



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Acute leukaemia in children : aspects of diagnosis and treatment

Willemze, A.J.

Citation

Willemze, A. J. (2009, September 3). *Acute leukaemia in children : aspects of diagnosis and treatment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13950>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13950>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse samenvatting



Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift worden diagnostische en therapeutische aspecten van acute leukemie bij kinderen beschreven, o.a. cyto-immunologische en farmacologische aspecten en allogene stamceltransplantatie. Nadruk ligt op het analyseren van potentiële risicofactoren voor recidief van de ziekte en mogelijke aanpassingen in de behandeling om dat risico te verkleinen en de overleving te vergroten.

Hoofdstuk 1 geeft een algemene inleiding over acute leukemie bij kinderen en de moderne behandelingsstrategieën, inclusief stamceltransplantatie. De rol van chemokinen en chemokinereceptoren in de migratie en overleving van kwaadaardige cellen wordt besproken, en er wordt achtergrondinformatie gegeven over basale aspecten van de conditionering voorafgaand aan een stamceltransplantatie, de profylactische behandeling tegen acute Graft-versus-Host ziekte en farmacokinetisch onderzoek bij kinderen. Daarnaast wordt het concept van chimerisme kort geïntroduceerd.

Hoewel leukemie primair een ziekte is van de bloedvormende cellen in het beenmerg (medulla), presenteren kinderen met acute lymfoblastische leukemie (ALL) en acute myeloïde leukemie (AML) zich ook vaak met extramedullaire leukemische infiltraten. Om beter te begrijpen welke rol chemokinereceptoren spelen in de migratie en overleving van de leukemische blasten, onderzochten we de expressie van chemokinereceptoren door deze cellen. **Hoofdstuk 2** beschrijft de expressie van chemokinereceptoren op de leukemische cellen van 11 kinderen met T-ALL. De maligne cellen van een van de patiënten bleken de chemokine receptor 9 (CCR9) en de integrine CD103 tot expressie te brengen. Deze moleculen zijn specifiek geassocieerd met migratie van cellen naar de darmen. De patiënt maakte later een recidief door van zijn leukemie, die gelokaliseerd bleek in de darm. Bij onderzoek van de leukemische cellen in de darm was het mogelijk nog steeds expressie van CCR9 te vinden, en ook was het ligand van CCR9, CCL25 aanwezig. Deze bevindingen suggereren dat de expressie van CCR9 en CD103 op de leukemische blasten bij diagnose hebben bijgedragen aan de lokatie van het recidief in de darmen bij deze patiënt.

Ook bij kinderen met AML wordt vaak extramedullaire leukemie (EML) gevonden bij presentatie. In **hoofdstuk 3** bestuderen we de chemokinereceptoren en hun bijbehorende liganden die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van extramedullaire leukemische infiltraten, in het bijzonder in de huid. We onderzochten de leukemische blasten in de huidbiopten en vergeleken de expressie van chemokinereceptoren met leukemische cellen verkregen uit beenmerg en perifere bloed van kinderen met AML. Op leukemische blasten die waren gemigreerd naar de huid vonden we een opvallende expressie van CXCR7. Daar deze receptor op de leukemiecellen in het perifere bloed slechts variabel tot expressie kwam, leek een belangrijke rol in de migratie van de leukemische blasten minder waarschijnlijk. Stimulatie van leukemische blasten die CXCR7 tot expressie brachten met behulp van CXCL12 verbeterde echter de overleving in vitro. Deze bevindingen suggereren dat expressie en stimulatie van CXCR7 voor leukemische cellen een voordeel oplevert bij overleving in de perifere weefsels. Dit was in tegenstelling tot de expressie van chemokine receptor 2 (CCR2) op de leukemische blasten, afkomstig uit het perifere bloed van patiënten bij diagnose, die gecorreleerd bleek met extramedullaire leukemie, in het bijzonder met huidinfiltratie. CCR2 lijkt daarmee een rol te spelen bij de extramedullaire migratie van leukemisch blasten. De expressie van CCR2 zou een voorspeller kunnen zijn voor aanwezigheid van extramedullaire leukemie.

In **hoofdstuk 4** worden de kans op recidief, de transplantatie gerelateerde complicaties en de overleving, in relatie tot ziektekenmerken en conditionering vóór stamceltransplantatie, geëvalueerd retrospectief middels de behandelingsresultaten van 132 kinderen, die een allogene HLA-identieke stamceltransplantatie ondergingen voor acute leukemie in het LUMC. De 5-jaarsoverleving was 63%, 53% en 74% voor, respectievelijk ALL1, ALL2 en AML1 (mediane follow-up tijd: 10,6 jaar). De transplantatie gerelateerde mortaliteit was 6%. De incidentie van acute Graft-versus-Host ziekte was 17%; 6% had een graad II-IV. Een hogere biologisch effectieve bestralingsdosis in de conditionering was gecorreleerd met een kleinere kans op recidief en een toename van overleving. AML patiënten met acute Graft-versus-Host ziekte kregen geen recidief; dit was niet het geval voor de ALL patiënten. Cyclosporine A (CsA) wordt gebruikt in combinatie met methotrexaat als profylactische

behandeling voor acute Graft-versus-Host ziekte na allogene stamceltransplantatie. Om het gebruik van CsA als profylaxe tegen acute Graft-versus-Host ziekte te optimaliseren, onderzochten we de farmacokinetiek van CsA bij kinderen. In hoofdstuk 5 beschrijven we een farmacokinetisch model en een strategie om met behulp van een beperkt aantal meetpunten de area-under-the-curve (AUC), de oppervlakte onder de curve in een concentratie-tijd relatie en een maat voor systemische blootstelling, te kunnen schatten en daarmee de therapeutische bloedspiegel monitoring van CsA te optimaliseren. Aangezien de interindividuele variabiliteit in CsA klaring groot bleek, en in onze populatie onafhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt, lijkt het doseren van CsA per kilogram lichaamsgewicht niet adequaat en monitoring van systemische expositie zeker gerechtvaardigd.

Met behulp van het farmacokinetische model voor CsA in kinderen uit hoofdstuk 5, hebben we retrospectief de relatie bestudeerd tussen zowel de dalspiegels als de systemische expositie, en het klinisch effect van CsA; deze relatie werd beschreven in **hoofdstuk 6**. Lage CsA dalspiegels waren gecorreleerd met meer acute GVHD. Bovendien was een lage systemische expositie (dalspiegel en AUC) in de eerste weken na SCT bij patiënten met AML gecorreleerd met een kleinere kans op recidief van de leukemie en een grotere kans op overleving. Deze relatie was onafhankelijk van het optreden van acute Graft-versus-Host ziekte. De resultaten van deze studie tonen aan dat adequate therapeutische bloedspiegel monitoring van CsA een belangrijke rol kan spelen in het optimaliseren van de immuunsuppressie en het verbeteren van de prognose.

Het doel van een allogene stamceltransplantatie is primair het herstellen van de productie van bloedcellen door middel van infusie van haematopoietische (bloedvormende) stamcellen, afkomstig uit het beenmerg van een donor. Het is echter gebleken dat er cellen zijn, afkomstig uit het beenmerg, die de capaciteit hebben om te fuseren met of te differentiëren tot endotheliale en epitheliale cellen. Gezien de belangrijke potentiële therapeutische toepassingen van dit soort chimerisme en om meer te begrijpen welke factoren chimerisme induceren, hebben we in **hoofdstuk 7** 55 huidbiopten van 35 vrouwelijke patiënten, die een stamceltransplantaat hadden ontvangen van een mannelijke donor, onderzocht op de aanwezigheid van endotheel- en epitheelcellen van donor origine in relatie tot de conditionering, de tijdsduur na SCT en

het optreden van acute Graft-versus-Host ziekte. Het chimerisme in de endotheelcellen werd gezien in 25% van de bipten en nam toe met een toenemende tijdsduur na SCT. Bovendien was het significant vaker aanwezig in bipten die tenminste twee weken na start van acute Graft-versus-Host ziekte waren afgenomen. Chimerisme in de epitheelcellen werd gevonden in 85% van de bipten, zonder dat er een correlatie was met betrekking tot de tijdsduur na SCT of tot het optreden van acute Graft-versus-Host ziekte. Onze resultaten suggereren dat de endotheelcellen afkomstig van de donor een rol spelen in het onderhoud van de vasculaire homeostase, maar ook betrokken zijn bij het herstellen van beschadigd epitheel, in tegenstelling tot het optreden van epitheelcelchimerisme dat een meer constant patroon vertoont en niet duidelijk beïnvloed wordt door weefselschade.

