proLékaře.cz | 28.9.2026

Chronická B-lymfocytární leukemie Část V. Transplantace krvetvorných buněk

Papajík T., Raida L., Faber E., Indrák K.
Hemato-onkologická klinika FNO a LF UP v Olomouci

Souhrn

Navzdory současným léčebným pokrokům chronická B-lymfocytární leukemie (B-CLL) představuje onemocnění dodnes nevyléčitelné standardní terapií. Prvotní výsledky autologních transplantací krvetvorných kmenových buněk ukazovaly, že značná část pacientů zůstává roky bez známek choroby, což vyvolávalo naději na jejich možné vyléčení. Dlouhodobé sledování však tento optimismus nepotvrdilo, když prokázalo postupný a systematický pokles křivek přežití bez známek relapsu choroby. První výsledky alogenních transplantací krvetvorných kmenových buněk s myeloablativním přípravným režimem nebyly úspěšné, a to především díky vysoké potransplantační úmrtnosti. Navzdory tomu bylo prokázáno, že u řady relabujících a chemorefrakterních nemocných může tento postup navodit dlouhodobou remisi a dokonce je vyléčit. Praktické použití alogenních transplantací s redukovanou intenzitou přípravného režimu (RIC) snížilo časnou transplantační mortalitu. Tento léčebný přístup vychází z poznání, že hlavním antileukemickým faktorem alogenní transplantace je reakce štěpu proti leukemii a ne chemo- nebo radioterapie. Na druhé straně je třeba zdůraznit, že výsledky alogenních transplantací po RIC musí být zhodnoceny z dlouhodobého hlediska, protože zatím není přesvědčivě dokumentována incidence a vliv chronické reakce štěpu proti hostiteli a trvalá kontrola, resp. eradikace leukemického klonu.

Klíčová slova: chronická B-lymfocytární leukemie, autologní, alogenní, transplantace krvetvorných buněk

Summary

Papajík T., Raida L., Faber E., Indrák K.: B-cell chronic lymphocytic leukemia. Part V. Stem cell transplantation

Despite recent therapeutic advances B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) still represents an incurable disease with standard therapy. Early results of autologous stem cell transplantation (ASCT) suggested a significant proportion of patients remained disease-free for years, raising the possibility of cure. However, recent studies have shown no evidence of a plateau in the disease-free curves indicating incurability of B-CLL with ASCT. Initial results of allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) with myeloablative conditioning were disappointing due to the high transplant-related mortality, but led to long-term remission and possible cure in a significant proportion of relapsing and refractory patients. The availability of reduced-intensity conditioning (RIC) has resulted in increased use of allo-SCT and decreased early transplant-related mortality. In this setting the majority of anti-leukemia effect results from the graft-versus-leukemia reaction and not from the chemo- or radiotherapy. It should be point out that it remains too early to determine the long-term results of RIC allo-SCT with regard to morbidity of chronic graft-versus-host disease and disease control.

Key words: B-cell chronic lymphocytic leukemia, allogeneic, autologous, stem cell transplantation

Trans. Hemat. dnes, 13, 2007, No. 3, p. 100–105.

Úvod

Žádná z metod moderní konvenční léčby chronické B-lymfocytární leukemie (B-CLL) nevede k vyléčení těchto nemocných. I když zavedení purinových analog, jejich kombinace s alkylačními cytostatiky a monoklonálními protilátkami zvyšuje počet remisí a trvání léčebné odpovědi, u všech nemocných posléze dochází k relapsu nebo progresi onemocnění. Problémem totiž zůstává nemožnost vymýtit výše uvedenými metodami z organismu pacienta zbytkovou chorobu. Ačkoliv je B-CLL obecně považována za indolentní onemocnění starších lidí s průměrnou délkou přežití větší jak 10 let, publikovaná data dnes ukazují, že více než 1/3 nově diagnostikovaných pacientů je mladších 60 let a 10–15 % je dokonce mladších 50 let. I když se distribuce prognosticky nepříznivých faktorů neliší ve skupinách pacientů mladších či starších 60 let, právě mladší nemocní umírají daleko častěji z důvodu progrese onemocnění, kdežto starší nemocní spíše na přidružená onemocnění, jež se neliší od zbytku populace (choroby srdce a cév, metabolické příčiny, infekce, aj.) (1). Medián přežití mladších nemocných s pokročilou a prognosticky nepříznivou chorobou se i přes moderní konvenční léčebné přístupy pohybuje kolem 3 let, a tak je u nich dnes pravidelně zvažováno zařazení transplantace krvetvorných buněk do terapeutického schématu. I když zatím není nalezen konsensus ohledně přesného načasování a použití jednotlivých typů transplantace krvetvorných buněk, je přinejmenším zřej-

proLékaře.cz | 28.9.2026

mé, že alogenní transplantace představuje zatím jedinou metodu, která za optimálních podmínek může B-CLL úplně vyléčit.

Autologní transplantace krvetvorných buněk

Studie v buněčných kulturách a důkazy klinických zkoušek potvrdily, že u lymfoidních nádorů existuje do určité míry lineární vztah mezi podanou dávkou cytostatik a počtem usmrcených lymfomových buněk. Tento efekt byl v praxi dokumentován u skupin nemocných s difuzními velkobuněčnými a folikulárními lymfomy a mnohočetným myelomem. Myeloablativní chemoterapeutické režimy s následnou podporou předtím odebranými a uchovanými autologními krvetvornými kmenovými buňkami se staly pevnou součástí léčby těchto onemocnění. Spolu s rozvojem podpůrné péče a použitím periferních kmenových buněk (PBSC) se podařilo velmi významně snížit mortalitu výkonu (2–5 %) a tato bezpečná procedura (autologní transplantace) se stala rutinní metodou léčby.

Počátkem 90. let byly publikovány první zprávy o výsledcích autologních transplantací u B-CLL. Autoři z Dana-Farber Cancer Institute v Bostonu (USA) referovali o 12 intenzivně předléčených pacientech, z nichž u 6 bylo dosaženo kompletní remise (CR) při mediánu sledování 12 měsíců (6). Další studie Khouriho a kolegů neprokázala tak dobré výsledky jako práce předchozí, a z 11 transplantovaných pacientů jen 2 zůstávali v CR a 1 v parciální remisi (PR) v mediánu sledování 10 měsíců (7). Možným vysvětlením selhání léčby bylo, že transplantace nebyly prováděny v období minimální nádorové masy, ale až ve fázi následného relapsu. Další práce totiž potvrdily, že autologní transplantace u B-CLL přinášejí jednoznačně nejlepší výsledky, jsou-li prováděny po předchozí léčbě ve fázi minimální zbytkové choroby, a to jak u relabujících, tak i u rizikových nemocných v konsolidaci 1. linie terapie. Provan prokázal, že až u 50 % transplantovaných pacientů lze dosáhnout CR na molekulární úrovni v kostní dřeni (sekvenčně-specifická polymerázová řetězová reakce, PCR) (8) a Griben na rozšířeném souboru dokumentoval 4leté přežití bez relapsu choroby u 63 % transplantovaných a celkové přežití (OS) u 85 % (9). Je nutné podotknout, že tým autorů použil in vivo čištění buněk kostní dřeně pomocí koktejlu protilátek (anti-CD10, anti-CD19 a anti-CD20) před jejich transplantací a procedura byla zatížena poměrně vysokou peritransplantační mortalitou (10 %). Tentýž autor pak výsledky aktualizoval v práci z roku 2005, kdy zhodnotil výsledky autologních transplantací u 137 nemocných léčených pouze 1 cyklem předchozí terapie, po kterém dosáhli velmi dobré léčebné odpovědi (10). 6letá pravděpodobnost přežití byla vypočtena na 58 %, peritransplantační mortalita dosáhla pouhých 4 %. 9 % nemocných rozvinulo po transplantaci MDS (1/3 z nich po relapsu a další léčbě B-CLL), u 8 dalších pacientů byl v různém období po transplantaci (medián 81 měsíců) diagnostikován solidní nádor.

Ke konci 90. let bylo použití buněk kostní dřeně nahrazeno transplantacemi krvetvorných buněk získaných z periferní krve po předchozí chemoterapii a následné stimulaci filgrastimem. Meloni s kolektivem referovali o výsledcích autologní transplantace u 20 nemocných s pokročilou B-CLL, kteří po úvodní léčbě fludarabinem dosáhli kompletní remise (10). 4 nemocní byli transplantováni buňkami kostní dřeně z důvodu neefektivní stimulace PBSC, ostatním byli převedeny periferní kmenové buňky a u všech byl použit přípravný režim BEAM (carmustin, etoposid, cytosin-arabinosid, melfalan). Všichni nemocní dosáhli přihojení štěpů. 15 pacientů dosáhlo molekulární remise, 13 setrvávalo v CR a 18 nemocných bylo naživu s pravděpodobností přežití 87 % v 52 měsících od transplantace. Němečtí autoři (Dreger a kolektiv) použili iniciální chemoterapii Dexa-BEAM u rizikových nemocných s B-CLL a u 20 z nich ve fázi minimální zbytkové nemoci mobilizovali a sbírali PBSC (11). Ty nejprve podrobili CD34 pozitivní selekci a následně dalšímu čištění pomocí protilátek anti-CD19/20/23/37. Čištěné PBSC (více než 2 x 10^6/kg CD34+ buněk) pak byly převedeny po přípravném myeloablativním režimu s použitím celotělového ozáření a vysoké dávky cyklofosfamidu. U všech nemocných došlo k přihojení štěpu, 17 nemocných zůstávalo v CR s mediánem sledování 20 měsíců, 2 nemocní zrelabovali a 1 zemřel na plicní embolizaci 5 měsíců po výkonu.

Výsledky autologních transplantací během 90. let v Evropě retrospektivně shrnula Michalletová, když v rámci Evropské organizace pro transplantace krvetvorných buněk (EBMT) referovala o provedených výkonech u 482 nemocných (12). 31 % jedinců bylo transplantováno v CR, 54 % v PR, 35 % nemocných absolvovalo 1 předchozí terapii, 37 % 2. linie léčby a 28 % dokonce tři předchozí režimy léčby B-CLL. U 80 % byly použity PBSC, u 57 % se přípravný režim sestával z celotělového ozáření a cyklofosfamidu. 413 pacientů bylo hodnoceno z hlediska výsledku transplantace jako výkonu (transplantační mortalita 11 %) a 347 z hlediska odpovědi na léčbu. 80 % z nich (279 pacientů) dosáhlo CR, 12 % PR a 8 % na léčbu neodpovědělo nebo progredovalo. 3letá pravděpodobnost přežití byla vypočtena na 79 %, pravděpodobnost relapsu pak na 40 %. Signifikantní vztah byl zjištěn mezi délkou přežití a dobou od diagnózy do transplantace 36 měsíců ($p = 0{,}01$), transplantací v CR ($p = 0{,}01$), pouze 1 linií léčby ($p = 0{,}01$) a přípravným režimem s celotělovým ozářením ($p = 0{,}01$), a to jak v univariantní, tak multivariantní analýze. K podobným závěrům dospěli Esteve a kolegové v analýze dat Mezinárodního registru transplantací kostní dřeně (IBMTR) (13). V multivariantní analýze nalezli autoři také vztah k mezi OS a stavem choroby, počtem předchozích terapií a intervalem mezi diagnózou a transplantací.

Do dnešního dne nebyla provedena, resp. publikována žádná větší randomizovaná studie srovnávající výsledky konvenční léčby a autologní transplantace. O podrobné retrospektivní srovnání se pokusil Dreger s kolektivem autorů z německých pracovišť, když analyzoval výsledky 66 nemocných léčených stejným režimem vysoce dáv-

proLékaře.cz | 28.9.2026

kované terapie a autologní transplantací s daty 291 pacientů léčených konvenčně (14). Finální soubor 44 dvojic byl pečlivě vybrán tak, aby se statisticky nelišil věk, stadium, mutační stav a počet lymfocytů v jednotlivých léčebných skupinách. Celkové přežití bylo významně delší ve skupině transplantovaných nemocných (medián u transplantovaných nedosažen, u konvenční terapie 119 měsíců, p = 0,03), stejnou výhodu si transplantace podržela i pro podskupinu nemocných s nemutovaným stavem IgV_H řetězců (139 vs. 73 měsíců, p = 0,02). V multivariantní analýze měla význam pro delší přežití autologní transplantace a nepřítomnost delece 11q.

První větší prospektivní studii fáze II, hodnotící přínos transplantace u mladších nemocných s B-CLL léčenou pouze iniciální terapií fludarabinem, iniciovali britští autoři (15). 94 ze 115 pacientů dosáhlo odpověď na léčbu fludarabinem (82 %) a úvodní mobilizace kmenových buněk byla úspěšná u 59 z nich (67 %). Celkem 65 pacientů (56 %) bylo autologně transplantováno (14 kombinací PBSC a kostní dřeně, 2 jen s pomocí autologní kostní dřeně), přípravný režim s celotělovým ozářením a cyklofosfamidem byl použit u 75 % z nich. Mortalita vztažená k výkonu byla nízká (1,5 %). Počet CR se po transplantaci zvýšil z 37 % na 74 % a 5leté přežití po transplantaci bylo vypočteno na 77,5 %. 16 z 20 vyšetřených nemocných dosáhlo molekulární CR. Poměrně vysoký (8 %) byl počet druhotně vzniklých potransplantačních akutních leukemií nebo myelodysplázií (AML/MDS), 5leté riziko vzniku AML/MDS bylo stanoveno na 12,4 % (16). Autoři v následné analýze předpokládají, že za vysokým počtem sekundárních AML/MDS stojí fludarabin jako agens poškozující kmenové buňky, jejich poměrně malý počet v transplantačních štěpech (medián $2{,}46 \times 10^6$/kg) a přípravný režim s celotělovým ozářením, jež bývá v poslední době opouštěn právě pro zmíněné riziko vzniku druhotných nádorů.

Současné postavení autologních transplantací v léčbě B-CLL není standardně definováno. Rutinní používání monoklonálních protilátek v praktickém přístupu k terapii B-CLL odsunulo problematiku vysoce dávkované léčby do pozadí. Někteří autoři ale předpokládají, že by právě spojení vysoce dávkované léčby a podání monoklonálních protilátek mohlo přinést zlepšení celkového přežití rizikových mladších nemocných s touto chorobou.

Alogenní transplantace krvetvorných buněk

Alogenní transplantace kostní dřeně byla zprvu chápána jako metoda léčby akutních a chronických leukemií, jejímž cílem byla eradikace zbývajících leukemických buněk vysokou dávkou cytostatik často spojenou s celotělovým ozářením. Nevratně poškozená pacientova krvetvorba byla nahrazena krvetvornými buňkami HLA-identického příbuzného nebo nepříbuzného dárce. Pozdější pozorování ukázala, že imunokompetentní buňky dárce (štěpu) mohou velmi účinně likvidovat znovu se objevivší nádorové elementy (léčba relapsu pomocí vysazení imunosupresivních léků, imunostimulací interferonem nebo pomocí infuzí dárcovských lymfocytů (DLI). To potvrdilo existenci tzv. reakce štěpu proti nádoru (leukemii, lymfomu), která prokazatelně zlepšovala přežití nemocných a vedla u nemocných k trvalé eliminaci leukemie a k vyléčení často i u chemorefrakterních pacientů (18–20).

Klasické přípravné režimy s následnou alogenní transplantací byly u B-CLL zatíženy značnou mortalitou, plynoucí ať už z věku, předléčenosti nebo snížení celkové obranyschopnosti nemocných. Michalletová s kolektivem analyzovali výsledky alogenních transplantací u 54 pacientů z registru IBMTR a konstatovali, že mortalita vztažená k transplantaci dosahovala 44 % (v 10 letech) a 10letá pravděpodobnost celkového přežití byla 41 % (21). V následném rozboru 380 transplantovaných nemocných z dat EBMT (autologní a alogenní transplantace) Michalletová zjistila, že transplantační mortalita byla u alogenních transplantací téměř 4násobně vyšší než u transplantací autologních (50 % oproti 13 %) (22). Podobné srovnání bylo provedeno i pro data z registru IBMTR (325 transplantací), kde 3letá pravděpodobnost přežití po autologní transplantaci byla 87 % a po alogenní transplantaci 45 % (23). Své dlouhodobé výsledky a zkušenosti s myeloablativními alogenními transplantacemi od nepříbuzenských dárců shrnuli autoři z Houstonu. Pavletic s kolegy referoval o 38 pacientech, kteří byli transplantováni v mediánu 51 měsíců od diagnózy (24). U 92 % pacientů použili v rámci přípravného režimu celotělové ozáření. 58 % nemocných dosáhlo CR choroby, 17 % PR. Incidence akutní GVHD (stupeň 2–4) dosáhla 45 %, chronická GVHD se vyskytovala s četností 85 % v 5 letech od výkonu. 5leté celkové přežití bylo 33 %, pravděpodobnost transplantační mortality dosáhla 38 %.

Křivky přežití přesvědčivě ukazovaly, že z dlouhodobého hlediska dosahují nemocní po alogenní transplantaci trvalého přežití bez relapsu choroby (a to včetně jinak refrakterních nemocných), což znamená potvrzení kurativního potenciálu alogenní transplantace a nepřímé potvrzení účinku reakce štěpu proti leukemii (25). Navíc i u nemocných s B-CLL a reziduální nemocí po transplantaci bylo potvrzeno, že opakované aplikace DLI umožňují dosáhnout molekulární remise a vyléčení choroby (26). Neúměrně vysoká úmrtnost při klasických transplantačních přípravných režimech vedla řadu výzkumných týmů k tomu, že začali dávat přednost tzv. nemyeloablativním přípravným režimům, resp. režimům s redukovanou intenzitou (RIC).

První zprávy o transplantacích po RIC u B-CLL přišly z pracoviště v Houstonu. Autoři referovali o praktické proveditelnosti tohoto přístupu a poměrně nízkém riziku reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) daném zřejmě příznivým působením použitého fludarabinu na hostitelské dendritické buňky, které v tomto procesu hrají důležitou roli (27). Podobně nadějné výsledky byly publikovány i německými autory (28), nicméně časný optimismus ohledně transplantací po RIC byl poněkud snížen dalšími analýzami větších souborů nemocných, které na rozdíl od prvních pilotních projektů konstatovaly, že mortalita i po těchto typech alogenních transplantací může být

proLékaře.cz | 28.9.2026

poměrně vysoká, a to právě v důsledku výskytu těžkých forem GVHD, která navíc vede k podstatnému snížení kvality života přežívajících (29).

Vědecké týmy velkých transplantačních center proto začaly pracovat na nových přípravných nemyeloablativních režimech a zkoušet nová schémata prevence a léčby GVHD, jež by dále zlepšila výsledky léčby a kvalitu života nemocných. Slibným se jevilo zavedení monoklonální protilátky anti-CD52 (alemtuzumab) do přípravných režimů. Antigen CD52 je přítomen na povrchu většiny T- i B-lymfocytů a podání alemtuzumabu sleduje 2 cíle – antileukemické působení na buňky B-CLL, resp. eliminaci příjemcových a významnou redukci dárcovských T-lymfocytů. To umožňuje přihojení dárcovského štěpu a následné snížení pravděpodobnosti akutní a chronické formy GVHD u příbuzenských i nepříbuzenských transplantací. Podrobné výsledky britské studie používající přípravný režim fludarabin, melfalan a alemtuzumab byly publikovány loni (30). Práce čítala 41 pacientů s B-CLL, 24 z nich bylo transplantováno štěpem od příbuzenského a 17 od nepříbuzenského dárce. U 3 nemocných nedošlo k přihojení štěpu a u 5 dalších štěp posléze selhal. Akutní GVHD byla pozorována u 41 % pacientů, chronická forma u 33 % nemocných. 11 pacientů (27 %) zrelabovalo a jen u 3 z nich byla dosažena trvalejší odpověď po podání DLI. Pravděpodobnost 2letého přežití byla 51 %, transplantační mortalita 26 %. Autoři konstatují, že za poměrně vysokou pravděpodobností úmrtí stojí zejména vysoká četnost virových a plísňových infekcí v potransplantačním období. V této studii 9 nemocných (22 %) zemřelo na infekci a velmi četná byla i reaktivace cytomegalovirové infekce.

Sorror s kolegy shrnuli multicentrické zkušenosti s nemyeloablativním přípravným režimem (celotělové ozáření +/- fludarabin) u 64 nemocných s pokročilou B-CLL a mediánem od diagnózy onemocnění 4,4 roku (31). U 44 pacientů šlo o transplantace příbuzenské, u 20 o nepříbuzenského dárce. U 3 nemocných došlo k rejekci štěpu, u 55 % byla pozorována akutní GVHD a u 50 % chronická forma GVHD. Autoři vyhodnotili 67 % léčebných odpovědí (50 % CR). Pravděpodobnost relapsu ve 2 letech od výkonu byla 26 %, pravděpodobnost přežití 60 %. Zajímavá data vyplynula při srovnání příbuzenských a nepříbuzenských transplantací, kdy u nepříbuzenských výkonů byl počet relapsů nižší, což se odrazilo i v lepším, i když ne statisticky významně, celkovém přežití ve 2 letech (75 % vs. 56 %, p = 0,33). Infekce se vyskytly téměř u 60 % jedinců, u žádného však infekce nevedla k úmrtí.

Zprávu založenou na datech z registru EBMT srovnávající myeloablativní (n = 82) a nemyeloablativní (n = 73) přípravné režimy u B-CLL publikovali Dreger a kolektiv (32). Zhruba 20 % transplantací v každé skupině představovaly výkony s nepříbuzenskými štěpy. Zajímavé bylo, že se obě skupiny se nelišily co do celkového přežití (70 % vs. 70 % ve 2 letech) a transplantační úmrtnost byla u myeloablativního přístupu jen o něco vyšší (26 % vs. 19 %), ale vyšší byl počet relapsů po RIC (28 % vs. 11 %, p = 0,008). I v následné multivariantní analýze byla předtransplantační příprava s RIC spojena s nižší transplantační mortalitou, ale vyšší incidencí relapsů. Přítomnost chronické GVHD (45 % u myeloablativních režimů a 55 % u RIC) snižovala počet relapsů (p = 0,0001). Autoři svou práci uzavřeli konstatováním, že RIC snižuje transplantační mortalitu, ale zvyšuje riziko relapsů, a proto bude nutné dále hledat nejoptimálnější kombinaci a intenzitu přípravného režimu v dalších studiích.

Některé práce se v poslední době soustřeďují na zodpovězení otázky, zda alogenní transplantace s RIC dokáže překonat známé biologicky nepříznivé molekulárně genetické změny. Caballerová ve své práci ukazuje, že tomu tak může být (33). V jejím souboru 30 pacientů s progredující B-CLL mělo 14 z 23 vyšetřených nemutovaný stav IgV_H, 8 z 25 (32 %) pacientů abnormalitu 11q- a u 6 (24 %) genetickou změnu 17p-. Celkové přežití a přežití bez události celého souboru v 6 letech bylo 70 % a 72 %, pro skupinu nemocných s nemutovaným stavem a nebo s 11q- to bylo dokonce 90 % a 92 %. Všech 6 nemocných se 17p- bylo transplantováno ve fázi aktivní choroby, 3 nemocní měli refrakterní chorobu. 5 nemocných dosáhlo CR, z dlouhodobého hlediska 2 nadále žijí v CR. Zvýšené riziko transplantační mortality identifikovala autorka u výrazně předléčených pacientů (více jak 2 linie léčby) a u nemocných starších 55 let. Stejný závěr z hlediska významu genetických změn učinil i Sorror, když v jeho souboru bylo přežití stejné pro skupinu nemocných s příznivými i nepříznivými genetickými změnami (31). Spojitost mezi předléčeností nemocných a horšími výsledky transplantační léčby s RIC nalezla Brownová. Riziko úmrtí v jejím souboru bylo pro refrakterní nemocné 4,6x vyšší a riziko relapsu/progrese 3,2x vyšší než pro nemocné chemosenzitivní (34). Zkrácení celkového přežití bylo patrné pro vysoce předléčené nemocné, dosažení vysokého procenta dárcovského chimerismu (75 % a více) naopak svědčilo pro lepší přežití bez relapsu choroby. Cytogenetické změny 11q- a 17p- byly provázeny nižší pravděpodobností přežití (75 % vs. 30 %).

Z uvedených dat vyplývá, že v oblasti alogenních transplantací u B-CLL existuje celá řada nezodpovězených otázek. I proto se skupina evropských hematologů rozhodla vypracovat současný konsensus stran indikace alogenních transplantací u B-CLL a počátkem roku 2007 jej vydala v časopise Leukemia (35). Autoři se snažili zodpovědět na předem stanovené otázky studiem dosavadních publikovaných zkušeností z celého světa na principu medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine - EBM). Jejich závěry shrnujeme do tabulky 1. Autoři konstatují, že alogenní transplantace je vhodnou metodou léčby pro nemocné s předtím léčenou (tzn. progredující, relabující, refrakterní), vysoce rizikovou B-CLL. Tito nemocní by měli být referováni do transplantačního centra co možná nejdříve, aby se zabránilo extenzivnímu předléčení cytostatickou terapií nebo transformaci choroby. Optimální transplantační strategie není stanovena, může se lišit dle

proLékaře.cz | 28.9.2026

Tab. 1. Otázky a závěry Pracovní skupiny pro chronickou lymfocytární leukemii Evropské organizace pro transplantace krvetvorných buněk (CLWP EBMT) – zpracováno dle Dregera a kol. (35).

Existuje reakce štěpu proti leukemii také u chronické lymfocytární leukemie? Ano, reakce štěpu proti leukemii je u chronické lymfocytární leukemie efektivní a představuje hlavní faktor pro dlouhodobou, resp. trvalou kontrolu onemocnění po alogenní transplantaci.
Jestliže ano, je efektivní také u vysoce rizikových forem choroby? Ano, reakce štěpu proti leukemii je účinná i u vysoce rizikových forem chronické lymfocytární leukemie – tzn. u nemocných s abnormalitami p53 genu (17p-), u nemocných refrakterních či časně relabujících po léčbě purinovými analogy nebo po autologní transplantaci.
Jaká je klinická úspěšnost alogenních transplantací u chronické lymfocytární leukemie? Kontroly onemocnění a aktivace reakce štěpu proti leukemii může být dosaženo po širokém spektru přípravných režimů o různých intenzitách. Současná data neumožňují preferovat kterýkoliv z nich, protože každý má časnou transplantační mortalitu větší jak 10 %. Výběr přípravného režimu proto zůstává individuální záležitostí každého centra s přihlédnutím k faktorům onemocnění a stavu nemocného. Celkové přežití v 5 letech kolísá ve většině studií od 30 do 70 %, lze tedy předpokládat, že alogenní transplantace dokáže v současné době vyléčit 1/3 až 2/3 nemocných.
Jaké jsou prognostické faktory indikující použití alogenní transplantace? Alogenní transplantaci lze indikovat a použít u mladších nemocných s chronickou lymfocytární leukemií nereagující na léčbu purinovými analogy, nemocných časně relabujících po takové léčbě nebo po autologní transplantaci (relaps do 24 měsíců po skončení léčby) a u nemocných s abnormalitami p53 genu vyžadujících léčbu. Data indikující alogenní transplantaci u nemocných s Richterovým syndromem či prolymfocytární leukemií nejsou zatím dostatečná a výkon nelze proto považovat za standardní léčebný přístup k těmto stavům.

aktuální klinické situace a měla by být definována v prospektivních klinických studiích.

Závěr

Transplantační léčba je důležitou a nepominutelnou součástí léčebného přístupu k B-CLL. Zatímco autologní transplantace byly nástupem éry monoklonálních protilátek a imunochemoterapie zatlačeny do pozadí, alogenní transplantace v posledních letech zažívají rozvoj především díky zařazení nemyeloablativních přípravných režimů (RIC) do transplantačních schémat a také díky rozvoji mezinárodních registrů dárců krvetvorných buněk a dostupnosti alogenních štěpů pro většinu indikovaných nemocných. Přesunutí alogenní transplantace do časnější fáze choroby a zlepšení podpůrné péče přináší optimistické výsledky a prodlužuje přežití značné části nemocných. Alogenní transplantace dnes představují jedinou standardní, byť stále rizikovou možnost vyléčení B-CLL.

Literatura

1. **Mauro FR, Foa R, Giannarelli D, et al.** Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: A single institution study of 204 cases. Blood 1999; 94: 448–454.
2. **Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al.** Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the prospective LNH87-2 protocol – A Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Study. J Clin Oncol 2000; 18: 3025–3030.
3. **Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al.** Initial Treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. N Engl J Med 2004; 350: 1287–1295.
4. **Freedman AS, Neuberg D, Mauch P, et al.** Long-term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. Blood 1999; 94: 3325–3333.
5. **Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al.** A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 1996; 335: 91–97.
6. **Rabinowe SN, Soiffier RJ, Gribben JG, et al.** Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for poor prognosis patients with B-cell chronic leukemia. Blood 1993; 82: 1366–1376.
7. **Khouri IF, Keating MJ, Vriesendorp HM, et al.** Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for chronic lymphocytic leukemia: preliminary results. J Clin Oncol 1994; 12: 748–758.
8. **Provan D, Bartlett-Pandite L, Zwicky C, et al.** Eradication of polymerase chain reaction-detectable chronic lymphocytic leukemia cells is associated with improved outcome after bone marrow transplantation. Blood 1996; 88: 2228–2235.
9. **Gribben JG, Neuberg D, Soiffer RJ, et al.** Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for patients with poor prognosis chronic lymphocytic leukemia. Blood 1998; 92 (suppl. 1): 1320a.
10. **Gribben JG, Zahrieh D, Stephans K, et al.** Autologous and allogeneic stem cell transplantation for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. Blood 2005; 106: 4389–4396.
11. **Meloni G, Proia A, Mauro FR, et al.** Unmanipulated peripheral blood stem cell autograft in chronic lymphocytic leukemia: clinical findings and biological monitoring. Haematologica 2000; 85: 952–960.
12. **Dreger P, Viehmann K, von Neuhoff N, et al.** A prospective study of positive/negative ex vivo B-cell depletion in patients with chronic lymphocytic leukemia. Exp Hematol 2000; 28: 1187–1196.
13. **Michallet M, van Biezen A, Bandini G, et al.** Analysis of prognostic factors on the outcome of autologous and allogeneic transplantation for chronic lymhocytic leukemia. Blood 2001; 98: 859a.
14. **Esteve J, Monteserrat E, Dreger P, et al.** Stem cell transplantation (SCT) for chronic lymphocytic leukemia (CLL): outcome and prognostic factors after autologous and allogeneic transplants. Blood 2001; 98: 482a.
15. **Dreger P, Stilgenbauer S, Benner A, et al.** The prognostic impact of autologous stem cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia: a risk-matched analysis based on the V_H gene mutational status. Blood 2004; 103: 2850–2858.
16. **Milligan D, Fernandes S, Dasgupta R, et al.** Results of the MRC pilot study show autografting for younger patients with chronic lymphocytic leukemia is safe and achieves a high percentage of molecular responses. Blood 2005; 105: 397– 404.
17. **Milligan DW, Kochetchu G, Dearden C, et al.** High incidence of myelodysplasia and secondary leukemia in the UK Medica Reysearch Council Pilot of autografting in chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2006; 133: 173–175.
18. **Jarque I, Palau J, Sanz GF, et al.** Delayed complete response after allogeneic bone marrow transplantation in chronic lymphocytic leukaemia. Blood 1993; 82, 1036–1038.

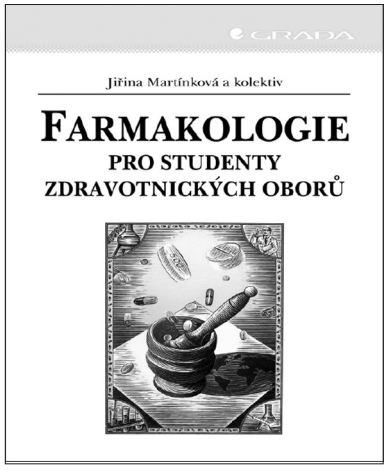
proLékaře.cz | 28.9.2026

19. **Mehta J, Powles R, Singhal S, et al.** Clinical and hematologic response of chronic lymphocytic and prolymphocytic leukemia persisting after allogeneic bone marrow transplantation with the onset of acute graft-versus-host disease: possible role of graft-versus-leukemia. Bone Marrow Transplant 1996; 17: 371-375.
20. **Mattson J, Uzunel M, Ljungman P, et al.** Minimal residual diseaseis common after allogeneic stem cell transplantation in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and may be controlled by graft-versus-host disease. Leukemia 2000; 14: 245–254.
21. **Michallet M, Archimbaud E, Bandini G, et al.** HLA-identical sibling bone marrow transplants for chronic lymphocytic leukaemia. Annual Internal Medicine 1996; 124: 311–315.
22. **Michallet M, Carreras E, Cornelissen JJ.** Allotransplants and autotransplants in CLL. Bone Marrow Transplant 1999; 23 (supp.1): S53.
23. **Horowitz MM, Monstserrat E, Sobocinski K, et al.** Haematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. Blood 2000; 96 (suppl. 1): 2245.
24. **Pavletic SZ, Khouri IF, Haagenson M, et al.** Unrelated donor marrow transplantation for B-cell chronic lymphocytic leukemia after using myeloablative conditioning: results from the center for international blood and marrow transplant research. J Clin Oncol 2005; 23: 5788–5794.
25. **Esteve J, Villamor N, Colomer D, et al.** Stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: different outcome after autologous and allogeneic transplantation and correlation with minimal residual disease status. Leukemia 2001; 15: 445–451.
26. **Ritgen M, Stilgenbauer S, Neuhoff NV, et al.** Graft-versus-leukemia activity may overcome therapeutic resistance of chronic lymphocytic leukemia with unmutated immunoglobulin variable heavy chain gene status: implications of minimal residual disease measurement with quantitative PCR. Blood 2004; 104: 2600–2602.
27. **Khouri IF, Przepiorka D, Besien KV, et al.** Allogeneic blood or marrow transplantation for chronic lymphocytic leukaemia: timing of transplantation and potential effect of fludarabine on acute graft-versus-host disease. Br J Haematol 1997; 97: 466–473.
28. **Dreger P, Brand R, Hansz J, et al.** Treatment related mortality and graft versus leukemia effect after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia using intensity reduced conditioning. Leukemia 2003; 17: 841–848.
29. **Giralt S, Thall PF, Khouri I, et al.** Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. Blood 2001; 97: 631–637.
30. **Delgado J, Thomson K, Russel N, et al.** Results of alemtuzumab-based reduced-intensity allogeneic transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a British Society of Blood and Marrow Transplantation Study. Blood 2006; 107: 1724–1730.
31. **Sorror ML, Maris MB, Sandmaier BM, et al.** Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005; 23: 3819–3829.
32. **Dreger P, Brand R, Milligan D, et al.** Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a population-matched analysis. Leukemia 2005; 19: 1029-1033.
33. **Caballero D, Garcia-Marco JA, Martino R, et al.** Allogeneic transplant with reduced intensity conditioning regimens may overcome the poor prognosis of B-cell chronic lymphocytic leukemia with unmutated immunoglobulin variable heavy-chain gene and chromosomal abnormalities. Clin Cancer Res 2005; 11: 7757–7763.
34. **Brown JR, Haesook TK, Shuli L, et al.** Predictors of improved progression-free survival after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for advance chronic lymphocytic leukemia. Biol Blood Marrow Transpl 2006; 12: 1056–1064.
35. **Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al.** Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. Leukemia 2007; 21: 12–17.

Podpořeno VZ MŠM 619 895 9205

MUDr. Tomáš Papajík, CSc.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: tomas.papajik@fnol.cz

Došlo do redakce: 26. 2. 2007
Přijato: 2. 7. 2007



FARMAKOLOGIE - PRO STUDENTY ZDRAVOTNICKÝCH OBORŮ

Jiřina Martínková

Základní a dlouho očekávaná učebnice pro studenty zdravotnických oborů na lékařských a zdravotně sociálních fakultách i vyšších odborných školách. Text je doplněn mnoha grafy a praktickými příklady z praxe. Kniha obsahuje velké množství praktických poznatků, které potřebují členové interdisciplinárního zdravotnického týmu pro předepisování a podávání léků, sledování jejich účinků i edukaci pacienta.

Vydala Grada v roce 2007, šitá vazba, 380 stran, cena 379 Kč, 599 Sk, ISBN 978-80-247-1356-4, kat. číslo 1845.

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: cls@nts.cz.
Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.