

«Mini-Transplant»: Eine schonende Tumorthherapie mit T-Zell-vermittelter Anti-Tumor-Wirkung von Spenderzellen

J. Gmür

Einführung

Die allogene Knochenmarktransplantation (bzw. in neuerer Zeit die Transplantation von *peripheren* hämatopoietischen Stammzellen) ist seit den siebziger Jahren eine etablierte Behandlungsmethode für verschiedene hämatologische Neoplasien. Anfang der achtziger Jahre folgte ihr die Einführung der autologen Knochenmark- bzw. der peripheren Stammzelltransplantation, die sich heute einen etablierten Platz in der Behandlungsplanung gewisser Lymphome, Myelome und Leukämien erworben hat. Für allogene wie autologe Transplantationen galt bisher der Grundsatz, durch Dosissteigerung der unmittelbar vorangehenden Chemo-Radiotherapie (sog. Konditionierung) eine möglichst vollständige Tumoreradizierung zu bewirken, um damit die hohe Rezidivrate nach konventioneller Chemotherapie zu senken. Auf die infolge der hochdosierten Konditionierung ebenfalls zugrundegehende normale Blutbildung musste man nicht Rücksicht nehmen, da mit der anschließenden Übertragung der Stammzellen ein vollständiger Organersatz möglich war. Der Vorteil dieses Therapiekonzeptes liegt tatsächlich in einer signifikanten Verminderung der Krankheitsrückfälle. Allerdings wird dieser Vorteil wieder teilweise getrübt durch die hohe Behandlungsmortalität (20–45% bei der allogenen, 5–15% bei der autologen Transplantation).

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Jürg Gmür
Klinik Im Park
Onkozentrum
Bellariastrasse 38
CH-8038 Zürich

Versuche zur Verbesserung der Transplantations- ergebnisse

In den vergangenen 30 Jahren wurden zahlreiche Anstrengungen unternommen, um sowohl die Transplantationsmortalität wie auch die posttransplantäre Rezidivrate zu senken. Die Einführung der Bactrim-Prophylaxe während des ersten posttransplantären Jahres reduzierte die Pneumocystis-Pneumonien von 5% auf <1%. Die Verwendung von Zytomegalie-Virus-(CMV-)negativen oder deleukozytierten Blutprodukten für CMV-negative Patienten und die frühzeitige Gabe von Gancyclovir beim Auftreten einer CMV-Antigenämie senkte die Häufigkeit der mit einer hohen Mortalität behafteten CMV-Pneumonien. Die Verwendung peripherer hämatopoietischer Stammzellen anstelle von Knochenmark führte zu einer rascheren Erholung aus der posttransplantären Aplasie und bewirkte damit eine Verminderung der Infekttodesfälle. Zudem wurden – vor allem mit der Einführung des Ciclosporin A – Fortschritte in der Prophylaxe der Graft-versus-Host-Erkrankung (GvH) erzielt. Die Daten grosser internationaler Patientenregister belegen denn auch über die Jahre eine leichte, aber kontinuierliche Verbesserung bezüglich der Transplantationsmortalität.

Demgegenüber fand bei den Bemühungen zur Senkung der posttransplantären Rezidive eher ein Treten an Ort statt. Zahlreiche Studien berichten über eine Intensivierung der Standardkonditionierung (Ganzkörperbestrahlung mit 6×200 cGy + Endoxan 120 mg/kg), sei es durch Erhöhung der Ganzkörperstrahlendosis bis über 1500 cGy; sei es durch Zugabe weiterer hochdosierter Zytostatika. Solche Therapieintensivierungen erlaubten zwar oft eine Senkung der Rezidivhäufigkeit (bei den Überlebenden), führten aber im vergleichbaren Mass zu einer höheren peritransplantären Mortalität und zu neuen, zuvor kaum beobachteten Toxizitäten. So bildete die «venous occlusive disease» (VOD) der Leber zeitweilig die zweithäufigste Todesursache innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation. Bei den autologen Transplantationen wurden zahlreiche Versuche unternommen, das Transplantat durch verschiedene In-vitro-Verarbeitungsprozesse von allenfalls vorhandenen klonogenen Tumorzellen zu befreien (sog. «purgung»), bevor es dem Patienten rücktransfundiert wurde. Bei der akuten myeloischen Leukämie fand die Inkubation des Transplantates mit dem Endoxan-Abkömmling Mafosphamid zur Abtötung leukämischer Blasten grössere Verbreitung (chemisches «purgung»). Bei lymphatischen Neoplasien wurden immunologische Purgierungsmethoden angewandt (tumorspezifische monoklonale Antikörper; Extraktion der CD-34-positiven pluripotenten Stammzellen im Magnetfeld). Ob diese Methoden eine Senkung der Rezidive ermöglichen, ist weitgehend umstritten.

Tabelle 1

Versuch einer Zusammenfassung publizierter «Mini-Transplant»-Daten [2–10].

Anzahl Patienten	202 full papers [2–8] und 481 Abstracts [9–10]	
Alter	überwiegend >45jährig bis 74jährig	
Krankheiten	CML, CLL, NHL, HD, ALLL, MDS, MM, AML wenige metastasierende Mamma-Ca, Hypernephrome teilweise fortgeschrittene Krankheitsstadien	
Konditionierung	Fludarabin + Busulfan ± ATG	n = 177
	Ganzkörperbestrahlung ± Fludarabin	n = 175
	Fludarabin + Melphalan ± Campath-1	n = 146
	Fludarabin + Cyclophosphamid	n = 69
Abstossungen	0–16%, in der Regel spontane autologe Erholung	
Transplantationsmortalität	0–22%, realistisch 10–15% Haupttodesursache GvH und Spätinfekte	
Rezidive	zu früh für Beurteilung	

CML: Chronisch-myeloische Leukämie; CLL: Chronisch-lymphatische Leukämie; NHL: Non-Hodgkin-Lymphome; HD: Hodgkin; MDS: Myelodysplasie; MM: Multiples Myelom; AML: Akute myeloische Leukämie; ATG: Anti-Thymozyten-Globulin.

Immunologische Mechanismen der Tumorbekämpfung

Dass bei allogenen Transplantationen (neben oder durch die gefürchtete GvH-Reaktion) alloreaktive T-Lymphozyten zur endgültigen Tumoreradikation beitragen müssen, wurde schon seit langem vermutet. So weisen Patienten, welche eine GvH-Erkrankung überstehen, ein deutlich geringeres Rezidivrisiko auf als solche, bei denen keine solchen Krankheitszeichen zu beobachten sind. Ein weiteres Argument für die Bedeutung immunologischer Mechanismen bei der Rezidivverhütung stellt folgende Beobachtung dar: Werden die Spender-T-Lymphozyten aus dem Transplantat entfernt (T-Zell-Depletion), so traten kaum mehr GvH-Erkrankung auf, dafür nahm die Häufigkeit der Krankheitsrückfälle drastisch zu. Ferner ist gut bekannt, dass bei syngenen Transplantationen (Spender und Empfänger sind eineiige Zwillinge) einerseits keine GvH-Reaktionen, andererseits aber mehr Rezidive auftreten als bei allogenen Transplantationen.

Eine Publikation von H. J. Kolb Ende 1990 verhalf der Neubewertung immunologischer Tumorabwehrmechanismen im Rahmen allogener Transplantationen vollends zum Durchbruch [1]. Er beschrieb als erster die erfolgreiche Behandlung von posttransplantären Rezidiven durch alleinige Transfusion von T-Lymphozyten des ehemaligen Stammzellspenders. Er legte dieser inzwischen als «donor lymphocyte infusion» (DLI) bekannten Therapieform die Hypothese zugrunde, dass eine erfolgreiche immunologische Tumorbekämpfung durch alloreaktive T- und NK-Zellen möglich ist, sofern die Spenderzellen im Empfänger nicht abgestossen werden. Diese Voraussetzung ist beim zuvor vom gleichen Spender stammzelltransplantierten gegeben. Dabei ist die DLI-Rezidivtherapie um so erfolgreicher, je geringer die Tumorlast des Patienten zum Zeitpunkt der DLI ist. Inzwischen sind diese Beobachtungen von zahlreichen anderen Zentren bestätigt worden.

Das «Mini-Transplant» als logische Fortentwicklung

Die Forschergruppen um Rainer Storb (Seattle, USA) und Simon Slavin (Jerusalem) legten mit ihren Arbeiten den Grundstein für die Neubewertung der in den vergangenen 30 Jahren angewandten allogenen Stammzelltransplantation [3, 6]. Beide verliessen den Weg der immer aggressiveren Vorbehandlungen. Statt dessen legten sie das Gewicht auf eine starke prä- und frühposttransplantäre Immunsuppression, welche es den Spenderzellen (Stammzellen, T-Lymphozyten, NK-Zellen, weitere hämatopoietische Zellen?) erlaubt, langfristig im Patienten zu verweilen. Dadurch kommt es in der Mehrzahl der Fälle zur Ausbildung eines gemischten Chimärismus (Spender- und Empfängerhämatopoiese im gleichen Individuum). Die Seattle-Gruppe wählte dazu eine minimale, nicht myelo-ablative Ganzkörperbestrahlung von nur gerade 200 cGy. Slavin behandelte seine Patienten mit konventionell dosiertem Fludarabin (6 Tage, 30 mg/m²/Tag), Anti-Thymozyten-Globulin (3 Tage) und hochdosiert Busulfan (2 statt der üblichen 4 Tage). Zur Aufrechterhaltung des Chimärismus (= Abstossungsverhinderung) sowie zur gleichzeitigen GvH-Prophylaxe wurden posttransplantär (verkürzt) konventionelle Immunsuppressiva eingesetzt (z.B. Mycophenolat Mofetil für 4, Cyclosporin für 5 Wochen). Sowohl das Behandlungsschema von Storb wie dasjenige von Slavin erwiesen sich als erstaunlich gut verträglich und führten in den meisten Fällen zu einer stabilen gegenseitigen Immuntoleranz. Diese «immunologische Plattform» wurde in den anschliessenden Wochen genutzt, um mittels DLI alloreaktive Spender-T- und NK-Zellen in den Empfänger einzubringen, welche die Tumorbekämpfung und die definitive Elimination der Empfängerhämatopoiese bewirken sollen.

Zusammenfassung und Ausblick

Diese Neukonzeption der allogenen Stammzelltransplantation – das sogenannte «Mini-Transplant» (oder «non-myeloablative allogeneic stem cell transplant») kann wie folgt zusammengefasst werden:

1. dosisreduzierte Konditionierung und dadurch Minimalisierung der Organtoxizität und Myelosuppression;
2. Transplantation hoher Stammzell- und T-Zell-Dosen sowie
3. genügend hoch dosierte prä- und frühposttransplantäre Immunsuppression, welche
4. einen gemischten Chimärismus induzieren und aufrechterhalten kann;
5. gegebenenfalls Induktion eines reinen Spenderchimärismus und einer immunologischen Anti-Tumor-Wirkung durch weitere Transfusionen von Spenderlymphozyten.

Wenn man die ersten Erfahrungen aus der Literatur zusammenfasst (206 Fälle aus 6 Zentren), wird die geringere Toxizität und Transplantationsmortalität

offensichtlich [2–8]. Tabelle 1 gibt den Versuch wieder, die Daten aus den 35 Abstracts zusammenzufassen, welche zu diesem Thema an der letzten Jahresversammlung der «American Society of Hematology» und der «European Group for Blood and Marrow Transplantation» (EBMT) vorgestellt wurden [9, 10]. Die geringere Morbidität und Mortalität erlaubten es, Stammzelltransplantationen bei Patienten in Erwägung zu ziehen, welche aus Alters-, Komorbiditäts- oder Vorbehandlungsgründen nicht für eine Stammzelltransplantation nach konventioneller Art in Frage kommen. Die weiter unten erwähnten Unsicherheiten bezüglich optimalem Vorgehen und der Langzeitwirksamkeit macht gerade diese Art von Patienten, für welche die etablierte Standardtransplantation nicht mehr in Frage kommt, zu den primären Kandidaten für ein «Mini-Transplant». Zumindest vorläufig gilt auch für diese schonendere Transplantationsart, dass für den Patienten ein bezüglich HLA-System identischer (in der Regel Familien-) Spender gefunden wird.

Die bisher publizierten Fälle von «Mini-Transplant» umfassen dieselben Krankheitsbilder, die für eine konventionelle Transplantation in Frage kamen (chronisch-myeloische Leukämie, akute Leukämien, Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom). Dabei konnten teilweise auch fortgeschrittene Krankheitsstadien erfolgreich behandelt werden, sofern der Allgemeinzustand des Patienten und die Dynamik des Grundleidens dazu genügend Zeit liessen (mehrere Wochen erwartetes Krankheitsüberleben). Vereinzelt wurde auch über erstaunliche Ergebnisse bei soliden Tumoren berichtet, wobei diese Ergebnisse wegen ihres preliminären Charakters allerdings mit besonderer Vorsicht zu interpretieren sind [8].

Einer breiteren Anwendung dieses neuen Therapiekonzeptes stehen heute noch einige Unsicherheiten entgegen. Zunächst besteht noch keine Klarheit über die optimale Gestaltung der Konditionierung. Möglicherweise erfordern die verschiedenen Krankheitsbilder und -stadien mehrere, verschiedene Vorbehandlungsarten. Ungewiss ist auch, ob zum Erreichen einer immunologischen Anti-Tumor-Wirkung ein zumindest minimaler Grad an GvH-Reaktion unerlässlich ist. Es ist deshalb noch unbekannt, ob (und zu welchem Zeitpunkt) bei fehlender Tumorwirksamkeit eine GvH-Reaktion bewusst induziert werden muss, zum Beispiel durch vorzeitigen Abbruch der posttransplantären Immunsuppression oder weitere Transfusionen von Spenderlymphozyten. Die noch durchwegs kurzen Beobachtungszeiten lassen noch keine Schlüsse zu betreffend die Langzeitwirkung und -nebenwirkungen (Spätrezidive, Spätastossun-

gen, Zweittumoren usw.). Es wird deshalb unerlässlich sein, diese Unsicherheiten mittels prospektiver Studien zu klären versuchen. Der Autor ist aufgrund eigener Erfahrungen und Beobachtungen andererseits der Auffassung, dass diese Therapieform bereits heute in ausgewählten Fällen (s.o.) in Erwägung gezogen und gegebenenfalls zur Anwendung kommen sollte. Die zentrale Erfassung der Behandlungsergebnisse (z.B. im Rahmen der EBMT oder eines nationalen Registers) darf dabei allerdings nicht vernachlässigt werden.

Literatur

- 1 Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm C, Holler E, Ledderose G, Brehm G, et al. Donor-leukocyte transfusion for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant recipients. *Blood* 1990;76:2462-5.
- 2 Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondon G, Anderlini P, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997;89:4531-6.
- 3 Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematological diseases. *Blood* 1998;91:756-63.
- 4 Carella AM, Lerma E, Corsetti MT, Dejana A, Celesti L, Casarino L, et al. Evidence of cytogenetic and molecular remission by allogeneic cells after immunosuppressive therapy alone. *Br J Haematol* 1998;103:565-7.
- 5 Khouri IF, Keating M, Körbling M, Przepiora D, Anderlini P, O'Brien S, et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based non-ablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998; 16:2817-24.
- 6 McSweeney PA, Storb R. Mixed chimerism: preclinical studies and clinical application. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5:192-203.
- 7 Sykes M, Preffer F, McAfee S, Saidman SL, Weymouth D, Andrews DM, et al. Mixed lymphohaematopoietic chimerism and graft-versus-lymphoma effects after non-myeloablative therapy and HLA-mismatched bone-marrow transplantation. *Lancet* 1999;353:1755-9.
- 8 Childs RW, Clave E, Tisdale J, Plante M, Hensel N, Barrett J. Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplant: evidence for a graft-versus-tumor effect. *J Clin Oncol* 1999;17:2044-50.
- 9 Forty-first annual meeting of the American Society of Hematology, December 3–7, 1999, New Orleans. *Blood* 1999; 94(Suppl 1):Abstract 1549–1558, 1742–1747.
- 10 Twenty-sixth annual meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, March 5–8, 2000, Innsbruck, Austria. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(Suppl 1): Abstract 61–72, Poster 376, 378, 381, 385, 387, 389, 390.