

Současná role alogenní transplantace krvetvorby v léčbě akutní myeloidní leukemie

Vydra J.¹, Ráčil Z.^{1,2}, Vítek A.¹, Cetkovský P.¹

¹Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Transfuzie Hematol Dnes. 2020;26(4):302–309.

SOUHRN

Akutní myeloidní leukemie je nejčastější indikací provedení alogenní transplantace krvetvorby. Kurativní terapie akutní myeloidní leukemie spočívá v intenzivní chemoterapii následované po dosažení remise postremisní léčbou chemoterapií nebo transplantací, která je indikována zejména u pacientů s vyšším rizikem relapsu. Tyto pacienty lze identifikovat pomocí genetických prognostických faktorů a sledováním minimální reziduální nemoci. Transplantace krvetvorby vystavuje pacienta riziku mortality a morbidit spojené s vlastním výkonem a následnými komplikacemi, mezi které patří riziko infekcí a reakce štěpu proti hostiteli. Tato rizika je třeba zvážit v době indikace a srovnat je s očekávaným benefitem na snížení rizika relapsu. Intenzita přípravného režimu je volena s ohledem na věk a komorbidit. Tam, kde je to možné, je doporučováno použití myeloablativního přípravného režimu. Moderní myeloablativní režimy založené na intravenózním busulfanu nebo treosulfanu a fludarabinu jsou spojeny s menší toxicitou při zachování srovnatelného protileukemického účinku ve srovnání s režimy založenými na celotělovém ozáření. Režimy redukované intenzity a nemyeloablativní režimy umožňují bezpečné provedení transplantace u starších pacientů a u pacientů s komorbiditami. Transplantaci lze provést od HLA shodného dárce nebo od částečně shodného příbuzného či nepříbuzného dárce. Transplantace od haploidentických dárců s použitím potransplantačního cyklofosfamidu výrazně zvýšily dostupnost alogenní transplantace krvetvorby se srovnatelnými výsledky s ostatními typy dárců. Postavení alogenní transplantace v léčbě AML bude v budoucnosti modifikováno rozvojem nových diagnostických a léčebných metod.

KLÍČOVÁ SLOVA

akutní myeloidní leukemie – transplantace krvetvorby

SUMMARY

Vydra J., Ráčil Z., Vítek A., Cetkovský P.

Actual role of allogeneic haematopoietic transplantation in the treatment of acute myeloid leukaemia

Acute myeloid leukaemia is the most common indication for allogeneic hematopoietic cell transplantation. Curative therapy of AML is based on intensive chemotherapy followed by post-remission treatment with chemotherapy alone or with allogeneic hematopoietic cell transplantation. Transplantation is indicated mainly in patients at high risk of relapse, which may be identified using genetic prognostic factors and by monitoring minimal residual disease. Hematopoietic cell transplantation exposes patients to the risk of non-relapse mortality and morbidity, mainly due to graft versus host disease and infections. These risks must be taken into consideration and compared with the potential benefit namely reduction of relapse risk. Conditioning regimen intensity is selected according to patient age and presence of comorbidities. Myeloablative regimens are preferred in all patients who are eligible for full conditioning. Modern myeloablative conditioning regimens based on intravenous busulfan or treosulfan and fludarabine are associated with reduced toxicity and preserved effect on the risk of relapse in comparison to total body irradiation. Reduced intensity and nonmyeloablative conditioning regimens are used in elderly patients and in patients with significant comorbidities. Transplantation may be performed using a graft from HLA identical sibling or unrelated donor, as well as from haploidentical related or partially mismatched unrelated donors. Transplantation from haploidentical related donors using post-transplant high dose cyclophosphamide has dramatically increased the pool of available donors for patients with comparable outcomes to other donor types.

ALOGENNÍ TRANSPLANTACE KRVETVORBY U AML

The role of allogeneic hematopoietic cell transplantation may be modified in future due to the availability of novel diagnostic and therapeutic modalities.

KEYWORDS

acute myeloid leukaemia – haematopoietic cell transplantation

ÚVOD

Akutní myeloidní leukemie (AML) je nádorové onemocnění krvetvorby s relativně rychlým a agresivním průběhem. Medián věku pacientů v době diagnózy je 67 let [1]. Kurativní léčba AML je postavena na intenzivní chemoterapii následované v řadě případů alogenní transplantací krvetvorby. Tato léčba včetně alogenní transplantace je obvykle nabízena pacientům mladším než 65–70 let, ostatní pacienty léčíme převážně paliativně [2]. Výsledky transplantace krvetvorby a její dostupnost se v čase postupně zlepšují, jak ukazují data mezinárodní i z České republiky (tab. 1 a 2 a graf 1) [3–6].

Cílem tohoto přehledového článku je informovat o tom, jací pacienti profitují z provedení transplantace, jaká je současná technologie a praxe a možný budoucí vývoj.

Proč provádět alogenní transplantaci krvetvorby u pacientů s AML?

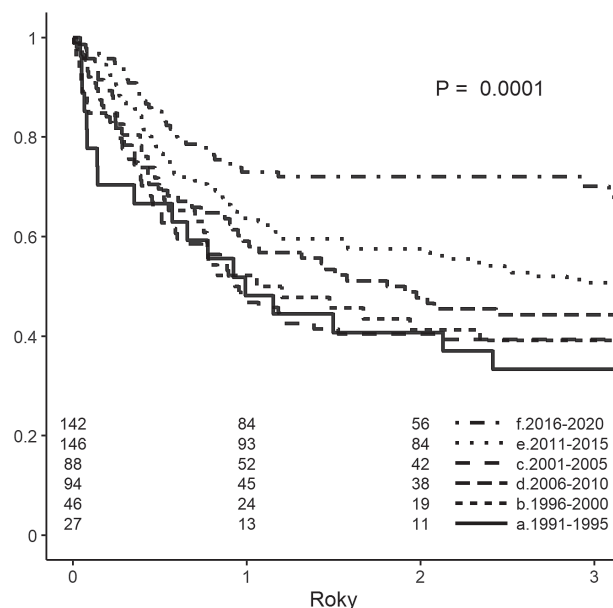
Účinek alogenní transplantace krvetvorby u akutní myeloidní leukemie je způsoben dvěma faktory: za prvé cytostatickým efektem použitého přípravného režimu a za druhé protinádorovým působením T-lymfocytů dárce při tzv. reakci štěpu proti leukemii. Přípravný režim může být různě intenzivní. Myeloablativní přípravné režimy mají vysoký protileukemický účinek,

Tab. 1 Vliv období provedení transplantace na celkové přežití a ne-relapsovou mortalitu – data EBMT [3]. HR: Hazard Ratio pro celkové přežití (OS) a ne-relapsovou mortalitu (NRM) podle období provedení transplantace.

Období	OS HR (95% CI)	NRM HR (95% CI)
1993–2002	1	1
2003–2007	0,85 (0,77–0,93)	0,72 (0,63–0,83)
2008–2012	0,84 (0,77–0,92)	0,65 (0,56–0,75)

Tab. 2 Celkové přežití (OS) pacientů s AML po alogenní transplantaci v USA podle období – data Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) [6]

Období	OS po 3 letech
2001–2005	41 % ± 1 %
2006–2010	44 % ± 1 %
2011–2017	49 % ± 1 %



Graf 1 Celkové přežití od transplantace pacientů, kteří podstoupili alogenní transplantaci krvetvorby pro AML v kompletní remisi v ÚHKT podle období

jsou ale spojeny s vyšší toxicitou. Režimy redukované intenzity a nemyeloablativní režimy jsou méně nebo málo toxické, zároveň ale nedosahují stejného stupně redukce rizika relapsu. Reakce štěpu proti leukemii (GvL) je imunologická reakce, která je významným faktorem úspěchu alogenní transplantace v léčbě AML a je podstatou protileukemického účinku nemyeloablativních transplantací; mechanismům GvL reakce ale v současnosti přesně nerozumíme a neumíme její výskyt predikovat ani měřit [7, 8].

Alogenní transplantace krvetvorby je standardně prováděna u pacientů v kompletní remisi AML, alternativou je postremisní léčba 2–3 cykly konsolidační chemoterapie. Je důležité si uvědomit, že transplantaci provádíme u pacientů, kteří v době transplantace projevy AML netrpí. Transplantace snižuje ve srovnání s konsolidační chemoterapií riziko relapsu AML, nicméně toto riziko neeliminuje úplně [9]. Pacienta současně vystavuje riziku závažných komplikací, zejména akutní

VYDRA J.

Tab. 3 European Leukemia Net (ELN) klasifikace genetického rizika AML, verze 2017 [2]

Riziková kategorie	Genetická abnormalita
příznivá	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	inv(16)(p13.1;q22) nebo t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
	mutace <i>NPM1</i> bez <i>FLT3</i> -ITD nebo s <i>FLT3</i> -ITD ^{low}
	bialelická mutace <i>CEBPA</i>
sřední	mutace <i>NPM1</i> a <i>FLT3</i> -ITD ^{high}
	wild-type <i>NPM1</i> bez <i>FLT3</i> -ITD nebo s <i>FLT3</i> -ITD ^{low} (bez nepříznivé cytogenetiky)
	t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>
	ostatní cytogenetické abnormality neklasifikované jako příznivé/nepříznivé
nepříznivá	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
	t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> přestavba
	t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
	inv(3)(q21.3;q26.2) nebo t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EV11)</i>
	-5 nebo del(5q); -7; -17/abn(17p)
	komplexní karyotyp, monosomální karyotyp
	wild-type <i>NPM1</i> a <i>FLT3</i> -ITD ^{high}
	mutace <i>RUNX1</i>
	mutace <i>ASXL1</i>
	mutace <i>TP53</i>

a chronické reakci štěpu proti hostiteli a infekcím. Tyto a další komplikace mohou vést k úmrtí pacienta (nerelapsová mortalita – NRM) nebo mohou snižovat jeho kvalitu života. Správná indikace transplantace tedy záleží na porovnání možného benefitu (snížení rizika relapsu a potažmo úmrtí na leukemii) oproti riziku nerelapsové mortality a morbidit.

Pro indikaci transplantace v první kompletní remisi používáme nejčastěji klasifikaci genetického rizika ELN 2017 (tab. 3), která integruje informace o cytogenetice a molekulární genetice [2]. ELN klasifikace koreluje s rizikem relapsu onemocnění a celkovým přežitím. Riziko nerelapsové mortality souvisí s komorbiditami a věkem, jeho predikce u konkrétního pacienta je nicméně obtížná; pro hrubé zhodnocení rizika NRM lze použít transplantační index komorbidit/věku – HCT-CI/Age (tab. 4) [10, 11]. Kumulativní incidence nerelapsové mortality v závislosti na HCT-CI/Age v původní publikaci [12] a v souboru pacientů léčených v ÚHKT je zobrazena tabulce 5 a v grafu 2. Riziko relapsu a NRM je modifikováno vlastní transplantační procedurou – zejména

Tab. 4 Transplantační Index komorbidit/věku: *Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity/Age Index* (HCT-CI/Age) [12]

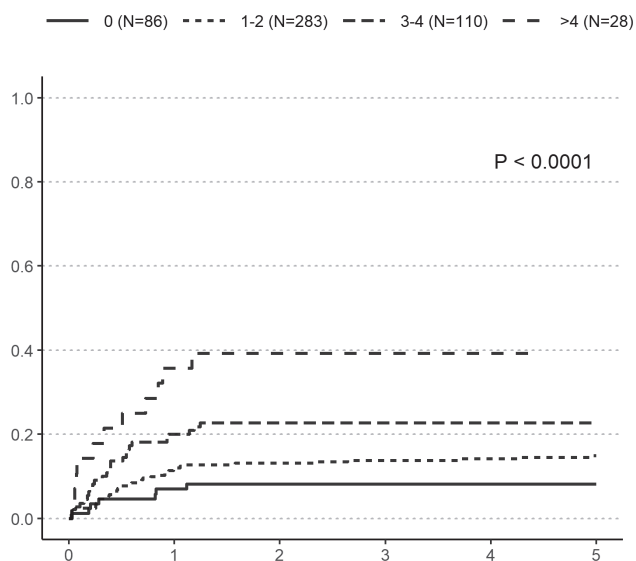
Skupina	Možnosti	Body
věk ≥ 40 let		1
arytmie	fibrilace síní flutter síní sick sinus syndrom komorové arytmie	1
kardiovaskulární onemocnění	chronická ICHS ^a městnavé srdeční selhání ^a infarkt myokardu ^a EF < 50 % ^b	1
střevní záněty	Crohnova choroba ^a ulcerózní kolitida ^a	1
diabetes	léčba inzulinem nebo PAD ^b	1
cerebrovaskulární	tranzitorní ischemická ataka ^a cévní mozková příhoda ^a	1
deprese/úzkostná porucha	psych. konzultace nebo specifická léčba ^b	1
jaterní onemocnění – mírné	chronická hepatitida ^b bilirubin 18–26 μmol/l ^b ALT 0,78–1,95 μkat/l ^b AST 0,72–1,8 μkat/l ^b	1
obezita	BMI > 35 ^b	1
infekce	vyžadující léčbu při zahájení příprav. režimu	1
revmatologické/autoimunita	vyžadující léčbu ^a	2
vředová choroba gastroduodena	potvrzená a léčená ^b	2
renální	kreatinin > 177 μmol/l ^b	2
plicní – středně závažné	DLco kor. 66–80 % predik. ^b FEV1 66–80 % predik. ^b námahová dušnost ^b	2
plicní – závažné	DLco kor. ≤ 65 % predik. ^b FEV1 ≤ 65 % predik. ^b kidová dušnost ^b oxygenoterapie ^b	3
chlopenní vada	kromě asymptomatického prolapsu mitr. chlopně ^b	3
předchozí nádorové onemocnění	léčený chirurgicky, chemoterapií nebo radioterapií; kromě nemelanomových kožních nádorů	3
jaterní onemocnění středně těžké nebo těžké	jaterní cirhóza bilirubin > 26 μmol/l ^b ALT > 1,95 μkat/l ^b AST > 1,8 μkat/l ^b	3

^a kdykoliv v anamnéze^b při zahájení přípravného režimu

ALOGENNÍ TRANSPLANTACE KRVETVORBY U AML

Tab. 5 Kumulativní incidence nerelapsové mortality (NRM) po 2 letech od transplantace v závislosti na HCT-CI/Age – upraveno podle Sorror et al. 2014 [12]

HCT-CI/Age skóre	NRM ve 2 letech (%)
0	7
1-2	15
3-4	26
≥ 5	39



Graf 2 Kumulativní incidence NRM v závislosti na HCT-CI/Age, pacienti transplantovaní v ÚHKT po roce 2012

volbou intenzity a složení přípravného režimu, charakteristikou dárce a profylaxí reakce štěpu proti hostiteli.

Alogenní transplantaci lze provést i u pacientů mimo remisi onemocnění, ať už u pacientů refrakterních na chemoterapii nebo v relapsu. U těchto pacientů lze obvykle docílit transplantací remise onemocnění, u 60–80 % ale dochází časem k opětovnému relapsu/progresi [13]. Problematika transplantace mimo kompletní remisi není předmětem tohoto článku a zmiňujeme ji pouze okrajově.

Komu nabídnout provedení alogenní transplantace?

Mezi standardní indikace alogenní transplantace u AML podle doporučení EBMT [16] patří:

- AML v druhé a další kompletní remisi onemocnění,
- AML v první kompletní remisi, které bylo dosaženo až podáním záchranné chemoterapie (tedy primárně refrakterní AML),
- AML s nepříznivou genetikou podle ELN 2017,
- AML se středně rizikovou genetikou podle ELN 2017 v první kompletní remisi (od HLA shodných sourozenců nebo HLA shodných nepříbuzných),

- AML vzniklá sekundárně progresí z předchozího hematologického onemocnění,
- AML sekundární po léčbě jiného nádorového onemocnění,
- AML s příznivou genetikou podle ELN 2017 v CR1 s molekulárním relapsem nebo nedosažením molekulární remise (nutno hodnotit v kontextu každého markeru, jeho senzitivity, specifity a očekávané kinetiky léčebné odpovědi).

Kdo potřebuje transplantaci v první kompletní remisi?

V primární léčbě AML je zásadním rozhodnutím to, zda má být provedena transplantace v první kompletní remisi (CR1), nebo zda má být pacient léčen jen chemoterapií a podstoupit transplantaci až po relapsu v případě dosažení druhé kompletní remise. Poměrně zásadním problémem je fakt, že neexistují kvalitní prospektivní randomizované studie, které by zodpověděly, který přístup je lepší. Takzvaná „genetická randomizace“, tj. srovnání pacientů, kteří mají dárce, a tedy transplantováni byli, oproti těm, kteří dárce neměli, a proto transplantováni nebyli, je zatížena tím, že nebere v úvahu roli, kterou má případná transplantace u pacientů, kteří po první léčbě relabují a je u nich indikována transplantace v druhé kompletní remisi. Tento typ analýzy tedy nadhodnocuje benefit transplantace v CR1 [14].

Pro rozhodnutí o provedení transplantace v CR1 bereme standardně v potaz vstupní genetické riziko podle ELN 2017, kinetiku minimální reziduální nemoci (MRN) během iniciační léčby, komorbiditu a věk pacienta. Na základě současných znalostí je indikována transplantace v CR1 u všech pacientů s AML s výjimkou pacientů s AML příznivého rizika podle ELN 2017 s hlubokou MRN odpovědí [15–17].

V případě přítomnosti komorbidit a vyššího věku je nutné přihlédnout k individuálním charakteristikám pacienta, jeho onemocnění, průběhu minimální reziduální nemoci a dostupnosti dárce a pokusit se zhodnotit individuální riziko NRM oproti riziku relapsu po transplantaci a při netransplantační léčbě. To není triviální úkol. Do těchto úvah v neposlední řadě vstupuje osobnost pacienta, jeho přání a životní postoje.

Nové léčebné a diagnostické postupy mohou výhledově změnit postavení alogenní transplantace krvetvorby v celkovém léčebném schématu u některých skupin pacientů. Mezi tyto nové postupy patří v diagnostice zejména masivní paralelní sekvenování, které nachází využití v iniciační stratifikaci i ve sledování minimální reziduální nemoci [18, 19]; v léčbě pak nové cílené léky, které mohou teoreticky posunout poměr benefitu

Tab. 6 Doporučení EBMT pro profylaxi reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) – upraveno podle Penack et al. [26]

1. Standardem profylaxe GvHD je kombinace inhibitoru kalcineurinu (CNI) (cyklosporin nebo takrolimus) s metotrexátem (u myeloablativních transplantací) nebo mykofenolátem (MMF) (u RIC/NMA transplantací) + ATG u MUD transplantací nebo u rizikových MSD transplantací.
2. Volba CNI závisí na zkušenosti centra.
3. MMF lze použít i u MA transplantací místo methotrexátu, je ale spojen s mírně vyšším rizikem těžké GvHD.
4. Cyklosporin (CSA) se začíná podávat v den -1 v dávce 3 mg/kg/den. V případě podání 2× denně je cílová hladina před podáním 200–300 µg/L v prvních 4 týdnech. V případě kontinuálního podávání je cílová hladina vyšší. Nenabírat z linky, do které CSA kape. Cílová hladina v dalším období (do 3 měsíců po transplantaci) je 100–200 µg/L.
5. Standardní doba podávání CNI je 6 měsíců, vysazování začíná po třech měsících v nepřítomnosti GvHD (s výjimkou mírné akutní kožní GvHD). V případě vysokého rizika relapsu je indikováno dřívější vysazování CNI.
6. Metotrexát je podáván bolusovou injekcí u MA transplantací v dávce 15 mg/m² v den +1 a 10 mg/m² ve dny 3, 6; může být podán i v den 11. 24 hodin po MTX je podáván záchranný leukovorin v dávce 15 mg a 6 hodin; po první dávce MTX se doporučují 3 dávky leukovorinu; po ostatních dávkách pak 4.
7. MMF je podáván v dávce 10–15 mg/kg 3× denně; dávka 15 mg/kg 3× denně je v prevenci GvHD neúčinnější. Podání MMF začíná v den +1 a trvá do dne +30 u MSD a 2–3 měsíce u MUD transplantací.
8. ATG Grafalon je u MUD transplantací podáván v celkové dávce 60 mg/kg; u MSD transplantací 30 mg/kg. Použití nižších dávek je na základě nerandomizovaných studií pravděpodobně také účinné.
9. ATG tymoglobulin je u MUD transplantací podáván v celkové dávce 4,5–6 mg/kg; u MSD transplantací 2,5–5 mg/kg.

EBMT – European Society for Blood and Marrow Transplantation, GvHD – reakce štěpu proti hostiteli, MMF – mykofenolát mofetil, RIC – přípravný režim redukováné intenzity, NMA – nemyeloablativní přípravný režim, MA – myeloablativní přípravný režim, MUD – HLA shodný nepřibuzný dárc (Matched Unrelated Donor), MSD – HLA shodný sourozenecký dárc (Matched Sibling Donor), CSA – cyklosporin, MTX – metotrexát, ATG – antily-mocytární globulin

a rizika transplantace ve prospěch netransplantační léčby; pokroky v technologii transplantací mohou mít opačný efekt.

Jaký zvolit přípravný režim?

Přípravné režimy jsou klasifikovány do tří skupin: myeloablativní by vedly bez podání štěpu kmenových buněk krvetvorby k ireverzibilní aplazii krvetvorby, nemyeloablativní přípravné režimy jsou naopak takové, které vedou k jen přechodné cytopenii, domínuje u nich imunosupresivní účinek a pacienti by po jejich podání bez následné aplikace štěpu krvetvorných buněk obnovili autologní hematopoézu. Režimy redukováné intenzity stojí mezi těmito dvěma póly. Nemyeloablativní přípravné režimy a režimy redukováné intenzity umožňují technické provedení alogenní

transplantace krvetvorby prakticky bez omezení věku a omezují i význam komorbidit. Přes sníženou akutní toxicitu zůstává riziko spojené s reakcí štěpu proti hostiteli a imunodeficitem [20–22].

Recentní randomizovaná studie myeloablativního přípravného režimu oproti režimům redukováné intenzity publikovaná Scottem et al. [23] potvrdila výrazně nižší riziko relapsu AML po myeloablativní přípravě při srovnatelné nerelapsové mortalitě. Beleen et al. [24] publikovali randomizovanou studii myeloablativní kombinace treosulfanu 3 × 10 g/m² s fludarabinem (Flu/Treo) oproti nemyeloablativnímu režimu fludarabin/busulfan × 2 dny (Flu/Bu-2). Podobně jako myeloablativní režim fludarabin/busulfan × 4 dny (Flu/Bu-4) ve studii Scott et al. vedl Flu/Treo k lepšímu DFS oproti Flu/Bu-2, byť příčiny se lišily. Na základě těchto a dalších podobných prací je v současné době u pacientů bez kontraindikace doporučován myeloablativní přípravný režim.

Mezi nejčastěji používané myeloablativní režimy patří Flu/Bu-4, busulfan/cyklofosfamid (Bu/Cy) a Cy/TBI 12 Gy (TBI – celotělové ozáření). Tyto režimy mají srovnatelný protileukemický účinek, z hlediska rizika NRM a dalších vedlejších účinků je Flu/Bu4 nejbezpečnější, nově může být u starších pacientů doporučován Flu/Treo. Mezi redukovánými režimy jsou nejčastěji používány režimy Flu/Mel140, Flu/Mel110; nemyeloablativní pak Flu/Bu-2, Flu/Cy/TBI 2 Gy a další.

Jakého vybrat dárce?

Transplantace od HLA shodného sourozence nebo HLA shodného nepřibuzného dárce s použitím standardní profylaxe GvHD představují zlatý standard se srovnatelnými výsledky léčby [26]. Pro řadu pacientů se bohužel nedaří nalézt HLA shodného dárce nebo je transplantace relativně urgentní a na vyhledání nepřibuzného HLA shodného dárce je málo času. V těchto situacích je možné použít alternativního dárce: haploidentického příbuzného, nepřibuzného dárce s 1 neshodou, nebo zamražený štěp pupečnickové krve nepřibuzného částečně HLA shodného novorozence. Transplantace od haploidentických dárců zaznamenala v posledních letech rychlý rozvoj. Příčinou bylo zavedení profylaxe GvHD kombinací s vysokodávkovaným potransplantačním cyklofosfamidem, který vedl k dramatickému zlepšení do té doby neuspokojivých výsledků haploidentických transplantací. Výsledky transplantace od haploidentických dárců jsou podobné výsledkům HLA shodných transplantací, kvalitní randomizovaná data na toto téma nicméně chybí [27]. Úspěšné použití potransplantačního cyklofosfamidu při transplantaci u haploidentických dárců bylo publikováno jak po ne-

myeloablativních, tak i po myeloablativních režimech a s použitím štěpů kostní dřeně i periferní krve [15, 28–33]. Recentně publikované randomizované srovnání haploidentické transplantace s transplantací pupečnickové krve ukazují na lepší výsledky haploidentické transplantace [34, 35].

Profylaxe GvHD

Standardní profylaxí GvHD je kombinace inhibitoru kalcineurinu s methothrexátem nebo mykofenolátem, doplněná v případě nepříbuzných dárců o antithymocytární globulin (ATC). Aktuální doporučení EBMT pro profylaxi GvHD jsou shrnuta v tabulce 6.

V návaznosti na úspěch v oblasti haploidentických transplantací je potransplantační cyklofosfamid v různých kombinacích zkoumán řadou pracovišť v profylaxi u transplantací od nepříbuzných a HLA shodných dárců, nicméně zatím není u těchto typů dárců součástí obecně platných doporučení [36].

Tab. 7 Možné indikace a schéma podání profylaktických a preemptivních infuzí dárcovských lymfocytů (DLI) – aktuální postup používaný v ÚHKT založený na ref. [38–41]

Indikace profylaktických DLI: • vysoce riziková AML dle ELN 2017 • pozitivní MRN před zahájením přípravného režimu • AML v 2. a další CR při krátkém trvání předchozí CR (< 6 měsíců) Indikace preemptivních DLI: • molekulární relaps/perzistence po alogenní transplantaci • narůstající smíšený chimérismus
Podání profylaktických DLI: • první podání profylaktických DLI plánujeme na dny +100 až +125 po transplantaci • celkem plánujeme 1–3 dávky profylaktických DLI v odstupu 8–12 týdnů, v případě rozvoje GvHD podávání ukončujeme
Podání preemptivních DLI: v odstupu 6–8 týdnů podáváme do dosažení klinické odpovědi nebo rozvoje GvHD
Dávka DLI: • dávky (1. dávka) – HLA shodný příbuzný dárce: 1×10^6 CD3+ buněk/kg hmotnosti příjemce – HLA shodný nepříbuzný dárce: 1×10^6 CD3+ buněk/kg hmotnosti příjemce – HLA neshodný nepříbuzný dárce (HLA shoda 7/8): 5×10^5 CD3+ buněk/kg hmotnosti příjemce – haploidentický dárce: 1. dávka 5×10^5 CD3+ buněk/kg hmotnosti příjemce • v případě, že nedojde během 6 týdnů k rozvoji aGVHD, bude dávka DLI zvýšena o 0,5 řádu a podána znovu v odstupu 6–12 týdnů od předchozí dávky DLI • v případě rozvoje aGVHD je podávání profylaktických/preemptivních DLI ukončeno • po podávání preemptivních a profylaktických DLI ponecháváme stejnou hladinu cyklosporinu/takrolimu (6 týdnů v případě neshodného dárce a 3 týdny v případě shodného dárce)

Strategie prevence potransplantačního relapsu

Smyslem provedení alogenní transplantace krvetvorby u pacienta v CR je snížení rizika relapsu, který přesto představuje i po alogenní transplantaci nejčastější příčinu selhání léčby. Strategie ke snížení rizika potransplantačního relapsu jsou založeny na modulaci imunosuprese, podávání infuzí dárcovských lymfocytů (DLI) nebo na podávání udržovací terapie. Pro žádnou z těchto variant neexistují jednoznačná randomizovaná prospektivní data a všeobecně přijaté postupy [37].

Použití profylaktických DLI (tj. podání u pacientů s vysoce rizikovým onemocněním) nebo preemptivních DLI (tj. u pacientů s perzistující nebo narůstající MRN) je často používanou strategií. Rizikem podání DLI je vyvolání akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli, toto riziko je při plánování nutno vždy zvážit [38–41]. Aktuální přístup našeho pracoviště k indikaci profylaktických a preemptivních DLI je shrnut v tabulce 7. Mezi transplantačními centry se přístup k podávání profylaktických a preemptivních DLI liší a neexistují jednotně přijímaná schémata jejich použití – pro podrobnější rozbor odkazujeme na literaturu [38, 42].

Dalším studovaným způsobem snížení rizika potransplantačního relapsu je udržovací terapie. Publikovaná data ze studie fáze II naznačují pravděpodobný příznivý efekt potransplantační udržovací terapie sorafenibem [43] nebo midostaurinem [44]; pro budoucí standardní použití FLT3 inhibitorů po transplantaci budou klíčové také výsledky probíhajících randomizovaných studií fáze III s dostatečným počtem pacientů, které v současnosti probíhají s gilteritinibem a quizartinibem [44]. Podobně byly publikovány malé nerandomizované soubory s udržovacím orálním 5-azacytidinem nebo decitabinem, které vyžadují ověření ve větších souborech pacientů [37].

ZÁVĚR

Akutní myeloidní leukemie je nejčastější indikací provedení alogenní transplantace krvetvorby. Přes dlouholetý vývoj zůstává řada nevyřešených problémů: přetrvávající riziko relapsu po transplantaci, výskyt reakce štěpu proti hostiteli a riziko infekcí. S příchodem nových cílených léků a vývojem technických detailů transplantace a laboratorních metod se spektrum možností léčby pacientů mění a celkové výsledky se zlepšují.

LITERATURA

1. Altekruse S. SEER Cancer Statistics Review. Bethesda, MD; 2010.
2. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424–447.

3. Canaani J, Beohou E, Labopin M, et al. Trends in patient outcome over the past two decades following allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia: an ALWP/EBMT analysis. *J Intern Med*. 2019;285(4):407–418.
4. Ringdén O, Boumendil A, Labopin M, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients age >69 years with acute myelogenous leukemia: on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(10):1975–1983.
5. Gomez-Arteaga A, Gyurkocza B. Recent advances in allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2020;27(2):115–121.
6. D'Souza A, Fretham C. Current uses and outcomes of hematopoietic cell transplantation (HCT): CIBMTR summary slides, 2019. (<https://www.cibmtr.org>).
7. Gale RP, Horowitz MM, Ash RC, et al. Identical-twin bone marrow transplants for leukemia. *Ann Intern Med*. 1994;120(8):646–652.
8. Dickinson AM, Norden J, Li S, et al. Graft-versus-leukemia effect following hematopoietic stem cell transplantation for leukemia. *Front Immunol*. 2017;8:496. Publikováno elektronicky 7. června 2017, doi: 10.3389/fimmu.2017.00496.
9. Vydra J, Šálek C, Schwarz J, et al. Analysis of real-world data on postremission therapy for acute myeloid leukemia with intermediate risk cytogenetics in first complete remission. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(2):106–113.
10. Sorror ML, Storer BE, Maloney DG, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;111(1):446–452.
11. Sorror ML, Logan BR, Zhu X, et al. Prospective validation of the predictive power of the hematopoietic cell transplantation comorbidity index: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(8):1479–1487.
12. Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3249–3256.
13. Gyurkocza B, Lazarus HM, Giralt S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with AML not achieving remission: Potentially curative therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(8):1083–1090.
14. Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1525–1552.
15. Ofran Y, Lazarus H, Rapoport A, Rowe J. Interpreting outcome data in hematopoietic cell transplantation for leukemia: Tackling common biases. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(3):324–333.
16. Bazarbachi A, Bug G, Baron F, et al. Clinical practice recommendation on hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with FLT3 internal tandem duplication: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow. *Haematologica*. 2020;105(6):1507–1516.
17. Craddock C, Raghavan M. Which patients with acute myeloid leukemia in CR1 can be spared an allogeneic transplant? *Curr Opin Hematol*. 2019;26(2):58–64.
18. Press RD, Eickelberg G, Froman A, et al. Next-generation sequencing-defined minimal residual disease before stem cell transplantation predicts acute myeloid leukemia relapse. *Am J Hematol*. 2019;94(8):902–912.
19. Schwind S, Jentzsch M, Bach E, Stasik S, Thiede C, Platzbecker U. Use of minimal residual disease in acute myeloid leukemia therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(1):8.
20. Spyridonidis A, Labopin M, Savani BN, et al. Redefining and measuring transplant conditioning intensity in current era: a study in acute myeloid leukemia patients. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(6):1114–1125.
21. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(12):1628–1633.
22. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, et al. Reduced intensity conditioning regimen workshop - defining the dose spectrum. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(3):367–369.
23. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2017;35(11):1154–1161.
24. Beelen DW, Trensche R, Stelljes M, et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3. *Lancet Haematol*. 2020;7(1):e28–39.
25. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for hematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2020;7(2):e157–e167.
26. Gagemann N, Bacigalupo A, Rambaldi A, et al. Haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide therapy vs other donor transplantations in adults with hematologic cancers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1739–1748.
27. Bashey ZA, Zhang X, Brown S, et al. Comparison of outcomes following transplantation with T-replete HLA-haploidentical donors using post-transplant cyclophosphamide to matched related and unrelated donors for patients with AML and MDS aged 60 years or older. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(6):756–763.
28. Luznik L, O'Donnell P V, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6):641–650.

ALOGENNÍ TRANSPLANTACE KRVETVORBY U AML

29. O'Donnell PV, Eapen M, Horowitz MM, et al. Comparable outcomes with marrow or peripheral blood as stem cell sources for hematopoietic cell transplantation from haploidentical donors after non-ablative conditioning: A matched-pair analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(12):1599-1601.
30. Bonini C, Peccatori J, Stanghellini MTL, et al. Haploidentical HSCT: a 15-year experience at San Raffaele. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(Suppl 2):S67-S71.
31. Kunacheewa C, Ungprasert P. Comparative efficacy and clinical outcomes of haploidentical stem cell transplantation to other stem sources for treatment in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. 2020;29:1-15.
32. Luznik L, O'Donnell P V, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(6):641-650.
33. Sanz J, Montoro J, Solano C, et al. Prospective randomized study comparing myeloablative unrelated umbilical cord blood transplantation versus HLA-haploidentical related stem cell transplantation for adults with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(2):358-366.
34. Brunstein CG, O'Donnell P, Eapen M, et al. Results of blood and marrow transplant clinical trials network protocol 1101 a multicenter phase III randomized trial of transplantation of double umbilical cord blood vs. HLA-haploidentical-related bone marrow for hematologic malignancy. In: TCT meeting. TCT Meetings 2020; 2020.
35. Sanz J, Galimard J-E, Afanasyev BV, et al. Post-transplant cyclophosphamide after matched sibling, unrelated and haploidentical donor transplants in patients with acute myeloid leukemia, a comparative study of the ALWP EBMT. *Blood.* 2019;134(Suppl 1):3274-3274.
36. Appelbaum FR. Maintenance therapy after allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2019;32(4):101109.
37. Tsirigotis P, Byrne M, Schmid C, et al. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: Methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(11):1431-1438.
38. Orti G, Barba P, Fox L, et al. Donor lymphocyte infusions in AML and MDS: Enhancing the graft-versus-leukemia effect. *Exp Hematol.* 2017;48:1-11.
39. Kharfan-Dabaja MA, Labopin M, Polge E, et al. Association of second allogeneic hematopoietic cell transplant vs donor lymphocyte infusion with overall survival in patients with acute myeloid leukemia relapse. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1245.
40. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, et al. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5675-5687.
41. Burchert A, Bug G, Finke J, et al. Sorafenib as maintenance therapy post allogeneic stem cell transplantation for FLT3-ITD positive AML: results from the randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre sormain trial. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):661.
42. Greiner J, Götz M, Bunjes D, Hofmann S, Wais V. Immunological and clinical impact of manipulated and unmanipulated DLI after allogeneic stem cell transplantation of AML patients. *J Clin Med.* 2019;9(1):39.
43. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood.* 2019;133(8):840-851.
44. Levis MJ, Chen Y Bin, Hamadani M, Horowitz MM, Jones RJ. FLT3 inhibitor maintenance after allogeneic transplantation: Is a placebo-controlled, randomized trial ethical? *J Clin Oncol.* 2019;37(19):1604-1607.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

První verzi rukopisu připravil Jan Vydra, ostatní autoři rukopis připomínkovali, doplnili a schválili.

Čestné prohlášení

Žádný z autorů není vzhledem k rukopisu článku v konfliktu zájmů.

Do redakce doručeno dne 19. 6. 2020.

Přijato po recenzi dne 28. 7. 2020.

MUDr. Jan Vydra

Ústav hematologie a krevní transfuze
U Nemocnice 1
128 00 Praha 2
e-mail: jan.vydra@uhkt.cz