

Indikace k alogenním a autologním transplantacím krevetvorných buněk.

Doporučení České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP

Koza V.^{1,2}, Cetkovský P.³, Faber E.⁴, Hájek R.⁵, Indrák K.⁴, Ivašková E.⁶, Jebavý L.⁷, Jindra P.^{1,2}, Kozák T.⁸, Mayer J.⁵, Sedláček P.⁹, Starý J.⁹, Trněný M.¹⁰, Víték A.³, Vorlíček J.⁵, Žák P.⁷

¹Hematologicko-onkologické oddělení FN, Plzeň, ²Český národní registr dárců dřeně, Plzeň, ³Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, ⁴Hemato-onkologická klinika FN, Olomouc, ⁵Interní hematooonkologická klinika FN, Brno, ⁶Český registr dárců kostní dřeně, Praha, ⁷II. interní klinika-OKH FN, Hradec Králové, ⁸Oddělení klinické hematologie FN KV, Praha, ⁹Klinika dětské hematologie a onkologie UK 2. LF a FN, Praha-Motol, ¹⁰I. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Souhrn

Poslední indikační doporučení k transplantacím krevetvorných buněk byla vydána Českou hematologickou a Českou onkologickou společností ČLS JEP v roce 1997. S ohledem na vědecký i technický rozvoj v této oblasti byla v zastoupení obou odborných společností autory připravena aktualizovaná verze původního sdělení. V článku uvedená doporučení vychází především ze současné praxe evropských transplantacních center a z dosud publikovaných doporučení Evropské skupiny pro transplantace krve a kostní dřeně (EBMT). Cílem práce je poskytnout především pracovištím, která transplantace neprovádějí, návod k jejich správné a včasné indikaci v současné době.

Klíčová slova: krevetvorné buňky, transplantace, indikace

Summary

Koza V., Cetkovský P., Faber E., Hájek R., Indrák K., Ivašková E., Jebavý L., Jindra P., Kozák T., Mayer J., Sedláček P., Starý J., Trněný M., Víték A., Vorlíček J., Žák P.: Indications of allogeneic and autologous haematopoietic cells transplantations. Recommendations of the Czech Society of Haematology and Czech Society of Oncology of the J. E. Purkyně Czech Medical Association

The last recommendations for indications of haematopoietic cells transplantations were published by the Czech Society of Hematology and Czech Society of Oncology of the J. E. Purkyně Medical Association in the year 1997. Regarding the rapid scientific and technical development on this field an up-to-dated version of the previous report has been prepared by authors on behalf of both professional societies. Recommendations introduced in this article arise particularly from the current practise of European transplant centers and from recommendations published by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) until now. The aim of this report is to bring first of all to hospitals not involved directly into the haematopoietic cell transplantations a guide to their correct and well-timed indication at present.

Key words: haematopoietic cells, transplantation, indications

Trans. Hemat. dnes, 12, 2006, No. 4, 223–231.

První indikace k alogenním a autologním transplantacím krevetvorných buněk (aloSCT, auto SCT) byly publikovány transplantacní sekci České hematologické společnosti a České onkologické společnosti ČLS JEP v roce 1997 (1). Doporučení vycházela především ze závěrů Evropské skupiny pro transplantace krve a dřeně (EBMT). Zpráva si kladla za cíl poprvé informovat, po mnohaletém zpoždění transplantacního programu v ČR do devadesátých let, hematologická a onkologická pracoviště o klinicky ověřeném pohledu na transplantacní indikace v dané době v Evropě. Během desetiletí, uplynulého od zveřejnění této první zprávy, došlo v klinické praxi k velice výrazným změnám, vyplývajícím jak z vědeckého, tak technického vývoje. Na jedné straně byly do klinické praxe zařazeny indikace nové, na druhé straně došlo vzhledem k vývoji netransplantačních postupů, jako např. zavedení imatinibu do léčby CML, ke změně pohledu na některé indikace dřívější. Zároveň dříve doporučená kritéria pro věk a celkový stav

nemocného, vyplývající z rizika transplantacní mortality, doznala zásadních změn zavedením aloSCT s redukovanou transplantacní přípravou (RIC). Změnil se pohled na alternativní zdroje krevetvorných buněk, periferní krevetvorné buňky, buňky od nepřibuzných a haploidentických dárců, pupečnickovou krev. Současným cílem autorů je proto přinést aktualizovaný pohled na transplantacní indikace, vycházející z běžné praxe transplantacních center v Evropě v roce 2006 a z již opakovaně zveřejněných indikačních doporučení EBMT (2–6). Cílem není přinést rozsáhlý přehled literatury a argumentaci pro a proti indikaci transplantace u konkrétního nemocného v jeho konkrétní klinické situaci. Stejně tak je mimo možnosti tohoto sdělení rozdělovat indikace podle transplantacní přípravy (redukováná, standardní), či detailně rozdělovat indikace dle zdroje krevetvorných buněk (kostní dřeň, periferní krevetvorné buňky, pupečnicková krev). U každého nemocného vstupuje do hry příliš mnoho faktorů (věk, přidružené choroby, dostupnost

dárce, stav základní nemoci), které ovlivňují závěrečné indikační rozhodnutí a které je nemožné zahrnout do rámce tohoto sdělení. Nicméně autoři věří, že aktualizované shrnutí standardní evropské klinické praxe v roce 2006 pomůže především hematologickým a onkologickým pracovištím, která transplantace neprovádějí, pomýšlet na indikaci transplantační léčby správně a včas, což je základním předpokladem pro optimální léčebný výsledek u každého konkrétního nemocného.

Vysvětlení transplantačních pojmů, kategorizace transplantací a transplantační indikace

Transplantace krvetočných buněk (SCT)

SCT se rozumí jakýkoliv postup, umožňující podání krvetočných buněk z jakéhokoliv zdroje a jakéhokoliv dárce příjemci s cílem obnovit nebo nahradit plně nebo částečně jeho krvetočný systém. Krvetočné buňky mohou být získány z kostní dřevě, periferní krve nebo pupečnickové krve. U aloSCT může být obnovení/náhrada krvetočných buněk měřena vyšetřením chimér. Cíl zvoleného postupu by měl být stanoven předem a před zahájením léčby by měl být získán informovaný souhlas nemocného (a dárce).

Věk

Věk nemocného zůstává jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů pro aloSCT i autoSCT. Velice zjednodušeně lze pro jednotlivé transplantační výkony doporučit následující věkové hranice:

1. Alogenní transplantace s HLA identickým sourozencem 65 let
2. Alogenní transplantace s HLA shodným dárcem (definice shody viz níže) – nepříbuzenské transplantace 65 let
3. Autologní transplantace 70 let.

Je nezbytné zdůraznit, že uvedené věkové limity jsou orientační a hrubě zveřejňující. V žádném případě je nelze považovat za striktní. Prognosticky významným faktorem je biologický, nikoliv kalendářní věk nemocného. U řady nemocných je tak plně oprávněně uvedené věkové hranice překročit, u jiných je transplantace odmítnuta i přes to, že věkový limit splňují, ale jejich biologický věk je kontraindikací k tomuto výkonu. Nemocní ve věku do 18 let jsou v tomto sdělení klasifikováni jako děti.

Klasifikace dárců

Sourozenecká transplantace: dárcem je HLA identický sourozenec (bratr nebo sestra). Tento dárce je definován jako genotypově identický dárce. Transplantace od jiného rodinného příslušníka, který se liší od nemocného pouze v jednom HLA antigenu, je považována za prognosticky stejnou transplantaci jako za použití geneticky identického bratra nebo sestry jako dárce.

Transplantace s HLA neidentickým rodinným příslušníkem, který se liší od nemocného ve více než 1 HLA antigenu je považována za transplantaci nepříbuzenskou.

Dobře shodná nepříbuzenská transplantace: je transplantace, kdy dárce není příbuzný s pacientem a jejich vzájemná HLA shoda je při vyšetření HLA antigenů molekulárně vysokým rozlišením na úrovni 9/10 nebo 10/10.

Neshodná nepříbuzenská transplantace: neshodný nepříbuzný dárce je definován na základě HLA shody 6–8/10 při vyšetření HLA antigenů vysokým rozlišením. *Haploidentická transplantace:* použití haploidentického dárce pro aloSCT je v současnosti indikováno v situaci, kdy nemůže být nalezen jiný dárce a současně neexistuje žádný jiný kurativní léčebný postup. Variant přípravy štěpu od HLA neshodného (haploidentického) dárce je více. Principem je významné snížení počtu lymfocytů (CD3+) při vyšším počtu kmenových buněk (CD34+). Riziko reakce štěpu proti hostiteli je nízké, významně však narůstá riziko pomalé imunologické rekonstituce. Vysoká je incidence virových infekcí a snížený je i efekt štěpu proti leukemii. Haploidentický štěp by měl obsahovat více než 5×10^6 CD34 pozitivních buněk/kg hmotnosti příjemce.

Infuze dárcovských lymfocytů (DLI)

DLI je definována jako infuze lymfocytů (nebo jejich subpopulace) získaných od předchozího dárce alogenních krvetočných buněk odběrem z primárního štěpu, plně krve nebo lymfocytaferézou za účelem posílit přihojení štěpu, posunout poměr mezi krvevorbou dárce a příjemce ve prospěch dárce, předcházet odmítnutí štěpu a za účelem léčby či předcházení relapsu základní nemoci. Cíl postupu by měl být stanoven předem a před zahájením postupu by měl být získán písemný souhlas nemocného a dárce.

Zdroje krvetočných buněk

Standardními zdroji krvetočných buněk jsou kostní dřevě a periferní krvevorné buňky (PBPC). U autoSCT se PBPC staly upřednostňovaným zdrojem s ohledem na dosažení rychlejší obnovy krvevorbou. Obě metody mají ale své výhody a nevýhody. PBPC dosahují rychlejšího obnovení krvevorbou u příjemce, existuje však odůvodněná obava zvýšeného výskytu chronické reakce štěpu proti hostiteli po jejich podání ve srovnání s kostní dřevě. Třebaže některými studiemi bylo doloženo podáním alo-PBPC snížení transplantační mortality a zlepšení doby přežití bez nemoci u pacientů s pokročilejším stadiem choroby, nebyly podobné výsledky dosaženy u nemocných transplantovaných v časně fázi choroby. Za určitých situací, jako např. při potřebě získání bohatě buněčného štěpu u haploidentických transplantací, mohou být PBPC zřetelnou výhodou. Předběžné výsledky nedokládají také žádnou výhodu PBPC ve srovnání s kostní dřevě u nemocných s těžkou aplastickou anémií, kde vyšší riziko chronické reakce štěpu proti hostiteli může dokonce ústít ve zhoršení celkového přežití. V každém případě při volbě zdroje krvetočných buněk musí být jednoznačně respektováno přání a rozhodnutí dárce.

Obecně lze konstatovat, že standardním zdrojem krve-

tvorných buněk jsou také buňky získané z pupečnickové krve (CB). Tento zdroj je však využíván spíše v situacích, kdy není dostupný vhodný dárce kostní dřeně či PBPC nebo když situace nemocného vyžaduje rychlé provedení transplantace nedovolující prodlení nezbytné k vyhledání dárce. CB transplantace je považována za efektivní transplantační způsob zvláště u dětí, neboť pro transplantaci je doporučováno podání dávky alespoň 2×10^7 jaderných buněk/kg hmotnosti příjemce. Nicméně CB transplantace jsou stále častěji se slibnými výsledky prováděny i u dospělých pacientů, zvláště pokud dávka buněk dosahuje požadovaných parametrů. HLA shoda je samozřejmě upřednostňována, ovšem HLA neshoda nepřesahující 2 HLA antigeny bývá běžně akceptována. Výběr CB štetu má být prvořadě prováděn s ohledem na dávku buněk podaných na kilogram hmotnosti příjemce, teprve v druhé řadě s ohledem na úroveň HLA shody.

Alogenní transplantace s redukovanou intenzitou transplantační přípravy (RIC)

Transplantační přípravy se liší svojí intenzitou, podle které mohou být klasifikovány jako standardní transplantační příprava, redukovaná transplantační příprava nebo intenzifikovaná transplantační příprava. Redukovaná příprava může u aloSCT měnit poměr mezi rizikem transplantační mortality a rizikem relapsu. RIC transplantace jsou ve stále vyšší míře využívány v léčbě jak zhoubných, tak nezhooubných chorob. V posledních letech je zhruba 25 % všech aloSCT prováděnou s redukovanou přípravou. Nejčastějšími indikacemi hlášenými do EBMT registru jsou lymfomy, mnohočetný myelom, akutní myeloblastické leukemie, chronická myeloidní leukemie, chronická lymfatická leukemie a akutní lymfoblastické leukemie. Transplantačních příprav s redukovanou intenzitou bylo publikováno a je používáno široké spektrum a zatím neexistuje obecně přijímaná shoda, od jakého okamžiku lze přípravu označit za redukovanou. Dosavadní výsledky však jasně prokazují, že RIC transplantace významně snižují riziko časně transplantační mortality a umožňují tak transplantaci u nemocných ve vyšším věku a s řadou přidružených chorob, které byly dříve považovány za transplantační kontraindikaci. U mnoha nemocných je tento typ transplantace jedinou dostupnou kurativní léčbou, přičemž byly publikovány výsledky těchto transplantací u nemocných s příbuzným dárce do věku 75 let a nepříbuzným dárce do věku 70 let. Publikované zkušenosti s nepříbuznými dárci zatím dokládají stejné výsledky jako s dárci příbuznými. Transplantace se standardní přípravou tak zůstávají možností volby u mladších nemocných bez jiných přidružených chorob. RIC transplantace naopak nejsou indikovány u nemocných s progredující nebo rezistentní chorobou.

Darování od nezletilého dárce

Dárcovství nezletilých je ve světě regulováno. V roce 2002 bylo právně upraveno i v České republice dle zákona 275/2002 Sb. O darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů. K darování je nezbytný souhlas rodičů či

právních zástupců dítěte a kladné vyjádření dle tohoto zákona ustavené speciální etické komise. Přihlíží se i k vyjádření nezletilého dárce. Podle tohoto zákona lze použít nezletilého dárce výhradně k transplantaci pro vlastního sourozence.

Dárcovství při významném negativním váhovém nepoměru mezi dárce a příjemcem je možno řešit opakovaným odběrem se zamražením části štetu. U starších dětí je již možno použít stimulace růstovými faktory s následným odběrem PBPC, ale tento výkon pro většinu z nich znamená nutnost zavedení centrálního žilního katétru, což zvyšuje rizika komplikací. Další alternativou je krátkodobá stimulace dárce růstovými faktory v nižší dávce než před aferézou s následným odběrem kostní dřeně. Takto stimulovaná kostní dřeň obsahuje více progenitorových buněk (CD34+). U malých dětí, kde jsou plánovány odběry významného objemu kostní dřeně, je podáván preventivně erythropoetin ve snaze minimalizovat nutnost podání transfuze cizí krve po odběru.

Kategorie transplantačních indikací

Indikace k transplantační léčbě jsou rozděleny do čtyř kategorií.

Jejich definice jsou následující:

1. **Standardní indikace:** jde o indikace, u nichž jsou transplantační výsledky obecně dobře doloženy a jsou prokazatelně lepší ve srovnání s jakýmkoliv jiným léčebným postupem. Kategorie standardní indikace však přesto neznamená, že transplantace je pro konkrétního pacienta nezbytně optimální léčbou za všech okolností. Nicméně nepomýšlení na transplantační léčbu (nikoliv její výsledné neprovedení), je nutné považovat za chybu. Jiný léčebný postup je obvykle oprávněn pouze v případech, kdy není nalezen vhodný dárce, existuje srovnatelná alternativní léčba (např. Glivec u CML), nemocný překračuje věkový limit, má jinou závažnou chorobu kontraindikující transplantační zátěž včetně RIC zátěže či transplantaci vědomě odmítá. Od okamžiku stanovení diagnózy má být v těchto indikacích vždy zahájeno intenzivní vyhledávání vhodného dárce.

2. **Individuální indikace:** jde o indikace, kdy lze předpokládat, že transplantační léčba má obecně přinejmenším stejné výsledky jako jiný léčebný postup. Pro konkrétního pacienta pak transplantační léčba může objektivně přinést výsledek podstatně lepší, nicméně stejný závěr není možné učinit obecně pro celou skupinu nemocných s danou diagnózou. Dnes dostupné transplantační techniky a nový pohled na faktory jako věk a přidružené choroby činí stanovení této indikace velice komplexním. Např. snížení časně transplantační mortality zavedením RIC transplantací podstatně změnilo analýzy rizika/profitu alogenních transplantací ve srovnání k jiným léčebným možnostem. Správné stanovení individuální indikace tak vyžaduje pečlivé posouzení a zvážení řady individuálních faktorů, dostupnosti dárce, zdroje krvetvorných buněk, typu přípravného režimu apod. Nicméně i v případě této indikace by mělo být zahájeno co nejčasnější vyhledávání vhodného dárce a v případě

dostupnosti dárce by mělo být obratem konzultováno transplantací centrum ohledně definitivního posouzení indikace a posouzení doby provedení transplantace.

3. Transplantace podle klinického protokolu: jde o indikaci, kdy za současného stavu poznání není možné jednoznačně definovat přínos a význam transplantací léčby ve srovnání s jinými léčebnými možnostmi. Lze však předpokládat, že transplantací výsledky nejsou horší a zároveň existují důvody předpokládat, že transplantací léčba by v dané situaci mohla přinést prospěch. Zároveň neexistuje jiná léčba, která by nemocnému nabízela signifikantně větší pravděpodobnost zvládnutí nemoci. Tyto transplantace by měly být prováděny v rámci klinických protokolů. Protokol studie musí být schválen etickou komisí a musí odpovídat současným národním standardům.

4. Transplantace není indikována: jedná se o indikaci, kdy je transplantace zamýšlena pro chorobu ve fázi nebo stadiu, kdy nemocní nejsou běžně transplantováni. Tato kategorie také zahrnuje časná stadia nemoci, kdy výsledky netransplantační, konvenční léčby neopravňují vystavit nemocného dodatečnému riziku transplantací mortality. Nebo kdy nemoc je naopak tak pokročilá, že naděje na úspěšnost transplantace je do té míry malá, že riziko odběru zdravého dárce je těžko ospravedlnitelné. Samozřejmě je nutné předpokládat určitou míru překrývání se mezi kategoriemi vývojové a neindikované transplantace.

Uvedená definice neplatí pro situace, kdy je dostupný syngenní dárce.

Komentář k transplantacím indikacím u jednotlivých nemocí u dospělých

1. Akutní myeloidní leukemie (AML)

Nemocní s AML v první klinické remisi jsou obvykle indikováni k aloSCT nebo autoSCT na základě individuální indikace (nebo na základě klinického protokolu). V první remisi není doporučováno indikovat aloSCT u nemocných s příznivým cytogenetickým podtypem AML: t(8;21), inv(16) a t(15;17). Výjimkou jsou nemocní s M3 s přetrvávající molekulární pozitivitou PML/RAR po konsolidaci nebo záchranné chemoterapii. V těchto případech je doporučována aloSCT s HLA identickým sourozencem nebo nepříbuzným dárce. Nemocní v první remisi s jinými cytogenetickými abnormalitami nebo s normálním karyotypem jsou indikováni k aloSCT s HLA identickým sourozencem. Zbývající nemocní v první remisi klasifikovaní s ohledem na specifické cytogenetické abnormality (např. monosomie 7) jako „vysoce riziková skupina“ jsou indikováni k aloSCT s HLA identickým sourozencem nebo nepříbuzným dárce. Nemocní, kteří nedosáhli kompletní remise jedním cyklem indukční chemoterapie jsou indikováni k aloSCT s HLA identickým sourozencem, pokud dovolí čas, pak i s nepříbuzným dárce. K aloSCT jsou indikováni rovněž nemocní v časném relapsu, v druhé nebo pozdější remisi. AloSCT není indikována u nemocných v rozvinutém relapsu choroby. K autoSCT jsou indikováni nemocní

v první remisi, není-li dostupný vhodný dárce. RIC transplantace jsou indikovány u starších nemocných nebo u nemocných, u kterých celkový stav nedovoluje plnou transplantací přípravu, je-li leukemie v remisi.

Akutní lymfoblastické leukemie (ALL)

V současnosti některá pracoviště indikují k aloSCT všechny nemocné s ALL v první remisi, je-li dostupný HLA identický sourozenec. Nicméně za standardní lze pokládat indikaci k aloSCT s HLA identickým i nepříbuzným dárce pouze u nemocných s ALL se špatnými prognostickými faktory, např. t(9;22) nebo t(4;11), prodlouženou dobou k dosažení remise, či s přetrvávající minimální reziduální chorobou po indukci a konsolidaci. Rovněž nemocní v druhé kompletní remisi naplňují standardní kritérium pro aloSCT s HLA identickým příbuzným i nepříbuzným dárce. Obdobně jako nemocní s AML i nemocní s ALL, kteří nedosáhnou kompletní remise po prvním cyklu indukční chemoterapie jsou indikováni po dosažení remise k aloSCT s HLA identickým sourozencem a dovolí-li čas, i s nepříbuzným dárce.

Chronická myeloidní leukemie (CML)

I přes zavedení imatinibu do léčby CML zůstává aloSCT jedinou kurativní léčbou této nemoci. Současná data naznačují, že k aloSCT jsou indikováni následující nemocní v první chronické fázi (po zhodnocení prognostického rizika podle Sokala a/nebo Hasforda, léčebné preference nemocného a stanovení rizika aloSCT dle EBMT kritérií): pacienti léčení imatinibem, kteří nedosáhli hematologické remise po 3 měsících léčby, žádné cytogenetické odpovědi po 6 měsících léčby, velké cytogenetické odpovědi po jednom roce a nemocní, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi, k léčebnému selhání imatinibu nebo k progresi choroby. U nemocných s přidruženými chorobami nedovolujícími standardní transplantací přípravu je indikována RIC transplantace. EBMT rizikové skóre (Gratwohlovo skóre) je vhodné k identifikaci nemocných s vysokým rizikem transplantací mortality, u kterých by měla být spíše zvažována RIC transplantace nebo jiná než transplantací léčba. RIC transplantace není indikována mimo chronickou fázi nemoci. Nemocní v akcelerované fázi a blastické krizi by měli podstoupit transplantaci se standardní přípravou. AutoSCT není v současnosti u nemocných s CML indikována.

Myeloproliferativní choroby jiné než CML

Třebaže zkušenosti s transplantací u nemocných s pravou polycytemií, primární myelofibrózou a jinými myeloproliferativními chorobami jsou zatím pouze částečné, měla by být u nemocných s vysokým rizikem zvažována aloSCT i autoSCT jako individuální indikace. AloSCT je dnes jedinou kurativní léčbou. V ideálním případě by nemocní neměli vykazovat vyšší než 10% blastickou infiltraci.

Myelodysplastický syndrom (MDS)

AloSCT zůstává u MDS jedinou kurativní léčbou a je indikována standardně nebo individuálně dle typu MDS

a rizika nemoci dle IPSS. U nemocných s RA je aloSCT standardní metodou u nemocných s intermediárním II. rizikem dle IPSS (těžká cytopenie a nepříznivé změny karyotypu), jinak jde u této skupiny o výkon přísně individuální. U nemocných s RAEB a RAEB-T je aloSCT standardní metodou, přičemž nejlepších výsledků je dosaženo zejména v případech, kdy je předchozí chemoterapií dosaženo redukce blastů pod 10 %. AutoSCT je indikována u nemocných, kteří dosáhli klonální remisi po chemoterapii.

Chronická lymfatická leukemie (CLL)

AloSCT přichází v úvahu jako léčebná možnost u mladších, dříve již léčených nemocných s nepříznivou prognózou definovanou klinickým a cytogenetickým vyšetřením, u nemocných refrakterních na léčbu fludara binem nebo relabujících po této léčbě do 12 měsíců od jejího ukončení a u pacientů relabujících do 24 měsíců po provedení autoSCT. AloSCT je zatím stále jedinou léčbou s kurativním potenciálem. Na rozdíl od konvenční léčby může poskytnout dlouhodobou remisi i u geneticky nepříznivých a refrakterních forem a je tak jasně přínosnější než jakákoliv jiné záchranná terapie i přes zvýšenou transplantační mortalitu při standardní přípravě. Stejných výsledků lze dosáhnout i u nemocných ve vyšším věku RIC transplantací. Zatím nebyly zaznamenány žádné přesvědčivé důkazy o zhoršení transplantačních výsledků při použití nepřibuzného dárce. V uvedených situacích lze proto aloSCT považovat za standardní indikaci. AutoSCT může být zvažována jako individuální indikace u nemocných s vysokým rizikem choroby v kompletní nebo nodulární parciální remisi.

Hodgkinův lymfom (HL)

AutoSCT je standardní indikací pro relabované nemocné. Transplantaci zatím nelze považovat za indikovanou u nemocných v první kompletní remisi ani v případech s rizikovými prognostickými faktory v době stanovení diagnózy. Za standardní indikaci lze považovat rovněž lymfogranulom refrakterní k první linii léčby a zároveň senzitivní k záchranné chemoterapii.

Nemocní s plně refrakterní chorobou mohou naplnit individuální indikaci pro tandemový protokol s úvodní autoSCT s cílem zmenšení rozsahu nádoru a následnou aloSCT s redukovanou přípravou. Samotná aloSCT (zvláště za použití RIC protokolů) je individuálně indikována při relapsu nemocných se špatnými prognostickými faktory a při opakovaném relapsu včetně nemocných, kteří relabovali po autoSCT.

Nehodgkinské lymfomy (NHL)

a. Folikulární lymfom – u nemocných s folikulárním NHL není indikována autoSCT v první linii léčby s výjimkou vysoce rizikových nemocných. AutoSCT se stává standardní indikací u relabujících nemocných. AloSCT naplňuje individuální indikaci u relabovaných nemocných při dostupnosti HLA kompatibilního přibuzného či nepřibuzného dárce.

- b. Difuzní velkobuněčný B-NHL – autoSCT je považována za standardní indikaci u relabujících vysoce maligních B-NHL. Indikaci autoSCT v první linii léčby lze považovat za individuální indikaci u nemocných s kumulací nepříznivých prognostických faktorů. Nemocné relabující po autoSCT lze individuálně indikovat k aloSCT za použití RIC protokolů, je-li dostupný HLA identický přibuzný či nepřibuzný dárce. AutoSCT není indikována u refrakterních nemocných.
- c. NHL z pláštěových buněk – vzhledem k nepříznivé prognóze tohoto lymfomu lze považovat časnou intenzifikaci první linie léčby pomocí autoSCT za indikaci standardní, pomocí aloSCT za indikaci individuální.
- d. Lymfoblastický lymfom – nemocní s lymfoblastickým lymfomem mohou být individuálně konsolidováni autoSCT. Mladší nemocní mohou být individuálně indikováni k aloSCT po dosažení první remise choroby.
- e. T-NHL – nemocní s T-NHL mají obvykle horší až špatnou prognózu. AutoSCT může být proto individuálně zvažována jako konsolidační léčba po první linii léčby. Při dostupnosti HLA shodného dárce lze individuálně indikovat i aloSCT s RIC protokolem.

Mnohočetný myelom (MM)

AutoSCT je považována za dosud nejúčinnější léčebnou metodu u všech vhodných nemocných s nově diagnostikovaným MM. Doporučenou věkovou hranicí pro provedení autoSCT je věk do 65 let, ale hranice není striktní. Tandemová autoSCT má lepší výsledky než jednoduchá autoSCT u nemocných, kteří nedosáhnou CR nebo VGPR (pokles pod 10% vstupní hladiny paraproteinu) po první autoSCT. Míra léčebné odpovědi před transplantací nemá žádný prognostický význam. Pro rezistentní nemocné na vstupní indukční léčbu je urychlené provedení autoSCT jedinou šancí na dlouhodobé přežití. AloSCT má pravděpodobně větší kurativní potenciál, nicméně je zatížena vysokou transplantační mortalitou. AloSCT lze tak individuálně indikovat u nemocných s relabujícím onemocněním, u kterého je i velmi účinné opakování autoSCT. Výhradně v klinických studiích se zkoumá přínos aloSCT či kombinace autoSCT s následnou aloSCT s RIC přípravou u nově diagnostikovaných nemocných s MM.

Speciální přístup vyžaduje amyloidóza. AutoSCT je u této diagnózy více riziková než u MM zvláště díky známému či skrytému orgánovému poškození amyloidem. V řadě případů vyžaduje stav redukci dávky myeloablativního režimu, není-li autoSCT kontraindikována.

Získaná těžká aplastická anémie (SAA)

AloSCT s HLA identickým sourozencem je standardní indikací u nemocných s SAA ve věku pod 40 let. Poslední data ukazují, že aloSCT s nepřibuzným dárce provedená po RIC přípravě dosahuje u této věkové kategorie stejných výsledků jako imunoprese. Starší

nemocní nebo nemocní bez dostupnosti HLA identického dárce jsou léčeni kombinací ATG a CSA. Medián doby odpovědi po této léčbě je 2–3 měsíce. Definitivní zhodnocení odpovědi na uvedenou imunosupresivní léčbu by proto mělo být provedeno až zhruba po 4 měsících od jejího zahájení, zvláště je-li zvažována následná aloSCT s nepřibuzným dárce.

Solidní nádory

Přínos transplantace v léčbě solidních nádorů zůstává obtížně zhodnotitelný. S přihlédnutím k dostupným datům lze pokládat za odůvodnitelnou individuální indikaci autoSCT u určitých skupin nemocných s neuroblastomem, Ewingovým sarkomem a extranodálním germinálním nádorem. Řada rozsáhlých, randomizovaných studií sledujících význam autoSCT u karcinomu prsu, a to jak ve smyslu adjuvantní léčby či vysocedávkované chemoterapie u metastazovaného nádoru, neprokázala žádný přínos. Do současnosti také neexistuje žádná prospektivní randomizovaná studie prokazující přínos transplantace u nemocných s ovariaálním karcinomem, malobuněčným plicním karcinomem a germinálním nádorem. AutoSCT u solidních nádorů tak mají indikační podstatně pouze v rámci klinických protokolů.

Zájem o léčbu solidních nádorů aloSCT se zvýšil zavedením RIC transplantací, zvláště po popsání dosažení kompletních remisí u některých nemocných. Některé druhy solidních nádorů, jako např. renální karcinomy, se mohou stát možnou transplantační indikací. Rovněž tuto léčbu je však nutné provádět v rámci klinických protokolů.

Autoimunitní choroby

AutoSCT po vhodné zvolené transplantační přípravě s cílem dosáhnout co největší imunosuprese může být zvažována pro vybrané nemocné s těžkou roztroušenou sklerózou, systémovou sklerodermií, revmatoidní artritidou, systémovým lupus erythematoses, autoimunitní cytopenií a Crohnovou chorobou. Transplantační indikace se pohybuje na rozmezí individuální a podle klinického protokolu dle případu. Pro ostatní autoimunitní choroby lze autoSCT považovat v současnosti za indikaci podle klinického protokolu. Stejně tak aloSCT nutno v současnosti považovat u některých nemocných s velice nepříznivou prognózou za indikaci podle klinického protokolu.

Komentář k transplantačním indikacím u jednotlivých nemocí u dětí

Akutní myeloidní leukemie (AML)

Nemocní s AML v první hematologické remisi nejsou indikováni k autoSCT. K alogenní transplantaci v první remisi jsou standardně indikováni pouze nemocní, kteří nedosáhli kompletní remise po druhém bloku chemoterapie, pacienti s prognosticky nepříznivými změnami karyotypu (např. monosomie chromozomu 7) a pacienti se sekundární AML. K aloSCT od jakéhokoliv vhodného dárce jsou indikováni rovněž nemocní v druhé nebo pozdější remisi. AloSCT není indikována u nemocných

v rozvinutém relapsu choroby. Alogenní transplantace s použitím haploidentického dárce je indikována individuálně.

Akutní lymfoblastické leukemie (ALL)

AloSCT u dětí s ALL standardního rizika není v první remisi indikována. K aloSCT od sourozeneckého i nepřibuzného dárce jsou v první remisi indikováni pacienti s pomalou odpovědí na indukční léčbu (pozdní dosažení remise, nedosažení kompletní remise, vysoká minimální residuální nemoc) a ALL s t(9;22) či t(4;11). Rovněž nemocní v druhé i třetí kompletní remisi naplňují standardní kritérium pro aloSCT s HLA identickým příbuzným i nepřibuzným dárce. AloSCT není indikována u nemocných dětí, které nejsou v době transplantace v hematologické remisi. Alogenní transplantace s použitím haploidentického dárce u pacientů v remisi ALL je indikována individuálně jen v rámci klinického protokolu. Autologní SCT není u dětí s ALL indikována.

Chronická myeloidní leukemie (CML)

I přes zavedení imatinibu do standardní léčby CML zůstává aloSCT jedinou kurativní léčbou této nemoci. Děti jsou indikovány k aloSCT po dosažení klidové chronické fáze časně v průběhu nemoci. Před transplantací je indikována léčba Glivecem. Standardní předtransplantační přípravou je myeloablativní režim, použití RIC je omezeno na klinické protokoly či individuální indikaci s ohledem na komorbiditu pacienta v době transplantace. AloSCT u nemocných v pokročilejším stadiu není na rozdíl od dospělých v pediatrii kontraindikována, ale je posuzována individuálně. AutoSCT není v současnosti u dětí s CML indikována. Alogenní transplantace s použitím haploidentického dárce je indikována individuálně.

Myeloproliferativní choroby jiné než CML

Tato onemocnění jsou v pediatrii vzácná. Třebaže zkušenosti s transplantací u nemocných s pravou polycytemií, primární myelofibrózou a jinými myeloproliferativními chorobami jsou zatím pouze částečné, měla by být u nemocných s vysokým rizikem zvažována aloSCT jako individuální indikace. AloSCT je dnes jedinou kurativní léčbou.

Myelodysplastický syndrom (MDS)

AloSCT včetně použití nepřibuzného dárce je u dětí standardně indikována jako léčebná možnost první volby u nemocných s MDS. AutoSCT není v současnosti u nemocných dětí s MDS indikována. Alogenní transplantace s použitím haploidentického dárce je indikována individuálně.

Hodgkinův lymfom (HL)

AutoSCT je standardní indikací pro nemocné s relapsem LG. Transplantaci zatím nelze považovat za indikovanou u nemocných v první kompletní remisi ani v případech s rizikovými prognostickými faktory v době stanovení diagnózy. Za standardní indikaci k autoSCT lze

považovat rovněž lymfogranulom refrakterní k první linii léčby a zároveň senzitivní k záchranné chemoterapii. AloSCT s použitím HLA shodného sourozence je individuálně indikována při relapsu nemocných se špatnými prognostickými faktory a při opakovaném relapsu včetně nemocných, kteří relabovali po autoSCT. AloSCT s použitím nepřibuzného dárce je považována za výjimečnou.

Nehodgkinské lymfomy (NHL)

Dětští pacienti s NHL mají velmi dobrou prognózu při léčbě chemoterapií a radioterapií. Při částečné odpovědi na primární chemoterapii či v případě chemosenzitivního relapsu je indikována autoSCT (Burkitt, DLBCL, ALCL). Nemocné relabující po chemoterapii či po autoSCT lze indikovat k aloSCT (např. ALCL, T/preB LL), je-li dostupný HLA shodný rodinný či nepřibuzenský dárce.

Získaná těžká aplastická anémie (SAA)

AloSCT s HLA identickým sourozencem je standardní indikací u nemocných dětí s SAA. Transplantace je indikována co nejdříve po stanovení diagnózy. Pacienti, u kterých není dostupný HLA identický sourozenec, jsou léčeni kombinací antilymfocytárního globulinu (ALG) a cyklosporinu A (CSA). Medián doby odpovědi po této léčbě je 2–3 měsíce. Definitivní zhodnocení odpovědi na uvedenou imunosupresivní léčbu by proto mělo být provedeno až zhruba po 4 měsících od jejího zahájení, zvláště je-li zvažována následná aloSCT s nepřibuzným dárce. Aplastická anémie vzniklá na podkladě Fanconiho anémie je pak indikací k alogenní transplantaci s redukovanou intenzitou předtransplantační přípravy od shodného rodinného i od jiného nepřibuzného dárce, a to bez předchozí imunosupresivní léčby.

Solidní nádory

Přínos transplantace v léčbě solidních nádorů zůstává obtížně zhodnotitelný. S přihlédnutím k dostupným datům lze pokládat za standardní indikaci autoSCT u neuroblastomu vysokého rizika a individuální indikaci u Ewingova sarkomu. AutoSCT u solidních nádorů mají indikační opodstatnění pouze v rámci klinických protokolů, resp. jako výjimečná indikace. Zájem o léčbu některých solidních nádorů v dětském věku aloSCT se zvýšil zavedením RIC transplantací, zvláště po popsání dosažení kompletních remisí u některých nemocných. Některé druhy solidních nádorů, jako např. renální karcinomy či měkkotkáňové sarkomy, se mohou stát možnou transplantační indikací. Rovněž tuto léčbu je však nutné provádět v rámci klinických protokolů a indikaci považovat za výjimečnou. Výjimkou je vysoce rizikový či relabující neuroblastom, kde je možno individuálně indikovat aloSCT s použitím shodného sourozence. Alogenní transplantace s použitím haploidentického dárce je indikována individuálně jen v rámci klinického protokolu.

Poruchy imunity

K aloSCT jsou standardně neprodleně indikovány děti s těžkou formou vrozené imunodeficiency (7). V někte-

rých případech je možno takové pacienty transplantovat i bez použití myeloablativního režimu s použitím RIC či dokonce bez jakékoliv přípravy. Předpokladem úspěchu je mj. především včasné provedení transplantace, proto je klíčová rychlá identifikace možného dárce včetně jakéhokoliv nepřibuzného dárce. Závazná kritéria a indikace k transplantačním aktualizují evropské společnosti (EBMT, ESID).

Vrozené poruchy metabolismu, aj.

K aloSCT jsou standardně neprodleně indikovány děti v dosud dobrém klinickém stavu s mukopolysacharidózou I typu (Hurler), adrenoleukodystrofií (COALD) a maligní osteopetrózou (8). Těžké poškození pacienta nepříznivým průběhem onemocnění či při pozdním stanovení diagnózy je kontraindikací transplantace, neboť jejím očekávaným efektem u metabolických poruch je zástava degenerativních většinou ireverzibilních změn. Proto i v těchto případech je předpokladem úspěchu především včasné provedení transplantace, klíčová je tedy rychlá identifikace možného dárce včetně jakéhokoliv nepřibuzného dárce. Indikace k aloSCT u ostatních onemocnění v této skupině je individuální až výjimečná v rámci klinických protokolů.

Vrozené poruchy krvetvorby (IBMF)

K aloSCT jsou indikovány děti s nepříznivým průběhem (dlouhodobá závislost na častých transfuzích krve) vrozené poruchy krvetvorby, například Diamondovy-Blackfanovy anémie, vrozené hemoglobinopatie, amegakaryocytární trombocytopenie,....). Indikace k alogenní transplantaci od HLA vhodného dárce (sourozenec, nepřibuzenský) je individuální. Hlavním kritériem je posouzení rizik a výhod transplantace proti podpurné léčbě.

Autoimunitní choroby

AutoSCT po vhodně zvolené transplantační přípravě s cílem dosáhnout co největší imunosuprese může být zvažována pro vybrané nemocné, u kterých selhala veškerá v současné době dostupná kombinovaná imunosupresivní léčba (těžká roztroušená skleróza, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematoses, apod.). Transplantační indikace se pohybuje na rozmezí individuální a výjimečné indikace dle případu. Pro ostatní autoimunitní choroby lze autoSCT považovat v současnosti za indikaci výjimečnou. Stejně tak aloSCT nutno v současnosti považovat u některých nemocných s velice nepříznivou prognózou za indikaci výjimečnou.

Literatura

1. **Koza V, Indrák K, Ivašková E, et al.** Indikace k alogenním a autologním transplantačním krve a kostní dřeně. Doporučení Hematologické společnosti ČLS JEP a Onkologické společnosti ČLS JEP. Praktický lékař 1997; 77 (10): 476–481.
2. **Schmitz N, Gratwohl A, Goldman JM.** Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1996 and

Tab. 1. Návrh indikací k transplantaci krvetvorných buněk u dospělých (nezahrnuje nemocné s dostupností syngenního dárce).

Dg.	Stav choroby	Alo			Auto
		Sourozenc	Nepříb. dobře shodná	Nepříb. neshodná	
AML	CR1 (střední/vysoké riziko)	S	I	K	S
	CR2, CR3, počínající relaps	S	S	I	N
	M3 molekul. perzistence	S	I	K	N
	M3 druhá molekul. remise	S	I	K	S
	relabující/refrakterní	I	K	K	N
ALL	nízké riziko CR1	N	N	N	N
	vysoké riziko CR1	S	S	I	N
	CR2, počínající relaps	S	S	I	N
	relabující/refrakterní	I	K	N	N
CML	chronická fáze	S	S	N	N
	akcelerovaná fáze	S	S	I	N
	blastická krize	N	N	N	N
Myeloproliferativní choroby (mimo CML)		I	I	K	I
MDS	RA, RAEB	S	S	I	I
	RAEB-t, sAML v CR1, CR2	S	S	I	N
CLL	vysoké riziko	S	S	K	I
B-NHL					
Difuzní velkobuněčný CR1		N	N	N	I
	chemosenzit. relaps, CR2 a více	K	K	N	S
	refrakterní	K	K	N	K
MCL	CR1	I	I	K	S
	chemosenzit. relaps, CR2	S	S	K	S
LB	CR1	I	K	N	I
	chemosenzit. relaps, CR2	S	S	K	S
	refrakterní	I	I	K	I
Folikulární	CR1	N	N	N	I
	chemosenzit. relaps, CR2 a více	I	I	N	S
T-NHL	CR1	I	I	N	I
	chemosenzit. relaps, CR2 a více	I	I	K	I
	refrakterní	K	K	N	K
HL	CR1	N	N	N	N
	chemosenzit. relaps, CR2 a více	I	I	N	S
	refrakterní	I	I	K	I
MM		I	I	K	S
SAA	nově diagnostikovaná	S	N	N	N
	relabující/refrakterní	S	S	I	N
Ca prsu	adjuvantní/inflamatorní	N	N	N	K
	metastazující chemosenzit.	K	K	N	K
Germinální nádory	senzit. relaps	N	N	N	I
	refrakterní a nepříznivá prognóza	N	N	N	I
Ovariální Ca	MRD	N	N	N	K
	refrakterní	K	K	N	N
Malobuněčný Ca plic	metastazující	K	K	N	N
Renální Ca	metastazující	K	K	N	N
Imunní cytopenie		K	N	N	I
Revmatoidní artritida		K	N	N	I
SR		K	N	N	I
SLE		K	N	N	I
Systémová sklerodermie		K	N	N	I
Crohnova nemoc		N	N	N	I

S = standardní indikace; I = individuální indikace; K = klinický protokol; N = není indikována,

CR 1, 2 = kompletní remise 1, 2; MRD = minimální reziduální nemoc; MCL = NHL z pláštěvých buněk; SR = roztroušená skleróza; SLE = systémový lupus erythematoses

- proposals for an operational classification. Bone Marrow Transplant 1996; 17: 471–477.
3. Goldman JM, Schmitz N, Niethammer D, Gratwohl A. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1998. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 1–7.
 4. Gratwohl A, Hermans J, Baldomero H, Tichelli A, Goldman JM, Gahrton G. Indications for haemopoietic precursor cell transplants in Europe. Br J Haematol 1996; 92: 35–43.
 5. Urbano-Ispizua A, Schmitz N, de Witte T, et al. Allogeneic and

Tab. 2. Návrh indikací k transplantaci krevetvorných buněk u dětí.

Dg.	Stav choroby	Alo			Auto
		Sourozenec	Nepříb. dobře shodná	Nepříb. neshodná	
AML	CR1 nízké riziko	N	N	N	N
	CR1 vysoké riziko	S	S	S	N
	CR2, CR3	S	S	S	I
	sAML	S	S	S	N
ALL	nízké riziko CR1	N	N	N	N
	vysoké riziko CR1	S	S	I	N
	CR2, CR3	S	S	I	N
	mimo CR	N	N	N	N
CML	chronická fáze	S	S	S	N
	akcelerovaná fáze	S	S	I	N
	blastická krize	I	I	I	N
Myeloproliferativní choroby (mimo CML)		I	I	K	N
MDS	RA/RC	I	I	N	N
	ostatní	S	S	S	N
NHL	CR1	N	N	N	I
	CR2/CR3	S/I	S/I	N	I
HL	CR1	N	N	N	I/N
	relaps, CR2	I	K	K	S
Solidní tumory		K	K	K	I
Ewingův sarkom		I	N	N	I
Neuroblastom high risk, relabující		I	K	N	S
SAA	nově diagnostikovaná	S	N	N	N
	relabující/refrakterní	S	S	I	N
Vrozené poruchy metabolismu, aj.					
	mukopolysacharidóza I. typu (Hurler)	S	S	I	N
	adrenoleukodystrofie (COALD)	S	S	I	N
	maligní osteopetróza	S	S	S	N
	ostatní	K	K	K	N
Primární těžké imunodeficiencie (SCID, WAS, FHL,...)		S	S	S	N
Vrozené kombinované imunodeficiencie (CID)		I	I	N	N
Vrozené poruchy krevetvorby/hemoglobinopatie		S	I	N	N
Autoimunita					
Revmatoidní artritida		N	N	N	I
SM		N	N	N	I
SLE		N	N	N	I

S = standardní indikace; I = individuální indikace; K = klinický protokol; N = není indikována, CR 1, 2, 3 = kompletní remise 1, 2, 3;

- autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 639–646.
6. **Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, et al.** Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 439–449.
7. **Grunebaum E, Mazzolari E, Porta F, et al.** Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA* 2006; 295(5): 508–518.

8. **Steward CG, Jarisch A.** Haemopoietic stem cell transplantation for genetic disorders. *Arch Dis Child* 2005; 90(12): 1259–1263.

Prim. MUDr. Vladimír Koza
Hematologicko-onkologické oddělení
Fakultní nemocnice
alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: koza@fnplzen.cz

Došlo do redakce: 21. 7. 2006
Přijato: 25. 9. 2006