

Allogen stamcelle transplantation ved ALL

Overlevelse efter stamcelle transplantation af børn med ALL er forbedret mærkbart siden år 2000.

Det viser de seneste tal fra Rigshospitalets landsdækkende center for allogen stamcelle transplantation.



Foto: Joachim Rode

Af Marianne Iversen, afdelingslæge, Ph.D., Pædiatrisk klinik II, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet

Allogen stamcelletransplantation (allo SCT), tidligere kaldet knoglemarvstransplantation, er en behandling der sigter mod at udskifte syge leukæmiceller i barnet med raske blodstamceller fra et andet menneske. Denne type behandling har været tilbudt børn (og voksne) med særlig aggressiv leukæmi siden starten af 1970'erne, såfremt en anvendelig donor kunne identificeres. Behandlingen har i takt med den tekniske og medicinske udvikling ændret sig gennem disse år, hvilket har medført en væsentlig bedre overlevelsesstatistik. Over for de seneste 16 år kan vi se markant bedre resultater for den sidste 8-års periode sammenlignet med den første 8-års periode, og sammenlignet med tal fra store udenlandske centre ligger Danmark langt fremme.

- **Allo-SCT er centraliseret til Rigshospitalet.**
- **Ca. 20 børn får årligt en allo-SCT. Af disse har 6-8 ALL.**
- **Den første allo-SCT i København blev gennemført i 1971.**
- **Siden 1999 har børneteamet varetaget transplantationer på børn.**

Det er ikke entydigt, hvorfor resultaterne er, som de er. Både her hjemme og i udlandet har der været en stigende tendens i overlevelsesstatistikkerne, især de seneste 5-10 år. Af de danske opgørelser kan vi se, at både risikoen for tilbagefald af leukæmi efter transplantation og risiko for død som følge af selve transplantationen er reduceret mærkbart. Nogle af de faktorer, der kan tænkes at have betydning, er formentlig følgende:

1) *Bedre forbehandling (konditioneringsregime):*

For at en transplantation skal lykkes, forudsætter det, at de fremmede blodstamceller fremover kan bo i patientens krop. Dette kræver, at patientens immunforsvar midlertidigt i forbindelse med selve transplantationen sættes ud af spil med bl.a. (meget) høj dosis kemoterapi samt evt. strålebehandling og medicin, der direkte påvirker immunapparatets celler. Denne forbehandling, der varer ca. en uge, tilpasses løbende, og de seneste ca. 10 år har vi anvendt et regime, der sikrer høj effektivitet og har relativt begrænset bivirkningsprofil. Meget tyder på, at netop dette regime også internationalt vil blive standardregime i de kommende mange år.

2) *Bedre donorudvælgelse:* Når de fremmede celler skal fungere i patienten, er det vigtigt, at vævstyperne passer bedst muligt sammen, ellers vil de to (donors og patientens) immunapparater bekæmpe hinanden, hvilket vil resultere i enten af-

stødning af de transplanterede stamceller eller *graft versus host* sygdom, hvor donors immunceller reagerer uhensigtsmæssigt med patientens celler, især i slimhinder og på hud. Ved en transplantation med ikke-beslægtet donor er denne risiko størst, men med moderne metoder til på gen-niveau at kontrollere forskelle i vævstype kan risikoen reduceres. Hvorvidt det har direkte betydning på overlevelse, er svært at læse ud af statistikker på små materialer. Vi indgår derfor i et fremadrettet forskningsprojekt med en række europæiske lande for at afklare netop betydningen af donormatch og efterfølgende immunmodulerende behandling.

3) *Bedre støttebehandling:* Risikoen for alvorlige infektioner med både svamp, virus og bakterier er blevet mindre de seneste år. Dette skyldes formentlig både bedre antibiotika og generel bedre støttebehandling i form af smerte- og kvalmestillende medicin, ernæring, væskebehandling osv., alt sammen håndteret af personale, der er specialiseret i behandling af børn.

4) *Bedre immunbehandling:* Den medicin (oftest Methotrexat og Sandimmun) der efter selve transplantationen skal sikre, at den nye marv ikke afstødes, og at donorcellerne ikke reagerer med patientens egne celler, kaldes samlet den immunmodulerende behandling. Kombinationen af bedre donorudvælgelse og



Højsileret barn der får medicin.



bedre forståelse for de immunologiske mekanismer har gjort, at færre patienter får *graft versus host* sygdom, og samtidig er der væsentligt færre tilbagefald af grundsygdommen. Dette kan især måles ved søskendetransplantationer, hvor immunbehandlingen er blevet forenklet de seneste 10 år. I takt med den bedre donorudvælgelse vil samme udvikling sandsynligvis gøre sig gældende for transplantation med ubeslægtede donorer.

Der er altså mange mulige forklaringer på de gode resultater i Danmark. Centralt er sandsynligvis både nye forskningsresultater og standardisering af allerede kendte behandlingsregimer. For at søge mere endtydige forklaringer vil vi i den kommende tid foretage en nærmere analyse af resultaterne for alle børn med ALL, der er transplanteret i de nordiske lande siden NOPHO 1992 protokollen. Der eksisterer ikke ensartede nordiske standarder for, hvordan man skal gennemføre en allo-SCT. Da alle børnene har indgået i de fælles nordiske NOPHO behandlingsprotokoller før transplantation, vil det være muligt at sammenligne forskellige transplantationsrelaterede regimer og standarder for derigennem at forbedre vores behandlingstilbud yderligere.

Selve transplantationsbehandlingen er altså hele tiden under udvikling, og det er derfor vigtigt at understrege, at hvad der var knoglemarvstransplantation i midten af 70'erne, er noget ganske andet i 2009, hvor vi kalder det for allo-SCT og inden længe formentlig vil omdøbe til allo-HCT (hematopoietic cell transplantation).

Stamcellerne fra et andet menneske kan fungere som reservedele, hvis en patients egne stamceller er syge, som ved f.eks. leukæmi. De stamceller, der er høstet fra donors knoglemarv eller blod, findes i en pose, der ligner en almindelig pose blod til transfusion. Stamcelleproduktet indgives i blodbanen gennem et centralt venekateter, og blodstamcellerne vil selv finde vej frem til patientens knoglemarv, hvor cellerne vil slå sig ned og efter en periode på 2-6 uger producere blodceller, som kan fungere som patientens egne.