

Evaluation of HLA matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation for nonmalignant disorders

John Horan, Tao Wang, Michael Haagenson, et al.

Emory University, Atlanta, GA; Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Minneapolis, MN; et al. *Blood*, 4 October 2012, Vol. 120, No. 14, pp. 2918-2924

Běžné standardy hodnocení HLA shody při transplantacích nepříbuzenských hematopoetických kmenových buněk z kostní dřeně nebo z periferní krve (PBSC) se opírají o studie provedené převážně nebo výlučně u pacientů s hematologickými malignitami. Z nich také vycházejí doporučení k hodnocení shody hladin HLA alel v rámci alelických skupin lokusů HLA u dárce a příjemce. Efekt neshody však nebyl dobře charakterizován při transplantaci u nemocných s **nemaligními chorobami (NMD)**. Na malých studiích bylo sice referováno o vlivu u těžké aplastické anémie (SAA), málo je však známo u ostatních NMD.

Cílem této práce je lépe definovat efekt shody v HLA systému na celkový výsledek nepříbuzenské transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT) u pacientů s NMD. Analýza vycházela z dat získaných z Registru mezinárodního centra výzkumu krve a transplantace dřeně (Center for International Blood and Marrow Transplant, CIBMTR). Použila metodiku stanovení konkrétních HLA alel v rámci alelických skupin HLA (High Resolution Typing) na 12 alelách 6 lokusů: HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 a -DPB1 u nemocných s NMD transplantovaných v letech 1995 až 2007.

Soubor, metody a výsledky. Studovaný vzorek zahrnoval 663 pacientů shora uvedeného registru, kteří dostali nepříbuzenskou transplantaci PBSC nebo dřeňovou pro léčbu NMD. Vyloučeny byly transplantace s více než 2 neshodami a transplantace provedené u pacientů s myelodysplastickým syndromem, akutní leukemií nebo jinou malignitou připojenou k NMD. Blíže jsou popsány způsoby podaných myeloablativních režimů nebo režimů s redukovanou intenzitou (RIC) nebo nemyeloablativním režimem podle stanovených kritérií. Pacienti s Fanconiovými anémiemi, s jinými formami SAA (získaná SAA a vrozené formy selhání kostní dřeně jiné než Fanconiová anémie) měly redukovanou buněčnost, ale normální až zvýšenou imunitu (tj. aloimunitu ve vztahu k transfuzím). HLA typizace byla provedena stanovením alelických skupin metodami "low resolution typing" a stanovením konkrétních HLA alel v rámci alelických skupin "high resolution typing". Popsány způsoby detekce neshod. Usměrněné neshody ("graft vs. host" nebo "host vs. graft") byly užity jako vhodné při analýze GVHD a selhání štěpu. Neshody v homozygotních alelách byly považovány jako samostatné neshody ("single mismatches"). Použité statistické metody: univariátní analýza pravděpodobnosti celkového přežití a multivariátní analýza k identifikaci rizikových faktorů.

Výsledky. Práce uvádí v podrobné tabulce charakteristiku všech 663 párů dárce-příjemce v souboru pacientů s nemaligními chorobami. Jsou kategorizováni do 3 skupin podle počtu neshod v alelách HLA-A, -B, -C a -DRB1 (8/8, 7/8 a 6/8). Testování shody v HLA-DQB1 bylo přítomno u 86,4 % párů a pouze u 11,8 % v DPB1. V celé skupině pacientů je zaznamenáno 36 chorob, z nichž 6 chorob tvoří 77 %; nejvíce je zastoupena získaná SAA (38,8 %), dále Fanconiova anémie (13,1 %), histiocytární choroby (9,7 %), těžké kombinované imunodeficiencie a jiné těžké deficiencie T-buněk (5,3 %), Wiskottův-Aldrichův syndrom (5,1 %) a Hurlerův syndrom (5 %). Ostatní uvedené choroby byly jen velmi vzácné. Průměrný věk pacientů byl 9 let (rozmezí 1 až 71 let). Nelíšil se mezi skupinami. Jiné základní charakteristiky vykazovaly rozdíly a jsou uvedeny. Výsledky analýzy ukázaly, že transplantace od dárce neshodného v lokusech HLA-A, -B, -C nebo DRB1, ale nikoliv -DQB1 nebo -DPB1, byla spojena s vyšší mortalitou v multivariátních analýzách ($P = 0,002$). Riziko mortality HR při jedné neshodě (7/8) a dvojí neshodě (6/8) bylo 1,29 (0,97-1,72; $P = 0,079$) a 1,82 (1,30-2,55; $P = 0,0004$) ve srovnání s transplantacemi se shodou 8/8. HLA. Neshodné transplantace nebyly spojeny s akutní nebo chronickou GVHD, ale byly silně spojeny se **selháním štěpu**. Kumulativní incidence primárního nebo sekundárního selhání v jednom roce bylo 17 % (95% CI, 15 %-20 %). Celkové klinické výsledky podle stupně shody v HLA-A, -B -C a -DRB1 bez úpravy a po úpravě s dalšími faktory jsou uvedeny odděleně v samostatných tabulkách. Stručně vyjádřený dopad podílu nesouhlasné shody v DQB1 a DPB1 nebyl posuzován v následných analýzách.

Závěr. Tato studie ukázala, že nepříbuzenská transplantace při HLA neshodě u pacientů s nemaligními chorobami je spojena s léčebným selháním stejně, jako tomu u nepříbuzenské transplantace u hematologických malignit. Zatímco primárním imunologickým důsledkem HLA neshody při transplantacích u malignit je GVHD, u nemaligních chorob je to selhání štěpu. Pro minimalizaci tohoto rizika by měli tito pacienti dostat pokud možno transplantaci od dárců shodných v alelách HLA-A, -B, -C a -DRB1 (8/8). Pokud není takový k dispozici, měl by být použit dárce s jednou alelovou nebo antigenovou neshodou bez výrazně zvýšené mortality. Použití dárce při shodě 6/8 nese výrazně zvýšené riziko mortality a je třeba se mu vyhnout.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.