynników organizacyjnych po stronie ośrodka poszukującego dawcy a także dostępność dawców w rejestrach w Polsce i na świecie i wykazano istotny wpływ tego etapu procedury na wyniki przeszczepienia.

Wnioski

1. Etap procedury doboru dawcy stanowi istotny element procedury przeszczepowej.
2. Zastosowane kryteria doboru dawcy wpływają na wynik transplantacji mierzony odsetkiem całkowitego przeżycia, przeżycia wolnego od nawrotu, śmiertelnością związaną z przeszczepieniem oraz prawdopodobieństwem nawrotu.
3. Najistotniejszymi kryteriami doboru dawcy niespokrewnionego są: zgodność w zakresie HLA, w przypadku dawców z niezgodnością HLA zgodność w zakresie szerokich haplotypów MHC, wiek dawcy oraz czas doboru.
4. Czynniki organizacyjne w istotny sposób wpływają na wynik przeszczepienia od dawcy niespokrewnionego.
5. Kluczowe znaczenie dla wyniku procedury przeszczepowej ma skrócenie czasu doboru i czasu do transplantacji.
6. Finansowanie procedur doboru oraz proponowany przez płatnika Algorytm poszukiwania i doboru dawcy niespokrewnionego powinien uwzględniać korzyści dla pacjenta płynące ze skrócenia czasu doboru.
7. Zaproponowany algorytm doboru dawcy niespokrewnionego uwzględnia analizę poszczególnych kryteriów selekcji dawców będącą tematem tej pracy, doświadczenia własne oraz dane literaturowe.
8. Istotne jest też monitorowanie czasu realizacji procedur w Centralnym Rejestrze Niespokrewnionych Potencjalnych Dawców Szpiku i krwi Pępowinowej przez poszczególne ośrodki dawców szpiku, na etapie aktywacji dawcy w procedurze poszukiwania dawcy niespokrewnionego dla krajowych i zagranicznych

biorców, co powinien uwzględniać tworzony nowy system informatyczny do obsługi krajowego rejestru.