

INDICAȚIILE TRANSPLANTULUI DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE ÎN PRACTICA PEDIATRICĂ

Prof. Dr. V. Popescu

Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

Utilizarea chimioterapiei în doze mari urmată de transplantul de celule hematopoietice autoloage și utilizarea transplantului de celule hematopoietice alogenice la copiii cu LAL*, LAM¹, LNH² cu risc crescut a fost urmată de îmbunătățirea evoluției acestor afecțiuni.

Pentru alte boli, transplantul de celule hematopoietice, a rămas totuși un subiect de cercetare în continuare. Disponibilitatea transplantului de celule hematopoietice a fost semnificativ lărgită prin dezvoltarea unor surse alternative de greafă care curent includ măduva osoasă, sângele periferic și cordonul ombilical de la donatori autologi și alogenici, înrudiți sau nu. Ronald Thomas de la Universitatea Washington-Seattle, USA, a tratat cu succes pacienți cu leucemie avansată și cu anemie aplastică cu transplant de măduvă osoasă alogenică (Allo-BMT – *allogeneic bone marrow transplantation*). Rata de succes sau rata de tratament a Allo-BMT a determinat o remisiune completă (CR – *complete remission*) la pacienții cu leucemie.

Experimentele *in vitro* și *in vivo* au sugerat că celulele *stem hematopoietice* nu există numai în măduva osoasă, dar, de asemenea, în sângele periferic (coloniile de granulocite stimulate de factorul G-CSF) și în sângele din cordonul ombilical (Rocha și Colab, 2004; Gardner și colab, 2006; Laughlin și colab, 2004). Astfel transplantul de celule stem hematopoietice (*HSC transplantation*) a fost extins și viețile multor pacienți au putut fi salvate. Pentru această mare contribuție Ronald Thomas a primit premiul Nobel pentru medicină. Deoarece transplantul cu HSC a constituit un succes în terapia adulților cu leucemie, încercări clinice cu transplantul cu HSC s-au făcut și în tratamentul copiilor cu malignități hematologice și afecțiuni non-maligne cu rezultate promițătoare.

Spectrul și caracteristicile biologice și hematologice ale malignităților hematologice sunt semnificativ

diferite între copii și adulți, chiar în cazurile cu aceeași boală, ca de exemplu leucemia limfoblastică acută. Răspunsul la chimioterapie poate fi variat.

Supraviețuirea pe termen lung fără evenimente adverse poate fi apreciată a fi de 90% la copiii cu leucemie acută limfoblastică după o chimioterapie combinată (Pui și colab, 2006; Pui și colab, 2004; Kosaka și colab, 2004) cu transplant de celule stem hematopoietice.

Ameliorarea ratei de succes reduce mortalitatea legală de transplant, a sechelelor pe termen lung și garantează, de asemenea, creșterea și dezvoltarea copiilor, fiind foarte importantă și pentru standardizarea indicațiilor transplantului cu celule stem hematopoietice, în concordanță cu caracteristicile fiziologice și biologice ale bolilor.

Transplantul cu celule stem autologe (ASCT – *autologous stem cell transplantation*) este performant pentru aproximativ 60% dintre cazurile transplantate (tabelul 1) (Horowitz și colab, 2001).

Tabelul 1

Utilizarea clinică a transplantului cu celule hematopoietice autologe și alogenice în malignitățile pediatrie (după Reiss Ulrike și Bolotin Ellen, 2002)

Transplante autologe	Transplante alogenice
<ul style="list-style-type: none"> • Neuroblastom • Boala Hodgkin • Limfom non-Hodgkin • Tumora Ewing familială • Tumora Wilms • Rabdomyosarcomul • Tumori cu celule germinale • Tumori cerebrale 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia acută limfoblastică (VHR, CR₁) • Leucemia acută mieloidă (CR₁, CR₂) • Leucemia mieloidă cronică (CR₁, CR₂) • Mielodisplazia • Boala Hodgkin (CR₂) • Limfomul non-Hodgkin (CR₂) • Studii experimentale (carcinomul renal, limfomul non-Hodgkin, alte tumori solide)

Abrevieri: CR₁ = prima remisiune completă; CR₂ = a doua remisiune completă; VHR = very high risk (risc foarte crescut)

* LAL = leucemia acută limfoblastică;
¹ LAM = leucemia acută mieloblastică;
² LNH = limfom non-Hodgkin.

Scopul transplantului cu celule stem hematopoietice autologe este de a ameliora evoluția pacienților cu cancer cu risc crescut (cei cu boală avansată la stabilirea diagnosticului sau cei care au boală progresivă în cursul și după tratament). În mod tradițional, acești pacienți au o rată de recidivă crescută după terapia convențională.

Extinderea aplicării transplantului de celule stem hematopoietice în bolile maligne avansate a fost susținută/sprijinită, în parte, prin perfecționarea tehnologiei recoltării celulelor stem din sângele periferic, prin progresele în realizarea suportului nutrițional și transfuzional și prin dezvoltarea de noi medicații antibacteriene și antivirale, care împreună au redus *riscul de mortalitate, legat de transplantul medular* (TRM = transplant – related mortality).

Scopul terapiei de condiționare în transplantul cu celule stem autologe este eradicarea celulelor tumorale reziduale prin chimioterapie mieloablativă și/sau iradiere corporală totală. Un număr de chimioterapice sunt folosite ca terapie preparativă în transplantul de celule stem autologe (tabelul 2) (Carli și colab, 1999; Diaz și colab, 1999; Eder și colab, 1990; Hawkins și colab, 2000; Liley și colab, 1990; Ozkainak și colab, 1998; Shaw și colab, 1996; Worth și colab, 1999).

Transplantul cu celule stem hematopoietice alogene, urmând preparării mieloablative convenționale, are ca scop să realizeze:

1. eliminarea celulelor tumorale reziduale,
2. supresia imunității gazdei și
3. crearea spațiului pentru a facilita grefarea celulelor stem de la donator (a se vedea tabelul 1 pentru utilizarea clinică).

Cele mai multe regimuri preparative pentru transplantul cu celule stem hematopoietice alogene utilizează o combinație a iradierii și chimioterapiei (agenți alkilanți, etoposide, cytarabine).

Iradierea corporală totală fracționată (TBI = *total body irradiation*) cu o doză totală ce variază de la 12 Gy la 16 Gy este frecvent utilizată în combinație cu agenți alkilanți (Appelbaum și colab, 1984; Aristei și colab, 2002).

Transplantul cu celule stem hematopoietice este utilizat cu succes, și în *bolile oncologice specifice*: leucemia limfoblastică acută, leucemia mielo-monocitară juvenilă, neuroblastomul, boala Hodgkin, limfomul non-Hodgkin, o serie de tumori solide (sarcomul Ewing, tumora Wilms, rhabdomiosarcomul, tumorile cu celule germinale, tumorile cerebrale).

Eficiența transplantului cu celule stem hematopoietice poate fi valoroasă într-o serie de alte entități pediatrice, pe care le cităm, dar în care nu există o experiență deosebită.

Tabelul 2

Chimioterapice în terapia preparativă cu doze mari, utilizată în transplantul cu celule stem autologe hematopoietice (după Reiss Ulrike și Bolotin Ellen, 2002)

Medicamente preparative	Boli
Melphalan, etoposide, carboplatin	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroblastom • Tumorele Ewing sarcomatoase familiale • Tumora Wilms • Tumori cerebrale
Melphalan, busulfan	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroblastom • Tumora Ewing sarcomatoasă familială • Boala Hodgkin • Rhabdomiosarcomul
Melphalan, busulfan, thiotepa	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroblastom • Tumora Ewing sarcomatoasă familială • Boala Hodgkin • Rhabdomiosarcomul
Melphalan, carmustin, cytarabine, etoposide	<ul style="list-style-type: none"> • Boala Hodgkin • Limfomul non Hodgkin
Ciclofosfamida, etoposide, thiotepa	<ul style="list-style-type: none"> • Rhabdomiosarcomul • Tumora Ewing sarcomatoasă familială
Ciclofosfamida, busulfan	<ul style="list-style-type: none"> • Boala Hodgkin • Limfomul non Hodgkin
Cytosan, carmustin, etoposide	<ul style="list-style-type: none"> • Boala Hodgkin • Limfomul non Hodgkin

Cităm – după o serie de lucrări publicate în literatură – posibilitatea unei utilizări benefice a transplantului cu celule stem hematopoietice în următoarele afecțiuni pediatrice:

- **Anomaliile/bolile congenitale non-maligne ca:**
 - bolile imunodeficitare combinate severe (SCID – *severe combined immunodeficiency diseases*)
 - candidiazele cronice muco-cutanate
 - sindromul Wiskott-Aldrich
 - hemoglobinopatii: *sickle cell anemia* (drepanocitoza), β -talasemia cu donator HLA compatibil și vârsta pacientului sub 17 ani
 - anemia Fanconi (pancitopenia Fanconi)
 - sindromul Schwachman-Diamond
 - agranulocitoza Kostman's
 - diskeratoza congenitală
 - trombocitopenia cu absența radiusului (sindromul TAR)
 - boala granulomatoasă cronică
 - sindroamele mielodisplazice
 - limfohistiocitoza hemofagocitică
 - sindromul Chediak-Higashi
 - deficiența CD11/19 (deficiența adeziunii leucocitelor)
 - boli de tezurizare (boala Gaucher), bolile lizozomale, sindromul Lesh-Nyhan, mucopolizaharidozele, leucodistrofia metacromatică, mucopolizaharidozele (sindromul Hurler, boala Hunter)
 - osteopetroza infantilă

- **Bolile câștigate non-maligne:** anemia aplastică severă, hemoglobinuria paroxistică nocturnă, accidente de iradiere.
- **Bolile autoimune:** sclerodermia, LES (lupusul eritematos sistemic), artrita reumatoidă, dermatomiozita, bolile mixte de țesut conjunctiv, trombo-

citopenia idiopatică refractară, anemia hemolitică autoimună, aplazia pură eritroblastică (anemia Blackfan-Diamond).

Toate aceste entități sunt considerate teoretic ca putând beneficia de terapia prin transplant cu celule stem hematopoietice (Yao-Ping Wang, 2006).

BIBLIOGRAFIE

1. Appelbaum FR, Badger CC, Bernstein ID et al – Is there a better way to deliver total body irradiation? *Bone Marrow Transplant*, 1992, 10, 77-81.
2. Aristei C, Alessandro M, Santucci A et al – Cataracts in patients receiving stem cell transplantation after conditioning with total body irradiation. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 29, 503-507.
3. Carli M, Colombatti R, Oberlin O et al – High dose melphalan with autologous stem-cell rescue in metastatic rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*, 1999, 17, 2796-2803.
4. Diaz MA, Vicent MG, Madero L – High dose busulfan/melphalan as conditioning for autologous PBPC transplantation in pediatric patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant*, 1999, 24, 1157-1159.
5. Eder JP, Elias A, Shea TC et al – A phase I-II study of cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin with autologous bone marrow transplantation in solid tumor patients. *J Clin Oncol*, 1990, 8, 1239-1245.
6. Gadner H, Masera G, Schrappe M et al – The eighth international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop (Ponte di Legno meeting) report: Vienna, Austria, April 27-28, 2005. *Leukemia*, 2006, 20, 9-17.
7. Hawkin D, Barnett T, Bensinger W et al – Busulfan, melphalan and thiotepa with or without total marrow irradiation with hematopoietic stem cell rescue for poor-risk Ewing-Sarcoma-Family tumors. *Med Pediatr Oncol*, 2000, 34, 328-337.
8. Horowitz MM, Loberiza FR, Bredeson CN et al – Transplant registries: guiding clinical decisions and improving outcomes. *Oncology (Huntingt)*, 2001, 15, 649-666.
9. Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N et al – Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 2004, 104, 3527-3534.
10. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P et al – Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med*, 2004, 351, 2265-2275.
11. Lilley ER, Rosenberg MC, Elion GB et al – Synergistic interactions between cyclophosphamide or melphalan and VP-16 in a human rhabdomyosarcoma xenograft. *Cancer Res*, 1990, 50, 284-287.
12. Ozkaynak MF, Matthey K, Cairo M et al – Double-alkylator non-total-body irradiation regimen with autologous hematopoietic stem-cell transplantation in pediatric solid tumors. *J Clin Oncol*, 1998, 16, 937-944.
13. Pui CH, Chessells JM, Camitta B et al – Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia*, 2003, 17, 700-706.
14. Pui CH, Evans WS – Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 2006, 354, 166-178.
15. Reiss Ulrike, Bolotin Ellen – New approaches to hematopoietic cell transplantation in Oncology. *Pediatr Clin N Am*, 2002, 49(6), 1437-1467.
16. Rocha V, Labopin M, Sanz G et al – Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med*, 2004, 351, 2276-2285.
17. Shaw PJ, Pinkerton CR, Yaniv I – Melphalan combined with a carboplatin dose based on glomerular filtration rate followed by autologous stem cell rescue for children with solid tumors. *Bone Marrow Transplant*, 1996, 18, 1043-1047.
18. Wang Yao-Ping – Indications for hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of pediatric disorders. *World Journal of Pediatrics*, 2006, 2(1), 5-7.
19. Woodard P, Lubin B, Walters MC – New approaches to hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in children. *Pediatr Clin N Am*, 2002, 49(5), 989-1008.
20. Worth L, Tran H, Petropoulos D et al – Hematopoietic stem cell transplantation for childhood myeloid malignancies after high-dose thiotepa, busulfan and cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*, 1999, 24, 947-952.