

Autologní a alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk: úvod do problematiky, současné indikace a trendy

Marta Krejčí

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno



 Department of Internal Medicine,
Hematology and Oncology,
University Hospital Brno
and Masaryk University, School of Medicine

 **FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO**

3.3.2017

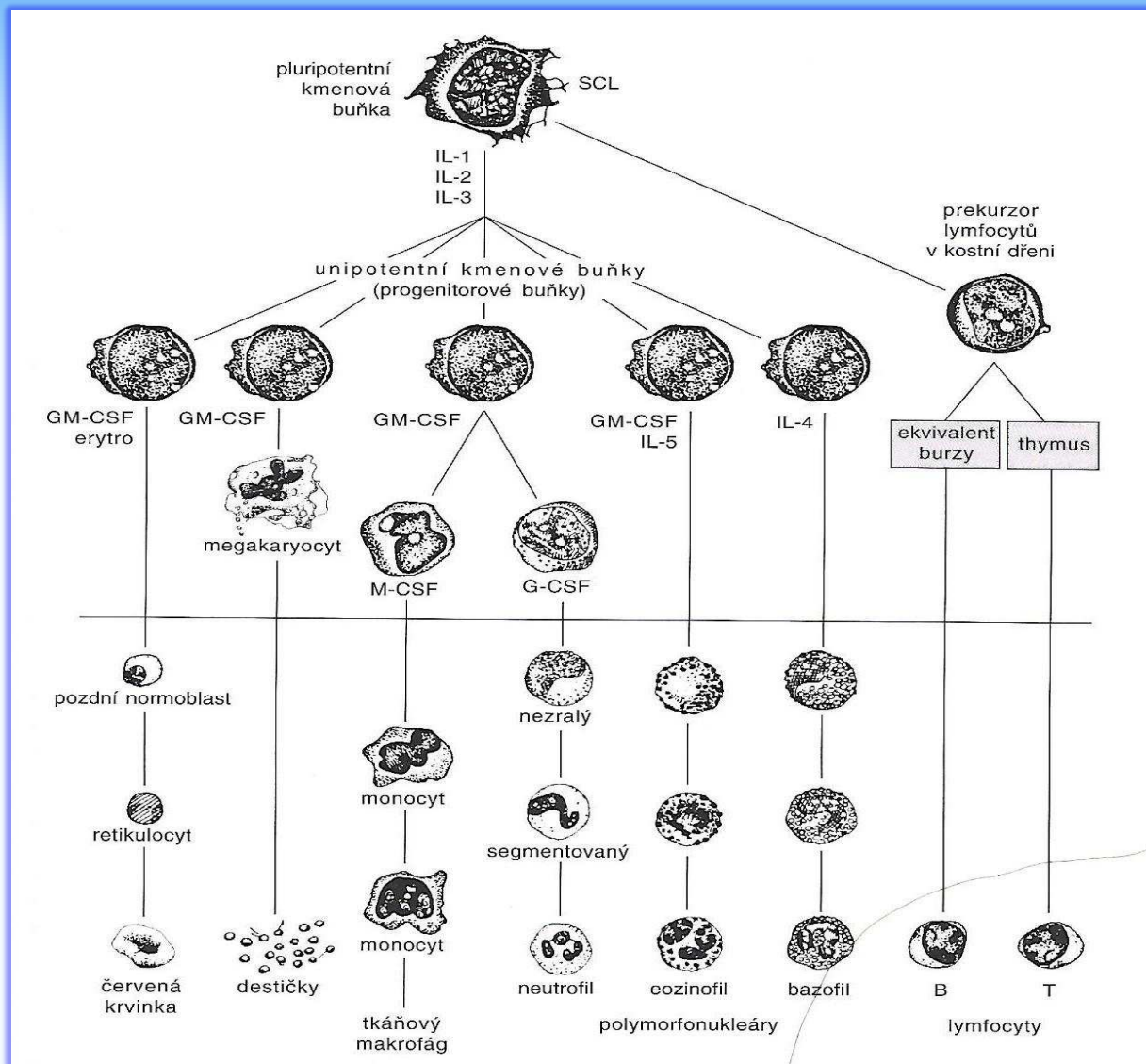
Krvetvorba, krvetvorné buňky kostní dřeně, periferní kmenové buňky – I

- ✓ **Krvetvorba** vzniká z velmi malé populace **pluripotentních kmenových buněk kostní dřeně**, které jsou schopny jak sebeobnovy, tak postupné diferenciaci do jednotlivých krvetvorných řad.
- ✓ **Nezralé krvetvorné buňky** nesou na svém povrchu **antigenní strukturu CD34**, což je jejich zásadní charakteristika.
- ✓ Na základě přítomnosti znaku CD34 je možno tyto buňky snadno identifikovat a kvantifikovat pomocí speciálního **flowcytometrického vyšetření**.

Krvetvorba, krvetvorné buňky kostní dřeně, periferní kmenové buňky – II

- ✓ **Mezi kostní dření a periferní krví je volná komunikace,** obvykle v kostní dřeni převažují buňky vyžívající, v periferní krvi buňky vyžívající.
- ✓ **Za určitých okolností,** jako je třeba regenerace kostní dřeně po podání chemoterapie nebo aplikace leukocytárních růstových faktorů, **dochází k vyplavení krvetvorných buněk do periferní krve.**
- ✓ Takovému podnětu říkáme **mobilizace** a takto vyplavené buňky jsou většinou nazývány **periferní kmenové buňky** (*peripheral blood stem cells, PBSC*).

Schema krvetvorby



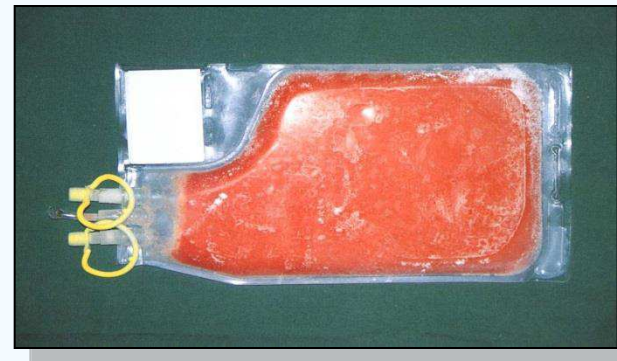
Definice transplantace (HSCT)

Transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT)

- ✓ procedura, kdy hematopoetické kmenové buňky dárce jsou podány příjemci s cílem nahradit krvetvorný systém
- ✓ Zdroje krvetvorných buněk – kostní dřeň, periferní krev, pupečnicková krev
- ✓ **Dva hlavní typy HSCT:**
 - ❖ **autologní** (dárce = pacient)
 - ❖ **alogenní** (dárce = sourozenec nebo vhodný nepříbuzný dárce)



(Ljungman P et al., BMT 2010)



Transplantace krvetvorných buněk - historie -

- 1891 - *Sequard a D'Arsenoval* - dřeň **perorálně** u anémií
- 1937 - *Schretzenmayer* - dřeň **podkožně** u parazitárních nemocí
- 1944 - *Bernard* - aplikace alogenní dřeně **do dřeňové dutiny**
- 1948-1950 - první pokusy o transplantace po ozáření a chemoterapii
- 1950-1966 - celkem 417 transplantací kostní dřeně (přežívají 3 pacienti)
- 1969 - první „moderní“ alogenní transplantace od HLA identického sourozence v Leidenu, Nizozemí
- 1974 - **založení Evropské společnosti pro transplantace kostní dřeně** (*European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT*)
- 1978 - **první transplantace periferních kmenových buněk**
- 1990 - zahájení programu transplantací krvetvorných buněk v ČR
- 2017 – transplantace stále vysoce aktuální, narůstající počet výkonů v Evropě

Transplantace – úvod I

- ✓ **Transplantace krvinevorných buněk:** - převod štěpu krvinevorných buněk formou nitrožilní infúze příjemci.
- ✓ Transplantaci předchází **podání přípravného režimu;** obvykle kombinace cytostatik ve vysokých dávkách (tzv. vysokodávkovaná chemoterapie) nebo kombinace cytostatik a celotělového ozáření.
- ✓ Nejčastější **indikace k transplantacím** krvinevorných buněk: **hematologické malignity (90%),** *ale transplantace krvinevorných buněk se provádějí i u jiných typů onemocnění, např. u aplastické anémie, některých solidních tumorů a dalších diagnóz.*

Transplantace – úvod II

- ✓ Aplikace vysokodávkované chemoterapie je toxická, její **toxicita je hematologická a nehematologická**.
- ✓ Podání cytostatik ve vysokých dávkách by bez podání štěpu vedlo mimo jiné k ireverzibilní aplázii kostní dřeně pacienta.
- ✓ Hematologickou toxicitu pozitivně ovlivňuje právě podání štěpu krvevorných buněk.
- ✓ **K přihojení štěpu krvevorných buněk** a postupné obnově krvevornosti **dochází zpravidla do 2-3 týdnů po transplantaci** periferních krvevorných buněk, u krvevorných buněk z kostní dřeně je tento interval o něco delší.

Transplantace – úvod III

- ✓ **Autologní transplantace** - pro transplantaci jsou použity krvetvorné buňky nemocného, odebrané zpravidla ve stádiu remise nebo minimální aktivity základní nemoci.
- ✓ **Alogenní transplantace** - pro transplantaci jsou použity krvetvorné buňky jiného člověka – zdravého dárce.
- ✓ **Optimální dárce** může být **sourozenec**, který má s pacientem shodné všechny důležité povrchové antigeny na leukocytech (tzv. HLA identický příbuzný dárce). Vhodným dárce však může být i **nepříbuzný dárce**, nalezený v registrech dárců kostní dřeně (národních či mezinárodních).
- ✓ **V současné době se preferuje shoda 10 z 10 antigenů I. a II. HLA třídy** (lokusy A, B, C, DR, DQ). V některých případech je akceptovatelná i shoda 9/10, případně 8/10 – zde však již vyšší riziko komplikací.

Transplantace – úvod IV

✓ Základní potransplantační komplikace:

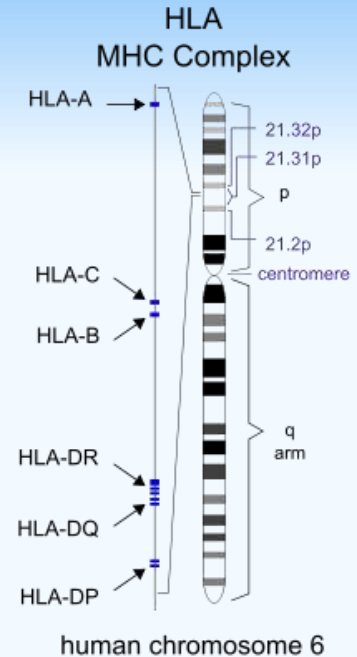
- ↪ toxicita přípravného režimu
- ↪ selhání a rejekce štěpu
- ↪ infekční komplikace
- ↪ reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)
- u alogenní transplantace
- ↪ relaps/progrese základního onemocnění

✓ Alogenní transplantace a přípravné režimy

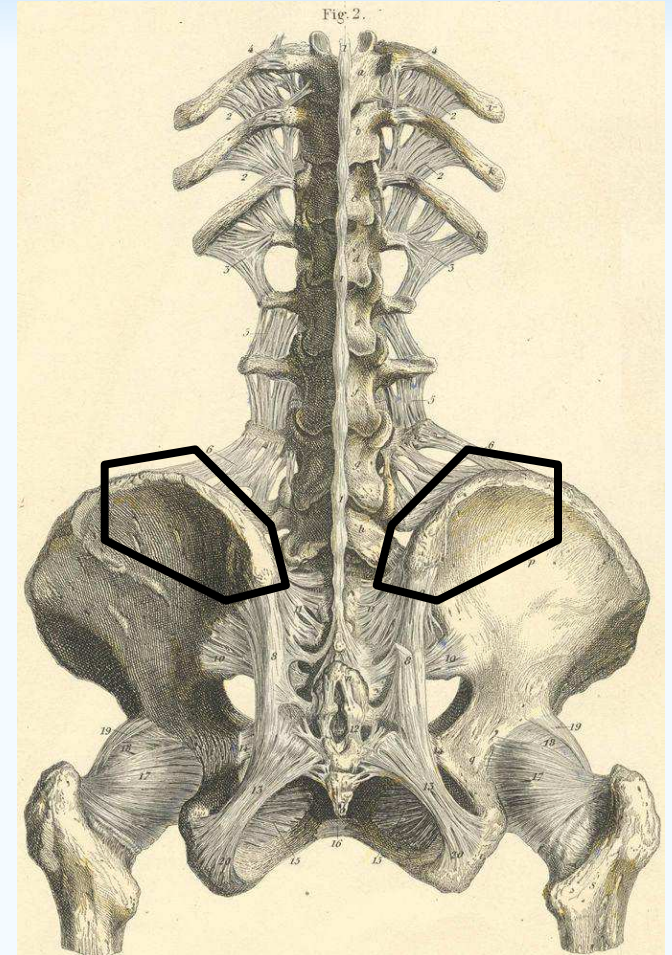
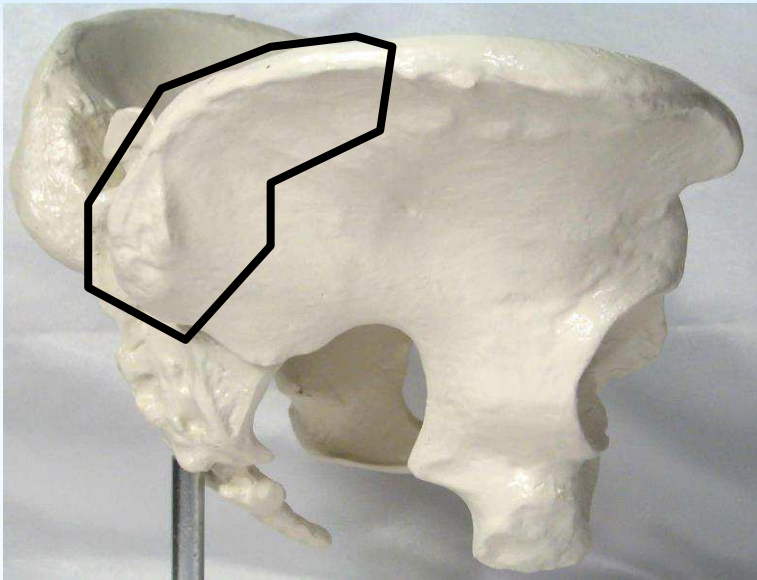
původně jen **myeloablativní režimy**,
od 90. let 20. století i **nemyeloablativní režimy** nebo
režimy s redukovanou intenzitou (*reduced-intensity conditioning, RIC*)

✓ RIC režimy

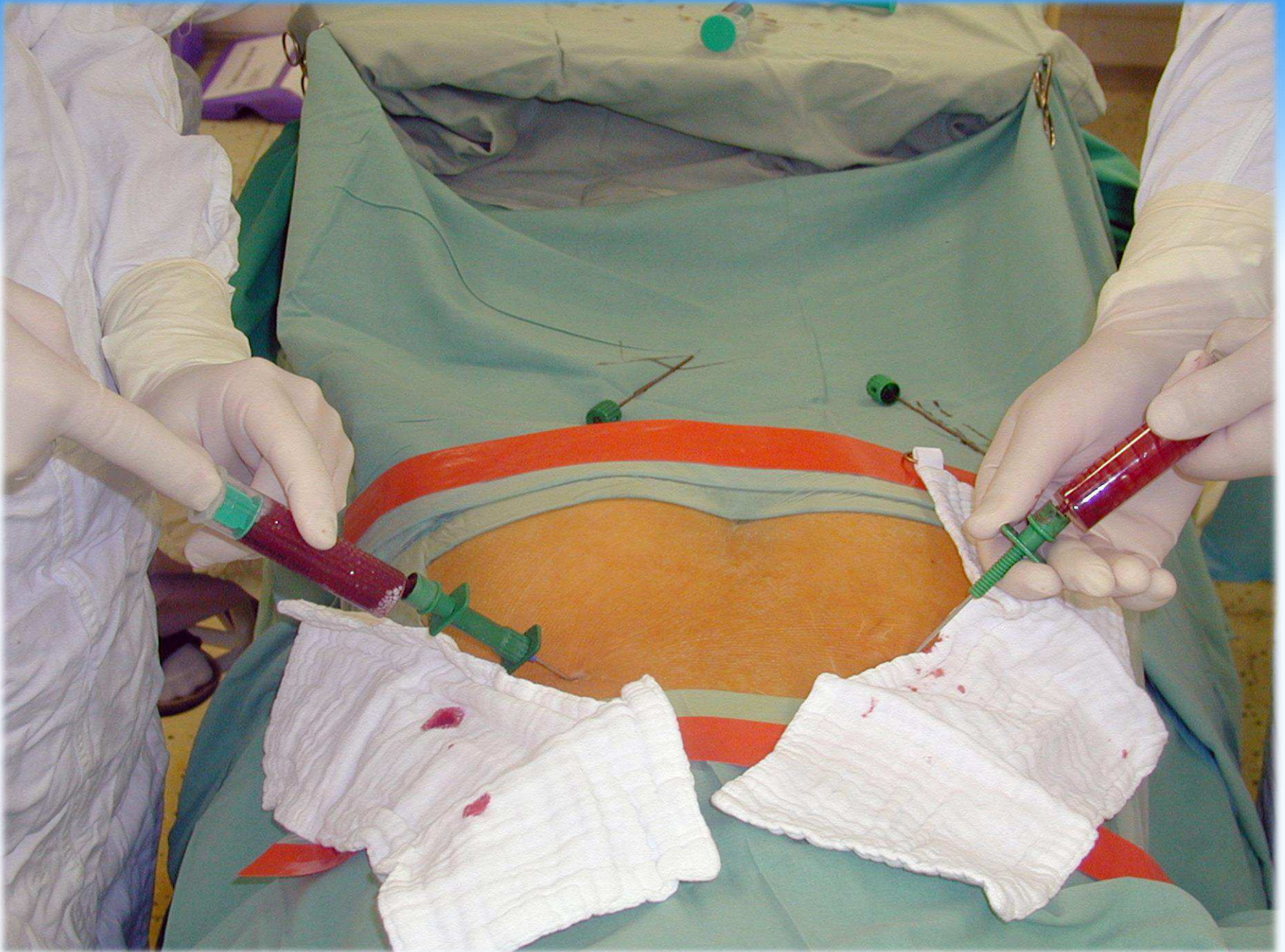
imunosupresivní účinek, nižší toxicita, nižší protinádorový efekt



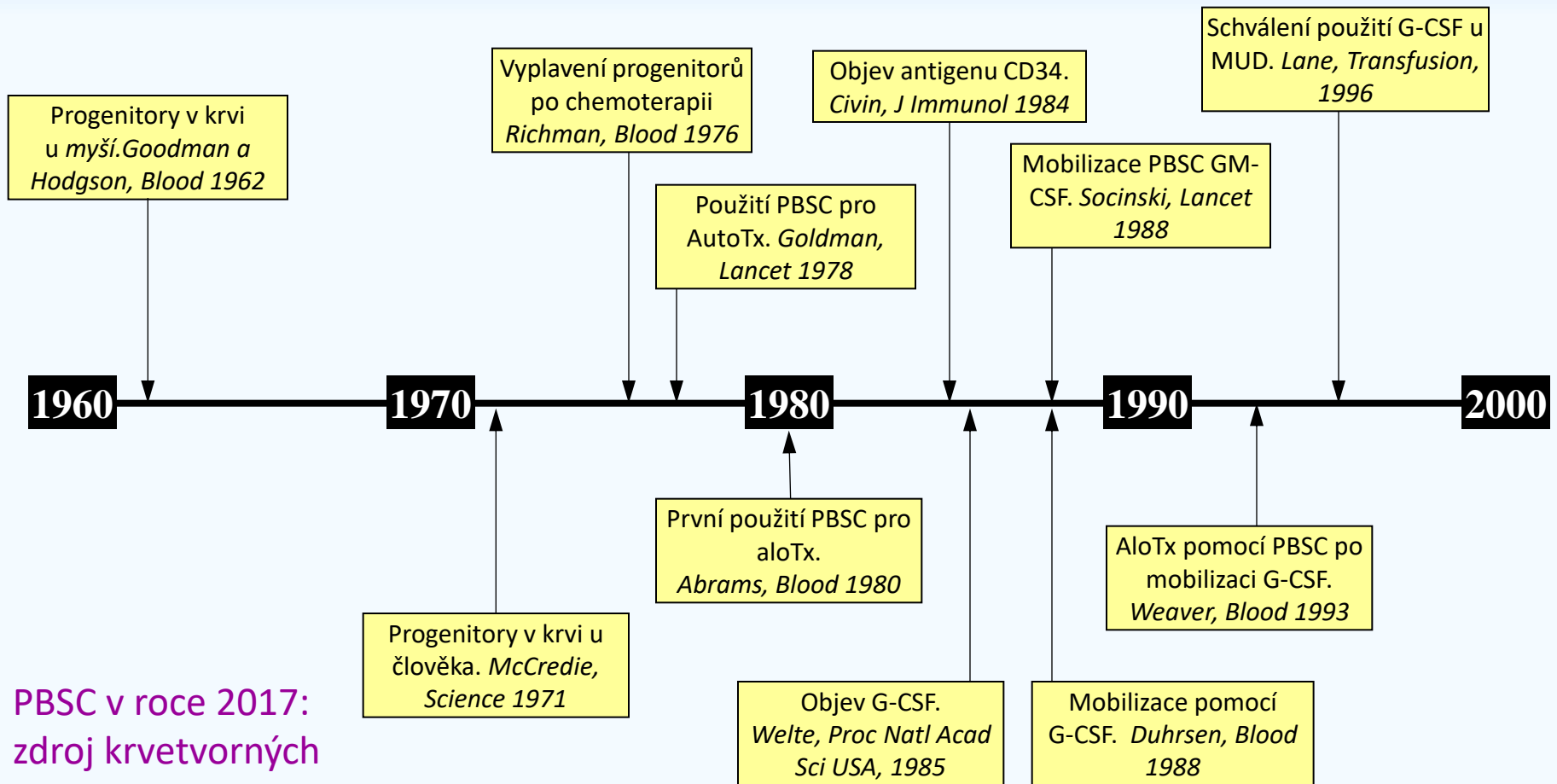
Zdroje krvetvorných buněk – kostní dřeň oblast vpichů a aspirací



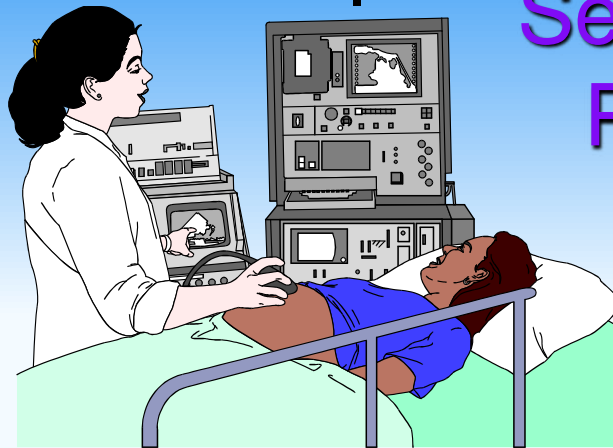




Periferní krvetvorné buňky (PBSC) - vývoj poznatků -



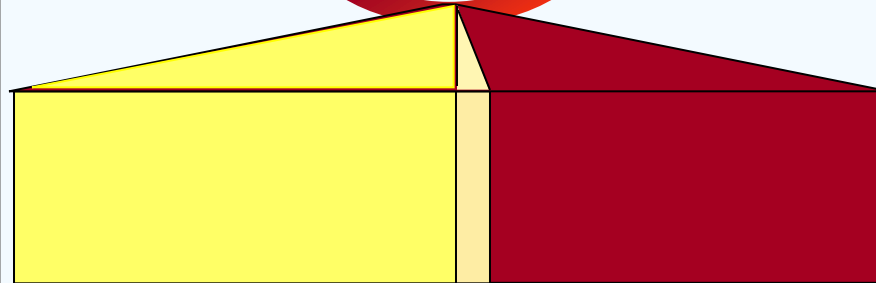
PBSC v roce 2017:
zdroj krvetvorných
buněk u 90% transplantací



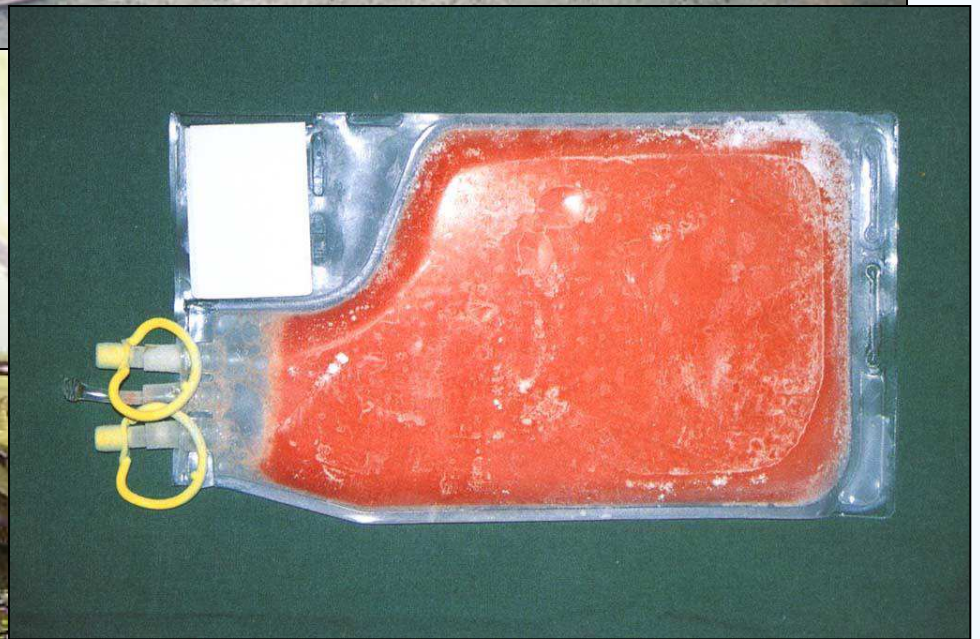
Separace
PBSC



Centrifugační
smyčka



Buffy coat (vrstva bílých krvinek)



Autologní a alogenní transplantace - hlavní rozdíly -

Autologní

Vysoká protinádorová intenzita

Bez imunosuprese

Krátkodobé riziko infekcí

TRM < 5%

(úmrtnost související s transplantací)

Relapsy onemocnění

Alogenní

Hlavně imunosupresivní efekt

Dlouhodobá imunosuprese

Vyšší riziko infekcí

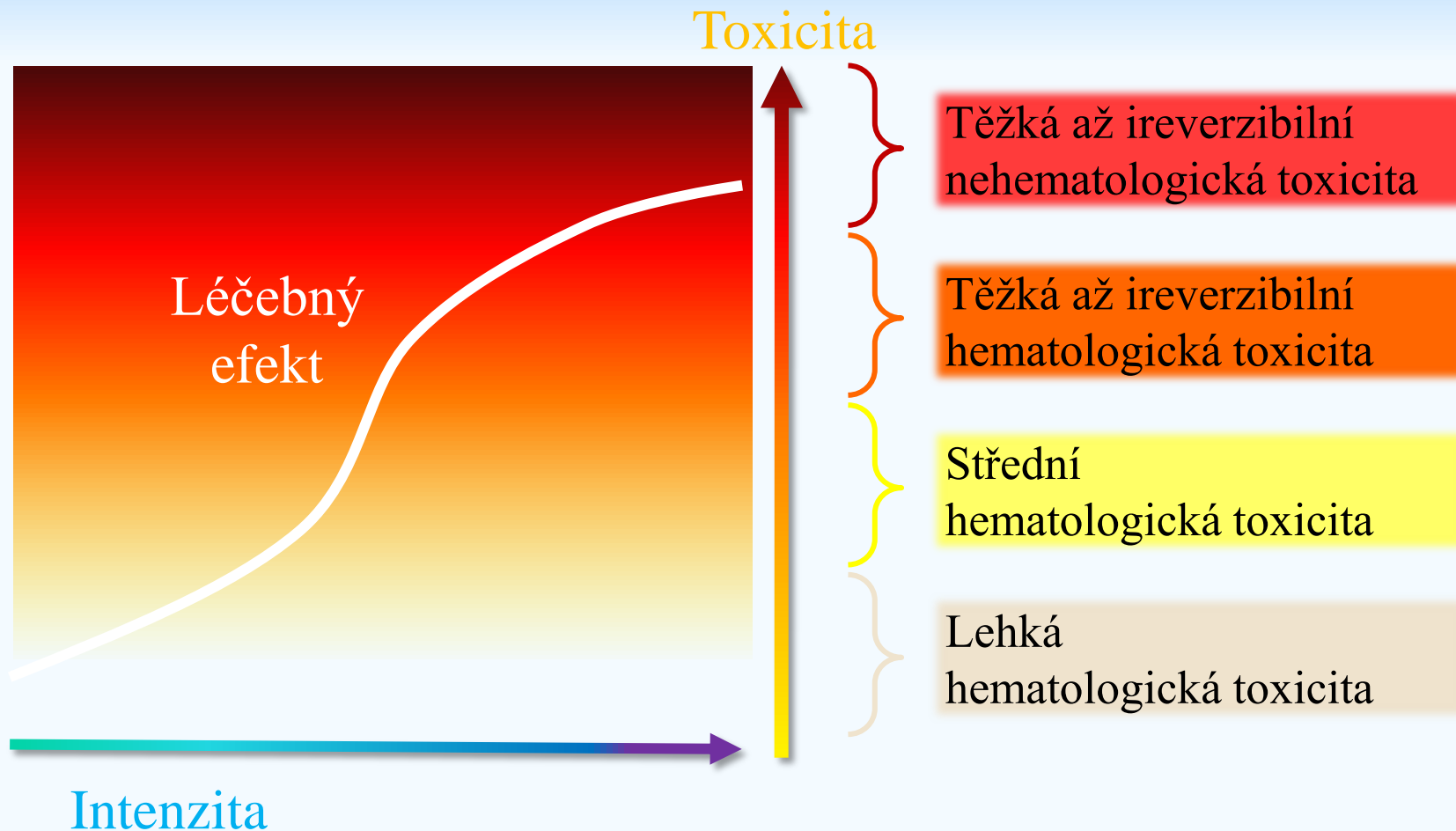
TRM 20-30%

Nemoc z reakce štěpu proti
hostiteli (GvHD)

Přípravný režim - základy

- ✓ Řídí se základní diagnózou
- ✓ Cílem je maximální protinádorový efekt
- ✓ Obvykle obsahuje alkylační látku
 - busulfan, melfalan, carmustin (BCNU), cisplatina, carboplatina, cyclofosfamid, thiotepa
 - proč? Efekt alkylační látky je nezávislý na fázi buněčného cyklu
- ✓ Kombinace s celotělovým ozářením
 - lymfatické malignity

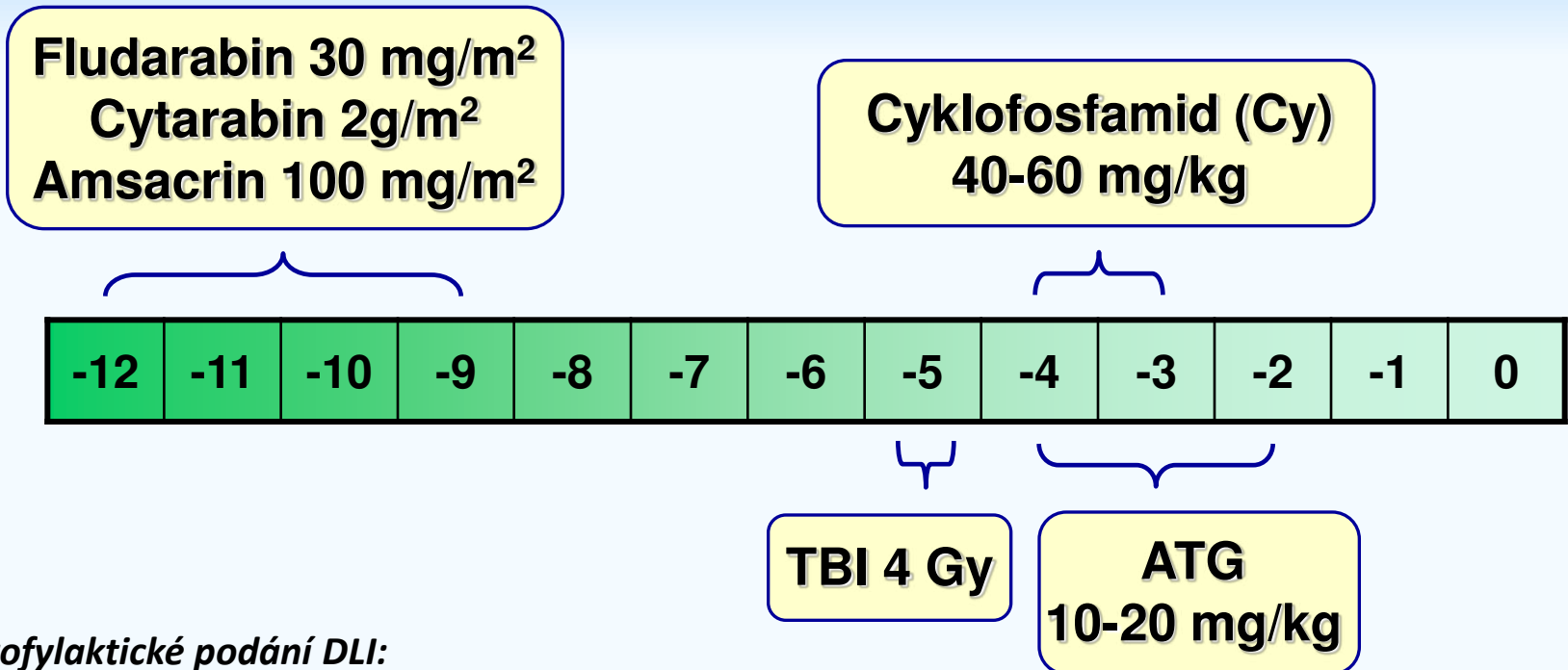
Intenzita a toxicita přípravného režimu



Typy přípravných předtransplantačních režimů

- ✓ Celotělové ozáření + cyklofosamid (TBI/CY) - myeloablativní
- ✓ Busulfan + cyklofosamid (Bu/Cy) -myeloablativní
- ✓ Režimy s redukovanou intenzitou
 - tzv. nemyeloablativní režimy, dominuje vysoká míra imunosuprese (obsahují fludarabin, ATG apod.)
- ✓ BEAM
 - autologní transplantace u lymfomů
- ✓ Vysokodávkovaný melfalan
 - autologní transplantace u myelomu

Příklad sekvenčního podání chemoterapie a RIC režimu - FLAMSA/RIC protokol



Profylaktické podání DLI:

u pacientů v remisi AML od dne +120 po transplantaci

(Schmid et al., JCO 2005; 23:5675-5687)

GvHD profylaxe: CsA,
mykofenolát mofetil,
ATG-Fresenius S

Komplikace aloHSCT - GvHD

GvHD (*graft versus host disease*, reakce štěpu proti hostiteli) :

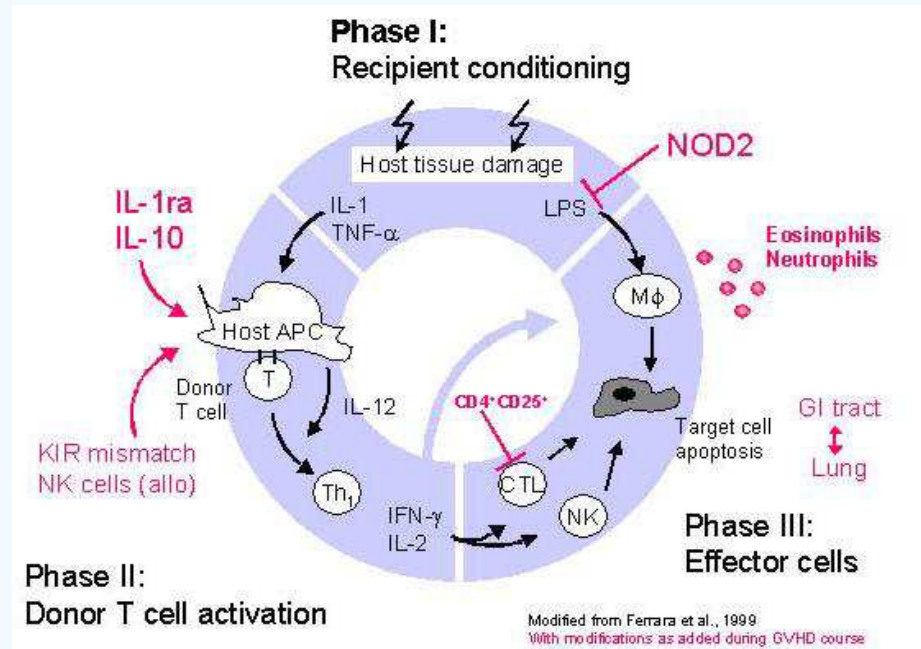
- ✓ jedna z hlavních komplikací alogenní transplantace krvetvorných buněk
- ✓ hlavní roli v etiopatogenezi rozvoje GvHD hraje kompatibilita mezi dárcem a příjemcem
- ✓ antigeny příjemce jsou rozpoznány T lymfocyty dárce obsaženými v transplantátu
- ✓ podobně jako u těžké infekce, dochází k proliferaci a diferenciaci T lymfocytů, které atakují a snaží se eradikovat antigeny vlastní příjemci, dochází k tkáňovému poškození a rozvíjí se symptomy GvHD

Akutní GvHD

- ✓ Klinický obraz velmi různorodý, rozvoj obvykle do dne +100 po alogenní transplantaci
- ✓ V současné době definovány i další jednotky manifestující se i po dni +100 (*perzistující, rekurentní či aGvHD s pozdním začátkem*)
- ✓ Zpravidla postižení kůže, jater nebo sliznice části či celého zažívacího traktu (GIT symptomatologie)
- ✓ Většinou postižení více orgánů, ovšem orgány mohou být postiženy i izolovaně, v různých kombinacích a různě intenzívně

Etiopatogeneze akutní GvHD

- **Třífázový proces:** - fáze aferentní
- fáze indukce a expanze
- fáze efektorová
- **1. fáze** – poškození tkání příjemce, indukce zvýšení zánětlivých cytokinů – IL2, TNF, IL6; zvýšená exprese HLA antigenů a adhezivních molekul na povrchu antigen-prezentujících bb příjemce
- **2. fáze** – aktivace dárcovských T-lymfocytů
- **3. fáze** – cytotoxické poškození buněk příjemce s následnou klinickou manifestací GvHD



Profylaxe aGvHD a CsA

- ✓ **Standardní kombinace** cyklosporinu A (CsA) a methotrexátu (MTX)
- ✓ **Další možnosti** – kombinace CsA a mykofenolát-mofetilu, kombinace takrolimu a sirolimu
- ✓ **Anti-thymocytární globulin** – důležitá součást přípravného režimu, profylaxe těžkých forem GvHD především u aLoTx od nepříbuzných dárců
- ✓ **CsA**: calcineurinový inhibitor s výrazným IS účinkem, spočívajícím v blokádě transkripce IL-2 a dalších cytokinů v aktivovaných T lymfocytech
- ✓ **Nežádoucí účinky CsA**: hypertenze, nefrotoxicita, HLP, třes, hirsutismus, hyperkalémie, hypomagnezémie

Terapie akutní GvHD

- ✓ **Standardní terapie první linie aGvHD:** kortikoidy v dávce 2 mg/kg po dobu 7-14 dní, poté dávka snižována, terapie účinná u 50-60% pacientů
- ✓ **Steroid-rezistentní GvHD** (stav, kdy nedojde k léčebné odpovědi na podání kortikoidů do několika dnů) - je obtížně terapeuticky zvladatelná a je spojena s vysokou morbiditou i mortalitou
- ✓ **Léčebná odpověď:** zpravidla CR či PR
 - **CR** – evidentní vymizení všech známek GvHD na všech postižených orgánech
 - **PR** – zlepšení celkového GvHD skóre (grade) o 1 stupeň, nebo zlepšení alespoň 1 orgánu o 1 stádium (stage) a nesmí přitom dojít ke zhoršení u jiných orgánů. Lze také definovat léčebnou odpověď pro jednotlivé orgány.
 - **Progrese** – zhoršení alespoň u 1 orgánu bez zlepšení na jiném

Akutní GvHD po alogenní transplantaci: postižení kůže a sliznic



Steroid-refrakterní kožní GvHD po alogenní transplantaci



Chronická GvHD

- ✓ Prezentuje se různou závažností i klinickým průběhem, od postižení jednoho orgánu pro multisystémové postižení s vysokou mortalitou
- ✓ Symptomy cGvHD mohou napodobovat autoimunitní onemocnění – systémový lupus erythematoses, Sjögrenův syndrom, sklerodermii či revmatoidní artritidu
- ✓ Závažná cGvHD se léčí systémovou imunosupresí, vyskytuje se u 30-70% pacientů po aloTx a léčba je často dlouhodobého charakteru

Rizikové faktory rozvoje cGvHD

- ✓ 1-2 neshody v I. a II. třídě HLA systému
- ✓ Předchozí aGvHD grade II a vyšší
- ✓ Periferní krvetvorné buňky oproti kostní dřeni
- ✓ Vyšší věk příjemce
- ✓ Dárce žena pro mužského příjemce
- ✓ Žena dárce po více graviditách
- ✓ Nepříbuzenský dárce oproti dárci sourozenci

Diagnóza chronické GvHD

– NIH konsenzus (*Filipovich 2005*)

1. **Přítomnost alespoň jednoho diagnostického kritéria, které je typické pouze pro cGvHD** (např. sklerodermické postižení kůže, poikiloderma, lichen planus dutiny ústní a řada dalších)
2. **Přítomnost jednoho pomocného kritéria** (např. vitiligo, depigmentace, bronchiolitis obliterans dle spirometrie a HRCT a další), **které je sice typické pro cGvHD, ale musí být současně verifikováno biopsií**

Terapie cGvHD

- ✓ Průběh cGvHD je typicky protrahovaný, s opakovanými exacerbacemi, může trvat několik měsíců i několik let.
- ✓ Cílem léčby je přerušit destruktivní imunologický proces, zmírnit symptomy a zastavit progresi cGvHD do stádia ireverzibilního poškození orgánů.
- ✓ Systémovou terapii podáváme u středních a těžkých forem cGvHD (dříve extenzivní), u lehké formy (limitovaná) často postačuje lokální léčba.
- ✓ Součástí tohoto přístupu je navození imunologické tolerance a snaha o postupné vysazení IS.

Proč se snažit dále zlepšit výsledky transplantací krvetvorných buněk?

Úspěch versus neúspěch

- ✚ **Hledisko ekonomické** – náklady na autologní HSCT v řádu 10^5 Kč, náklady na alogenní HSCT v řádu 10^6 Kč
(příklad z praxe: pacient po alogenní transplantaci si nechal poslat od své zdravotní pojišťovny roční finanční náklady: cena 4,5 miliónu Kč)
- ✚ **Hledisko medicínské** – dosažení vyléčení nebo prodloužení trvání remise onemocnění
- ✚ **Hledisko etické** – důraz na kvalitu života, optimální je plnohodnotný návrat do běžného života

Jak zlepšit výsledky transplantací?

- ✓ **Správná indikace transplantace** s využitím prognostických faktorů a skóre rizikovosti
- ✓ **Optimální načasování transplantace**
- ✓ **Správná volba přípravného režimu**
 - snížení potransplantační toxicity → RIC režimy
(režimy s redukovanou intenzitou)
- ✓ **Ovlivnění GvHD (reakce štěpu proti hostiteli)** u alogenní transplantace
 - důraz na GvHD profylaxi - použití antithymocytárního globulinu; snaha o zlepšení terapie steroid-rezistentní GvHD
- ✓ **Modifikace GvL efektu (reakce štěpu proti nádoru)**
 - profylaktické podání DLI u rizikových pacientů s cílem zabránit relapsu nemoci

Režimy s redukovanou intenzitou u alogenních transplantací

Pozitivní faktory:

- ◆ nižší toxicita, lze transplantovat i starší pacienty s přítomností komorbidit

Negativní faktory:

- ◆ Zvýšené riziko relapsů, nedostatečně efektivní pro pacienty s akutní leukémií

Jak zlepšit výsledky transplantací po RIC režimu?

- ↪ sekvenční podání chemoterapie a RIC režimu
– zvýšení protinádorové účinnosti
- ↪ profylaktické podání antithymocytárního globulinu (ATG)
s cílem ovlivnit GvHD
- ↪ profylaktické podání DLI (infúze dárcovských T lymfocytů)
s cílem navodit GvL efekt

Transplantace krvetvorných buněk (HSCT)

- ▣ dlouhodobě efektivní a osvědčená léčebná modalita pro řadu získaných i vrozených onemocnění hematopoetického systému, onemocnění imunitního systému a vrozených enzymatických metabolických poruch.

V roce 2014 byly dle EBMT registru v Evropě prováděny HSCT v celkem 656 centrech v 47 zemích.

Celkem provedeno **40 829 HSCT** u 36 469 pacientů,
z toho bylo

- ♦ **15 765 alogenních (43%)**
- ♦ **20 704 autologních (57%)**

Transplantace u dětí – celkem 4400 výkonů, **tedy 11% všech HSCT**, z toho 3279 alogenních a 1121 autologních.

Indikace HSCT

✓ Mezinárodní doporučení – opakovaně aktualizována

- ❖ EBMT (*Ljungman 2010, Sureda 2015 –poslední 6.verze*)

✓ Národní doporučení

- ❖ Transplantační sekce České hematologické společnosti (*doporučení z roku 2006 – Koza et al., dále nová doporučení z roku 2016 –Krejci et al.)*

✓ Transplantační pracoviště

- ❖ indikační (transplantační) komise
- ❖ individuální zařazování jednotlivých pacientů

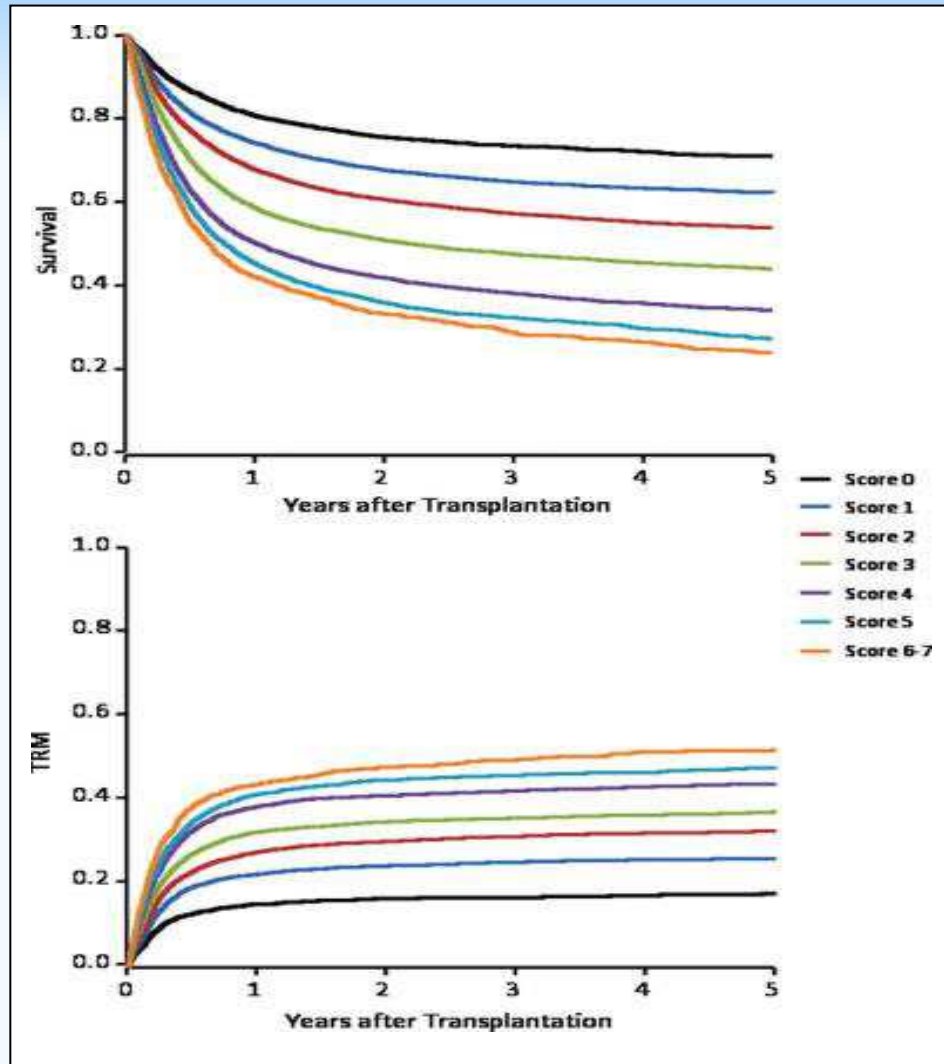
Indikace k transplantacím

1. standardní, rutinní provedení transplantace u vhodných nemocných (***standard of care***) – ***S (standardní indikace)***
2. provedení transplantace je léčebnou možností po předchozím pečlivém zvážení možných rizik a benefitu pro pacienta (***clinical option -CO***) – ***I (individuální indikace)***
3. na provedení transplantace v této indikaci není jednoznačný názor, stav vyžaduje další klinické studie (***developmental-D***) – provedení transplantace pouze v rámci klinické studie – ***K (klinická studie)***
4. transplantace nejsou všeobecně doporučované (***GNR***) – ***N (transplantace neindikována)***

HSCT - komplikace

1. Provedení HSCT zatíženo řadou **možných závažných komplikací**, proto tyto výkony spadají do kompetence specializovaných hematooonkologických center (v ČR je jich 10)
2. Indikační rozhodnutí pro provedení HSCT- **nutno zohlednit celou řadu faktorů** – celkový klinický stav, přítomnost přidružených onemocnění, věk, dostupnost dárce, stav základní nemoci, prognostické faktory a další
3. Alogenní HSCT - **EBMT skóre** (*Gratwohl et al., Cancer, 2009*) a **index komorbidit** (*HCT-CI skóre, Sorror et al., Blood 2005*) – zohlednění rizikových faktorů a predikce potransplantačního rizika úmrtí

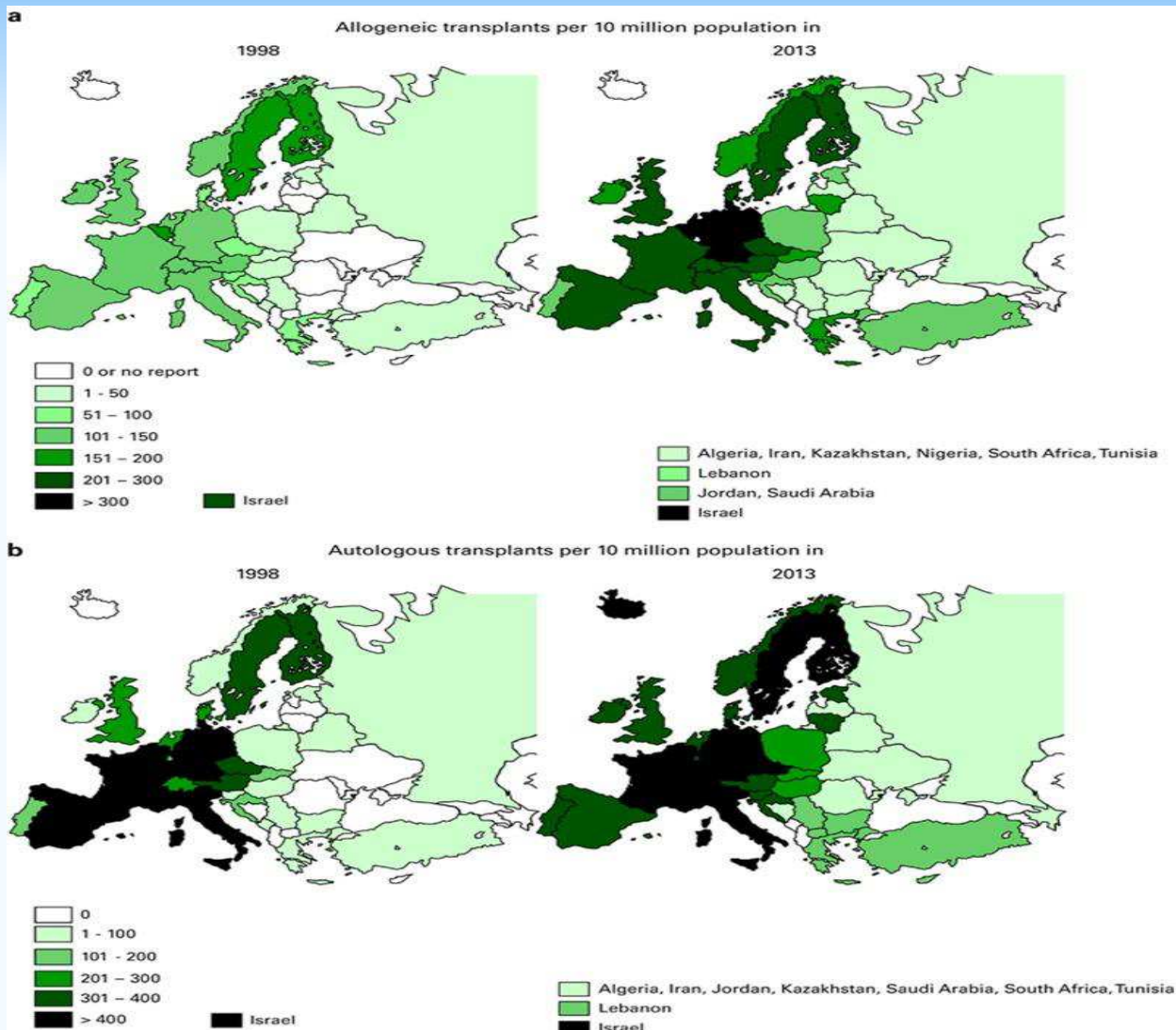
EBMT transplantační rizikové skóre



Přežití a TRM u 56605 pacientů s různými hematologickými malignitami po alogenní SCT je signifikantně ovlivněno tzv. rizikovým skóre (*řada faktorů - věk, stav nemoci, typ dárce a další*).

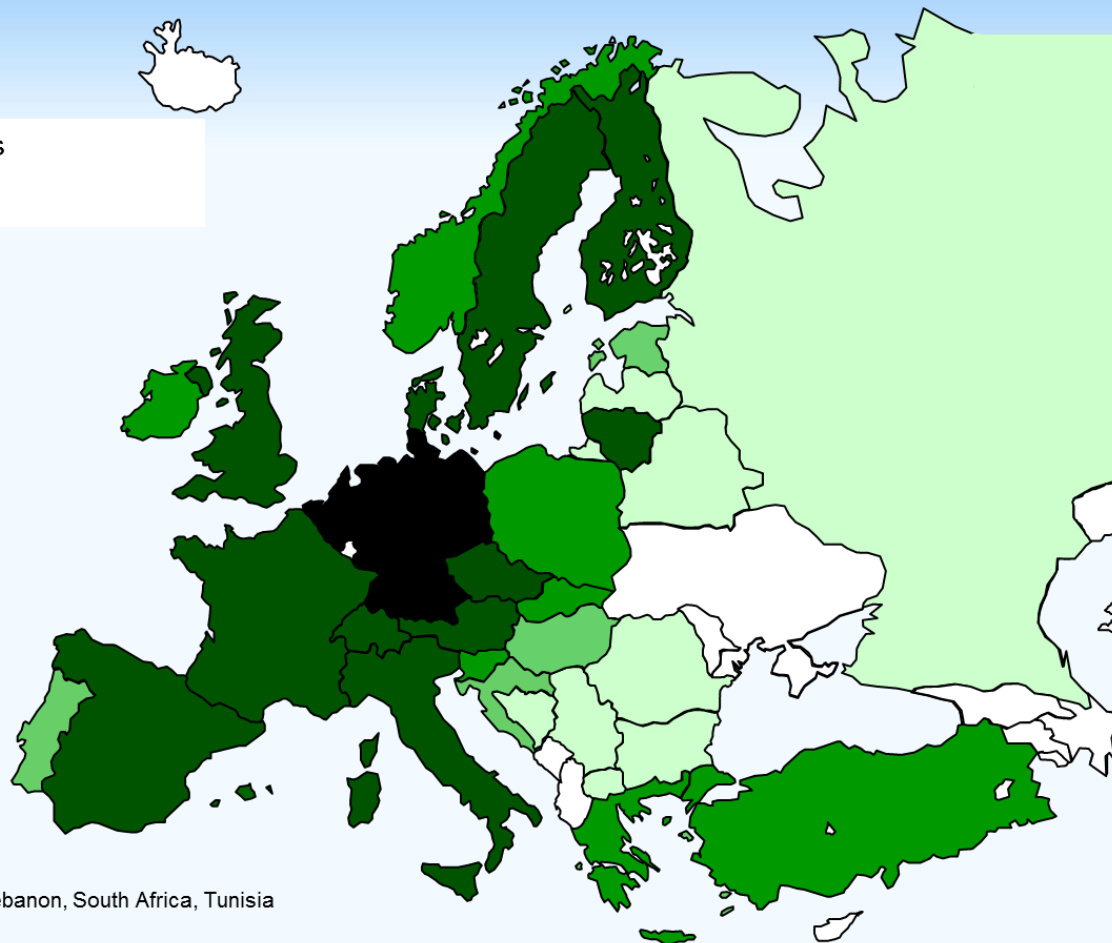
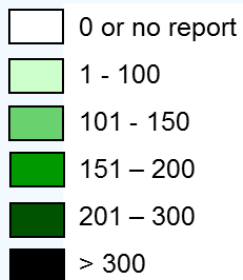
Grafy reflektují pravděpodobnost přežití (nahore) a *transplant-related mortality* (dole) v průběhu prvních 5 let po SCT.

Počty autologních a alogenních HSCT na 10 milionů obyvatel v Evropě : vývoj v čase - srovnání let 1998 a 2013



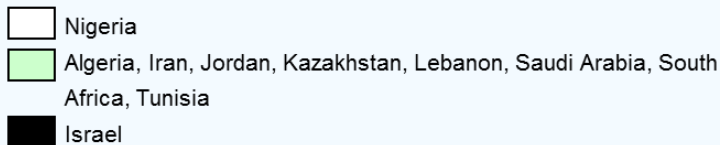
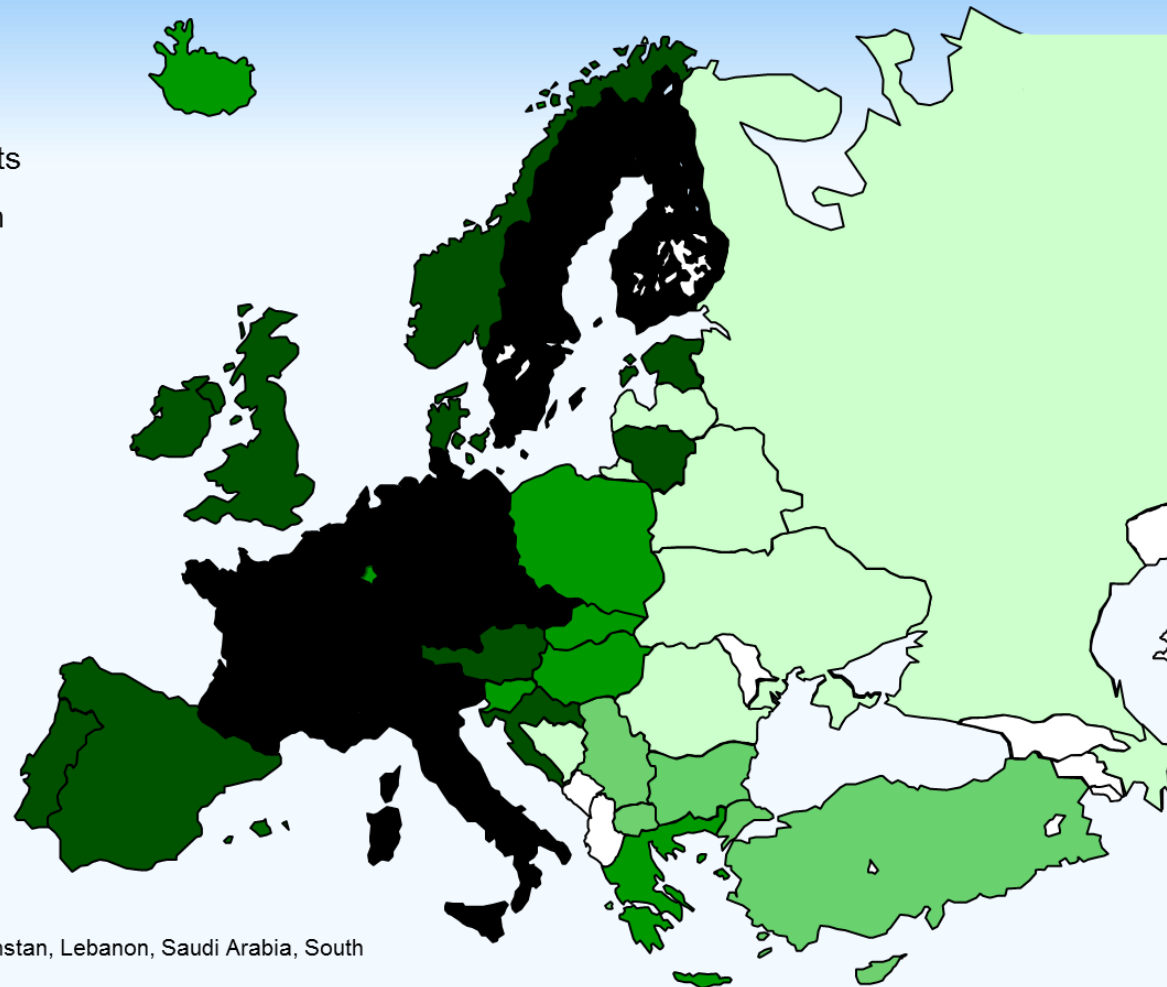
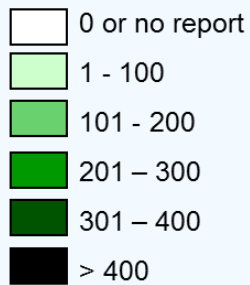
Allogeneic HSCT – rates in Europe 2014

N. allogeneic transplants
per 10 million population



Autologous HSCT – rates in Europe 2014

N. autologous transplants
per 10 million population



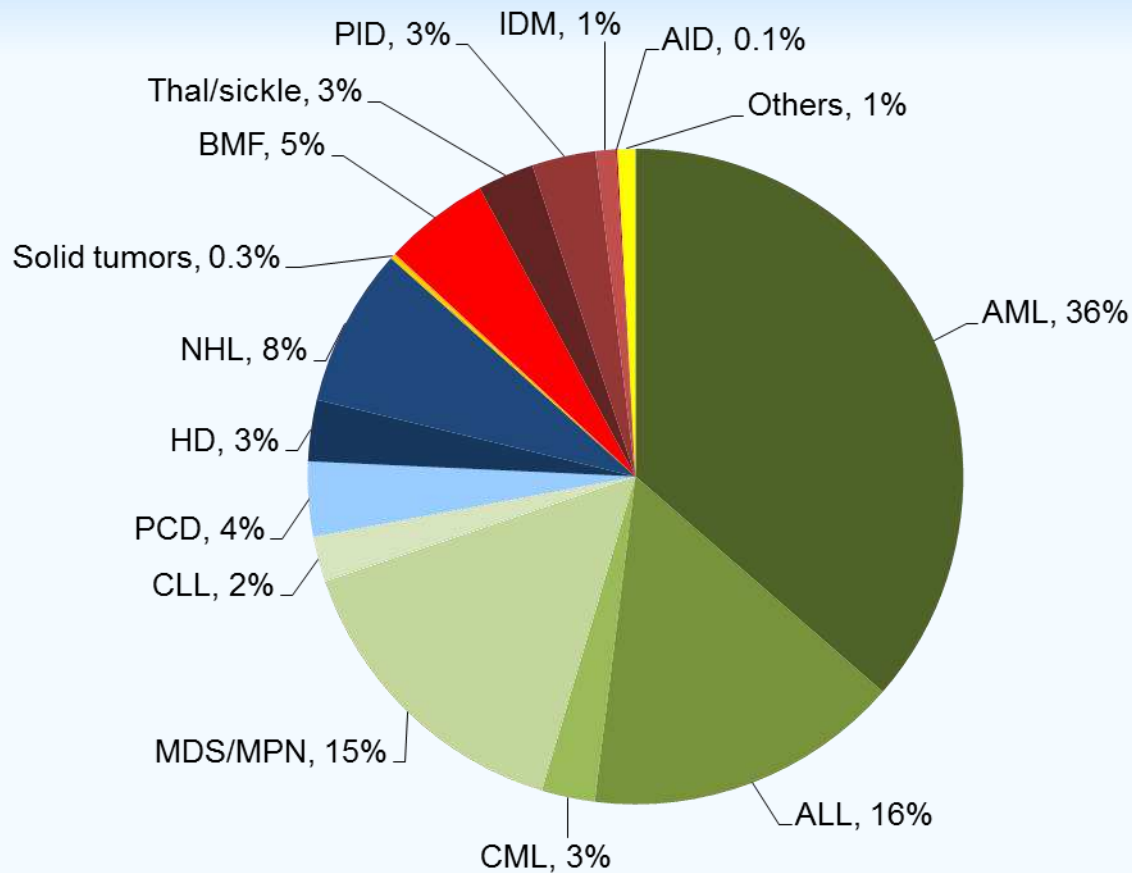
EBMT Activity Survey in 2014:

Main indications

Indication	Allogeneic 1 st HSCT	Autologous 1 st HSCT	Total
Leukemia	11348	505	11853
Lymphoma	1712	8089	9801
Plasma Cell disorder	580	10421	11001
Solid tumor	44	1414	1458
Non-malignant disorders	1942	261	2203
<i>Bone marrow failure</i>	833	4	837
Other	139	14	153
Total 1st Transplants	15765	20704	36469

Allogeneic HSCT in Europe 2014

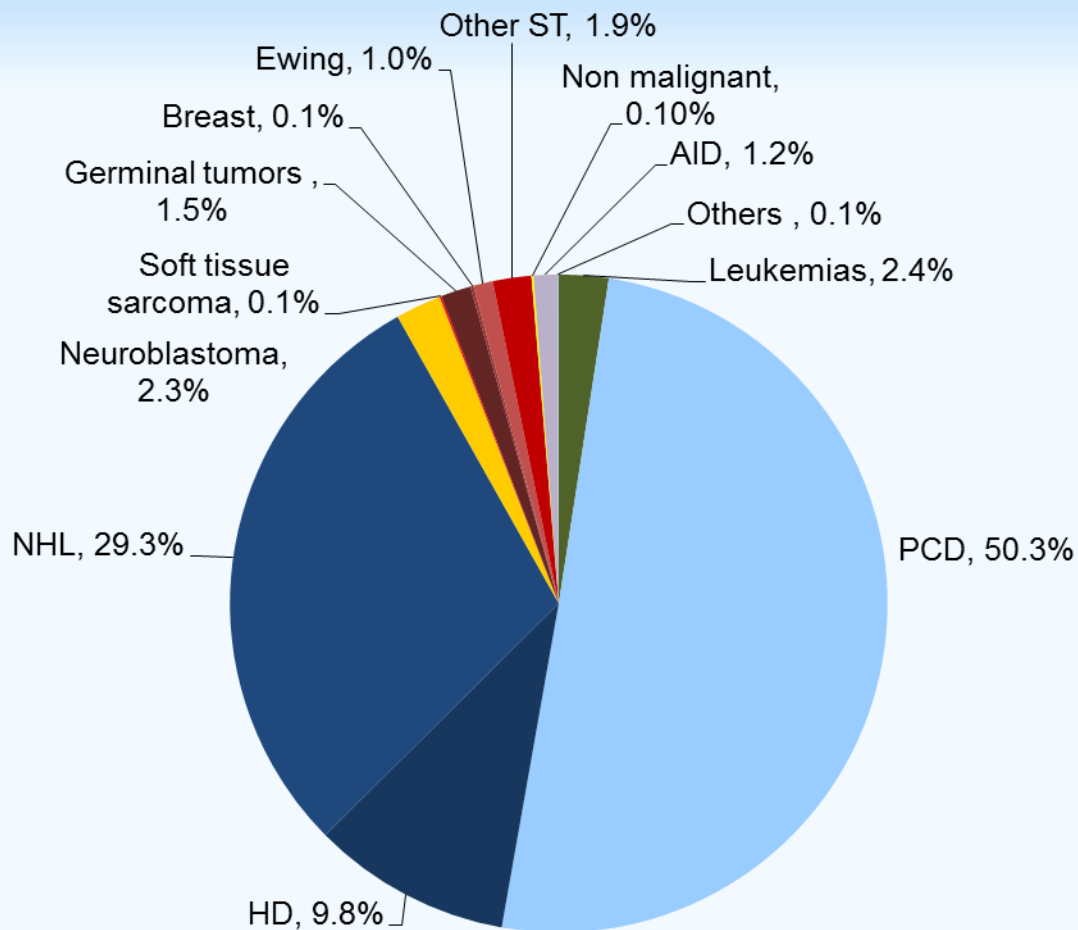
1st HSCT



Passweg JR et al., BMT 2016

Autologous HSCT in Europe 2014

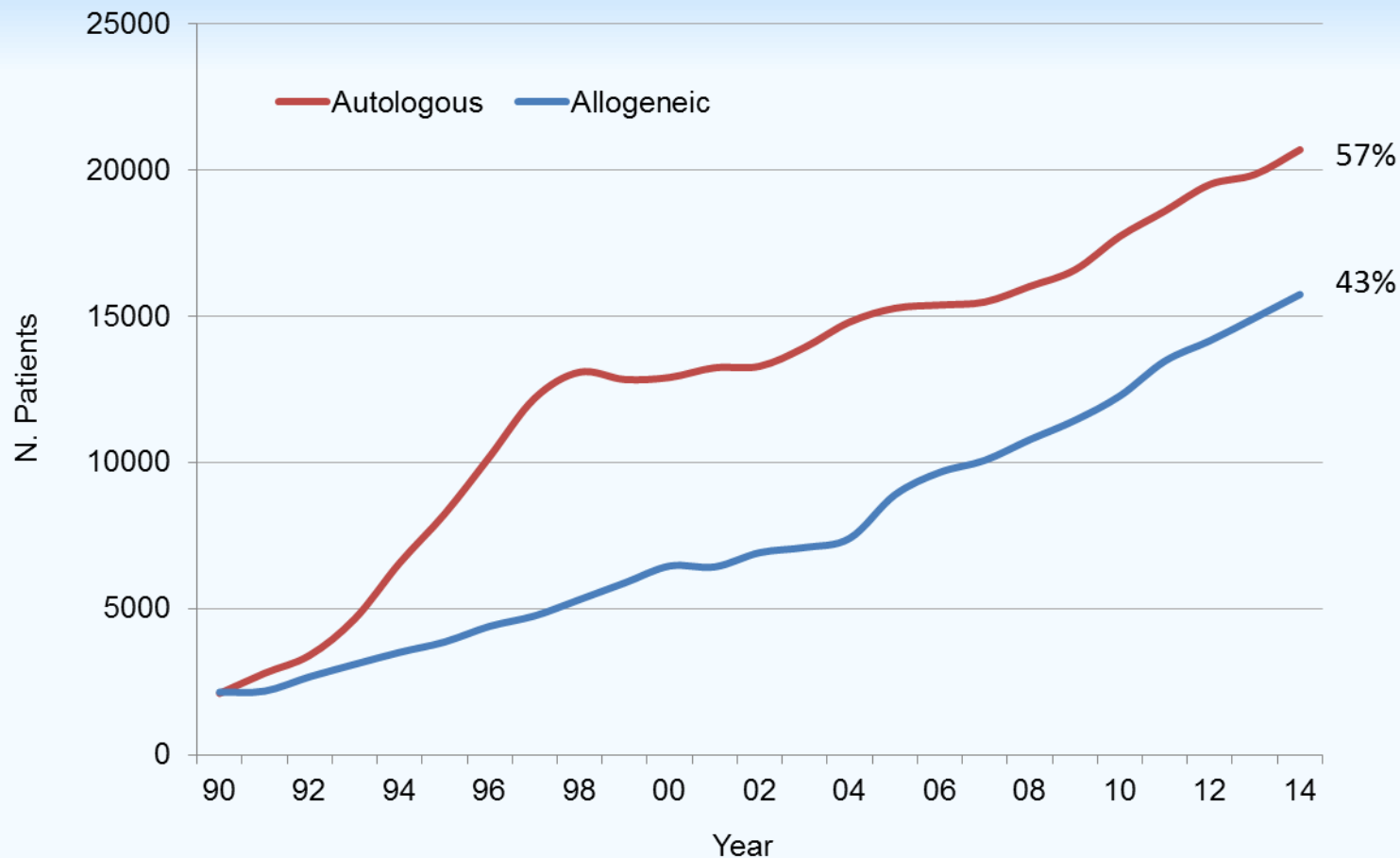
1st HSCT



Passweg JR et al., BMT 2016

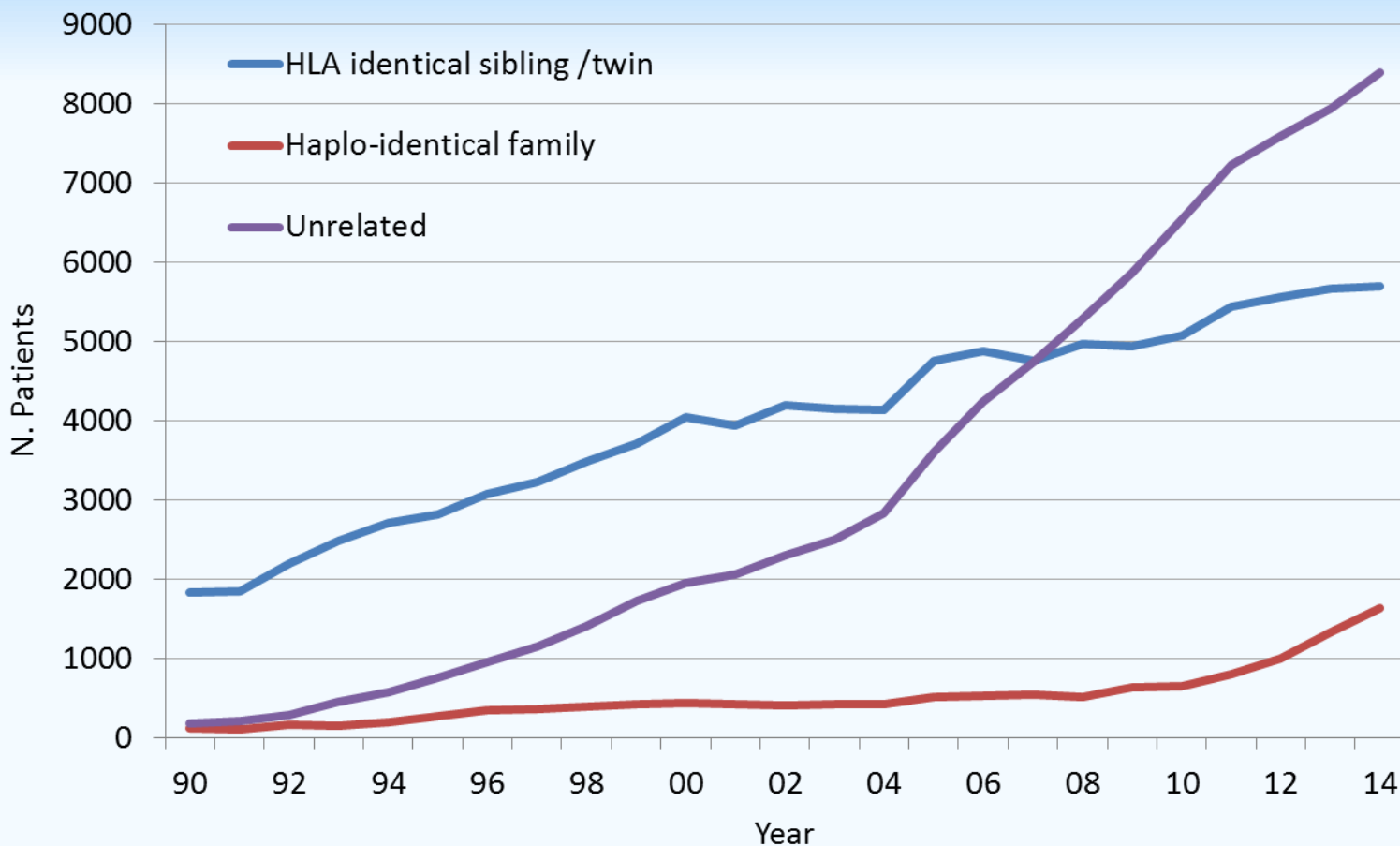
HSCT Activity in Europe 1990 - 2014:

Transplant type 1st HSCT



HSCT Activity in Europe 1990 - 2014:

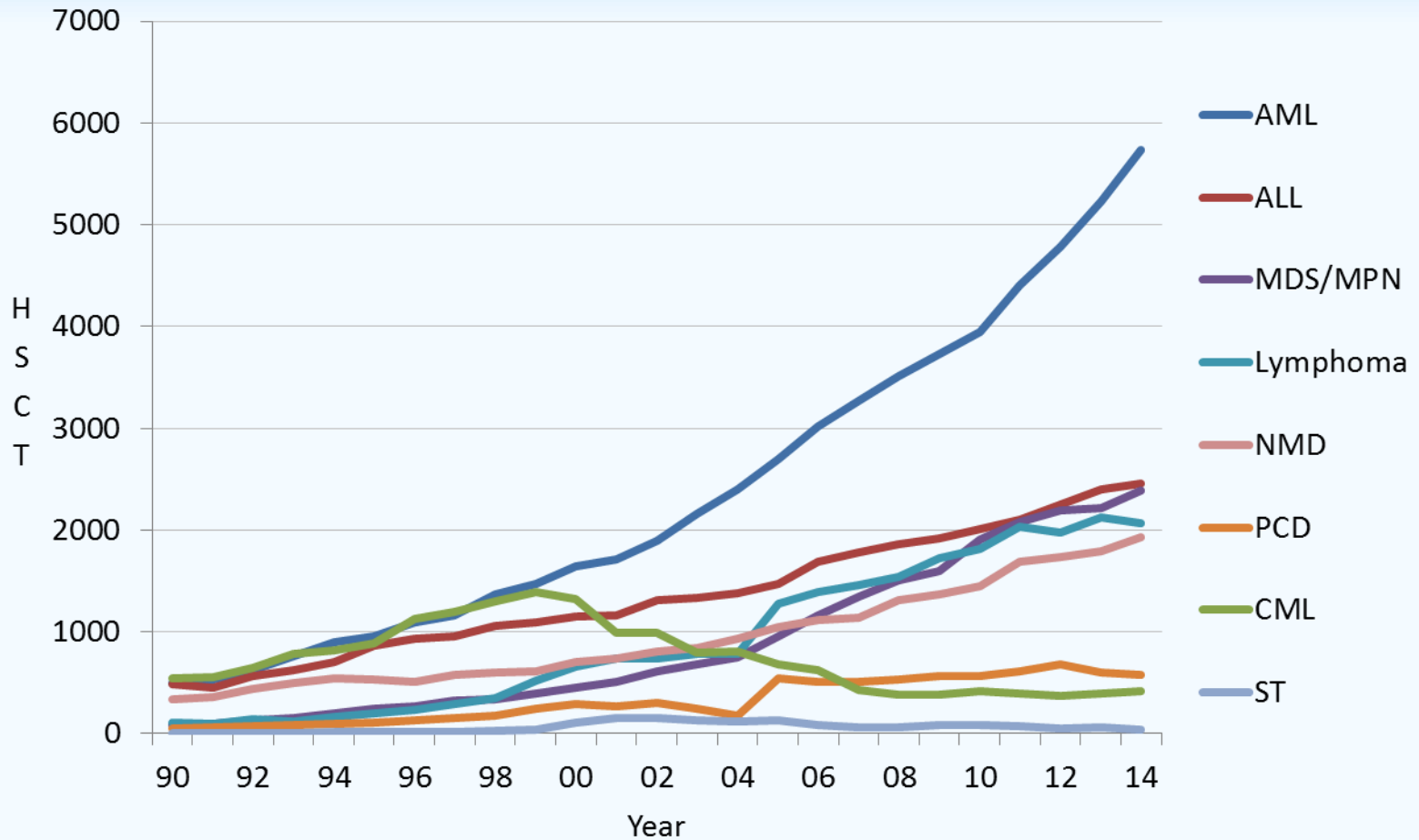
Donor origin: 1st HSCT



Passweg JR et al., BMT 2016

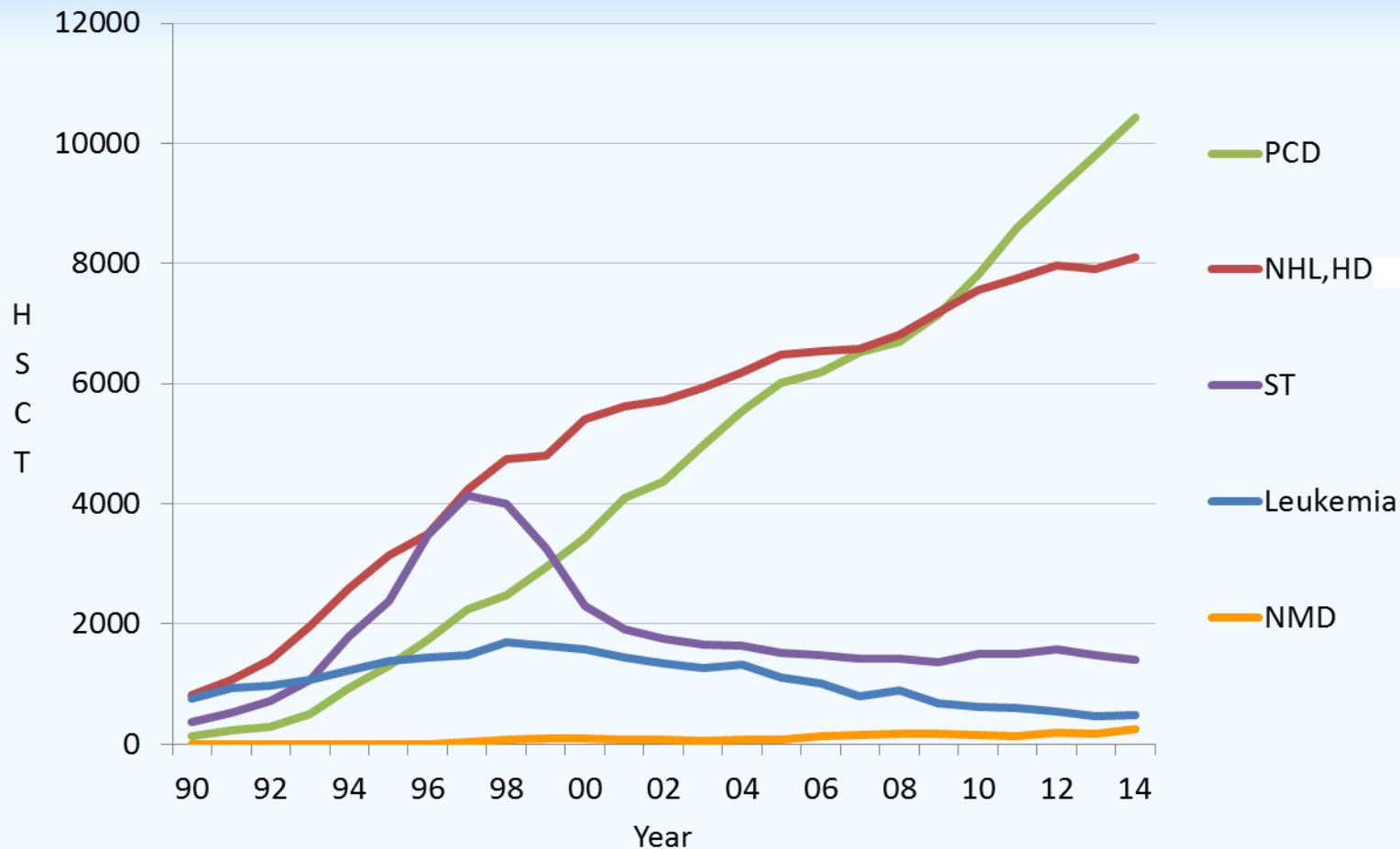
HSCT Activity in Europe 1990 - 2014:

Main Indications: allogeneic



HSCT Activity in Europe 1990 - 2014:

Main Indications: autologous



Hlavní indikace HSCT v Evropě v roce 2014

- ✓ **Leukémie:** 11 853 (33%, z toho 96% alogenní), z toho většinu tvoří AML+ALL
- ✓ **Lymfoidní malignity:** 20 802 (57%, z toho 11% alogenní), z toho většinu tvoří MM+NHL
- ✓ **Solidní tumory:** 1458 (4%, z toho 3% alogenní) většinou se jedná o neuroblastom, sarkom měkkých tkání, germinální tumory, Ewing
- ✓ **Nemaligní onemocnění:** 2203 (6%, z toho 88% alogenní) většinou se jedná se BMF- SAA a jiné typy, hemoglobinopathie, primární imunodeficity, vrozené choroby metabolismu, autoimunitní on.

HSCT - trendy v Evropě v roce 2014

- ✓ Stále narůstající počty auto i alogenních transplantací, rychleji u alogenních než u autologních
- ✓ Narůstající počty sourozeneckých i nepříbuzných dárců
- ✓ U pacientů, kteří nemohou najít vhodného dárce – nárůst haploidentických příbuzných dárců (802 v roce 2010, 1571 v roce 2013)
- ✓ Mírný pokles transplantací pupečnickové krve (789 v roce 2010, 666 v roce 2013, 632 v roce 2014).

Transplantace krvetvorných buněk v éře nových léků - vývoj indikací – I

- ✓ Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is used with increasing frequency in Europe with 40 000 transplants reported in 2014.
- ✓ **Transplant-related mortality remains high in allogeneic HSCT (10–20%);** high-dose chemotherapy is toxic and demanding for patients.
- ✓ **Drug development** is accelerating and with limited toxicity of some targeted drugs may replace HSCT, whereas others may function as a ‘bridge to transplant’.

Transplantace krvetvorných buněk v éře nových léků - vývoj indikací – II

- ✓ We analyzed HSCT reported to the activity survey for selected diseases in which major advances in drug development have been made.
- ✓ Tyrosine kinase inhibitors markedly changed the number of allogeneic HSCT in early **CML**.
- ✓ In **myelodysplastic syndromes**, hypomethylating agents show no effect on HSCT activity and Janus kinase inhibitors for **myeloproliferative neoplasm** appear to have only a temporary effect.

Transplantace krvetvorných buněk v éře nových léků - vývoj indikací – III

- ✓ For **CLL** autologous HSCT decreased after publication of trials showing improved PFS but no overall survival advantage and allogeneic rates are dropping after the introduction of Bruton kinase and PI3K Inhibitors. Whether these are ‘game changers’ as was imatinib for CML requires additional follow-up.
- ✓ For **myeloma**, proteasome inhibitors and new immunomodulatory drugs do not appear to impact transplant rates.
- ✓ **Drug development data show different effects on HSCT use; highly effective drugs may replace HSCT, whereas other drugs may improve the patient’s condition to allow for HSCT.**

Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk v ČR v roce 2016: doporučení Transplantační sekce České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP

Krejčí M.¹, Sedláček P.², Jindra P.^{3,12}, Štastná-Marková M.⁴, Faber E.⁵, Žák P.⁶, Trněný M.⁷, Kozák T.⁸, Štěrbá J.⁹, Hájek R.¹⁰, Büchler T.¹¹, Kuříková M.¹³, Mayer J.¹, Starý J.², Karas M.³, Vitek A.⁴, Raida L.⁵, Pohlreich D.⁷, Kořístek Z.¹⁰, Cetkovský P.⁴

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

²Klinika dětské hematologie a onkologie UK 2. LF a FN Praha-Motol

³Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

⁴Ústav hematologie a krevní transfuze Praha

⁵Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

⁶IV. interní hematologická klinika, FN a LF Hradec Králové

⁷I. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

⁸Interní hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

⁹Klinika dětské onkologie FN Brno

¹⁰Hematoonkologická klinika FN Ostrava

¹¹Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

¹²Český národní registr dárců dřeně Plzeň

¹³Český registr dárců krvetvorných buněk Praha

Indikace k HSCT dospělých – leukémie, myeloproliferativní onemocnění a MDS – rok 2016

Tab. 1 Indikace k transplantacím krvetvorných buněk u dospělých – leukémie, myeloproliferativní onemocnění a myelodysplastický syndrom

Diagnóza	Stav nemoci	Alogenní			Autologní
		dárce sourozenec	nepříbuzný dobře shodný dárce	alternativní dárce	
AML	CR1 (nízké riziko)	CO	D	GNR	CO
	CR1 (střední riziko)	S	S	CO	CO
	CR1 (vysoké riziko)	S	S	CO	CO
	CR2	S	S	CO	CO
	CR3, incipientní relaps	S	CO	D	GNR
	M3 molekulární perzistence	S	CO	GNR	GNR
	M3 druhá molekulární remise	S	CO	GNR	S
	relabující/refrakterní AML	CO	CO	D	GNR
ALL	Ph-negativní, CR1 (standardní riziko)	D	D	GNR	CO
	Ph-negativní, CR1 (vysoké riziko)	S	S	CO	GNR
	Ph-positivní, CR1	S	S	CO	CO
	CR2, počínající relaps	S	S	CO	GNR
	relabující/refrakterní ALL	S	D	D	GNR
CML	1. chronická fáze –bez reakce na TKI	S	S	CO	GNR
	akcelerovaná fáze nebo > 1. CP	S	S	CO	D
	blastická krize	S	S	CO	GNR
Myelofibróza	primární nebo sekundární se středním nebo vysokým DIPSS skóre	S	S	S	GNR
MDS	RA, RCMD, RAEB I a II	S	S	S	GNR
	sekundární AML v CR1, CR2	S	S	S	CO
CLL	vysoké riziko	S	S	D	GNR

Indikace k HSCT dospělých – lymfoidní malignity, mnohočetný myelom – rok 2016

Tab. 2 Indikace k transplantacím krvetvorných buněk u dospělých – lymfoidní malignity a mnohočetný myelom

Diagnóza	Stav nemoci	Alogenní			Autologní
		dárce sourozenec	nepříbuzný dobře shodný dárce	alternativní dárce	
DLBCL	CR1 (střední/vysoký IPI při diagnostice)	GNR	GNR	GNR	CO
	chemosenzitivní relaps, ≥ CR2	CO	CO	D	S
	chemosenzitivní relaps, po selhání auto-HCT	S	S	CO	GNR
	refrakterní onemocnění	CO	CO	D	CO
MCL	CR1	D	D	GNR	S
	CR/PR > 1, předchozí auto-HCT ne	CO	CO	D	S
	CR/PR > 1, předchozí auto-HCT ano	S	S	CO	GNR
	refrakterní onemocnění	CO	CO	D	GNR
Folikulární lymfom	CR1	GNR	GNR	GNR	D
	chemosenzitivní relaps, ≥ CR2	CO	CO	GNR	S
	≥ CR2 po selhání auto-HCT	S	S	D	GNR
	refrakterní	CO	CO	CO	GNR
WM	CR1	GNR	GNR	GNR	D
	chemosenzitivní relaps, ≥ CR2	GNR	GNR	GNR	CO
	vysoké riziko	CO	CO	D	GNR
TCL	CR1	CO	CO	D	GNR
	chemosenzitivní relaps, ≥ CR2	S	S	CO	CO
	refrakterní	CO	CO	CO	GNR
HL	CR1	GNR	GNR	GNR	GNR
	chemosenzitivní relaps, bez předchozí auto-HCT	D	D	GNR	S
	chemosenzitivní relaps, s předchozí auto-HCT	S	S	CO	CO
	refrakterní	D	D	D	CO
MM		CO	CO	D	S
AL amy- loidóza		CO	CO	GNR	CO

Indikace k HCT dospělých – ostatní onemocnění – rok 2016

Tab. 3 Indikace k transplantacím krvetvorných buněk u dospělých – ostatní onemocnění

Diagnóza	Stav nemoci	Alogenní			Autologní
		dárce sourozenec	nepříbuzný dobře shodný dárce	alternativní dárce	
Získaná SAA	nová diagnóza	S	CO	GNR	GNR
	relabující/refrakterní	S	S	CO	GNR
Získaná AA/PNH	nová diagnóza	S	CO	GNR	GNR
Získaná AA/PNH	relabující/refrakterní	S	S	CO	GNR
Konstituční SAA	Fanconiho anémie kongenitální dyskeratóza	S	S	CO	GNR
Hemolytická PNH		GNR	GNR	GNR	GNR
Germinální tumory	druhá linie léčby, vysoké riziko	GNR	GNR	GNR	CO
	primární refrakterní on., druhý a další relaps	GNR	GNR	GNR	S
Ewingův sarkom	lokálně pokročilý/metastazující, chemosenzitivní	GNR	GNR	GNR	CO
Roztrožená skleróza	forma relabující/remitující, s vysokou zánětlivou aktivitou a rezistentní ke standardní léčbě nebo forma maligní	D	GNR	GNR	CO
Systémová sklerodermie	časná (pod 5 let od diagnózy) závažná forma splňující kritéria orgánového poškození	D	GNR	GNR	CO
Systémový lupus erythematodes	časné formy rezistentní k alespoň 6měsíční terapii	D	GNR	GNR	CO
Crohova nemoc		GNR	GNR	GNR	CO
Revmatoidní artritida, vaskulitidy		GNR	GNR	GNR	CO
Imunní cytopenie		CO	CO	GNR	CO

Indikace k HCT u dětí – hematologické malignity - rok 2016

Tab. 4 Indikace k transplantacím krvetvorných buněk u dětí – hematologické malignity

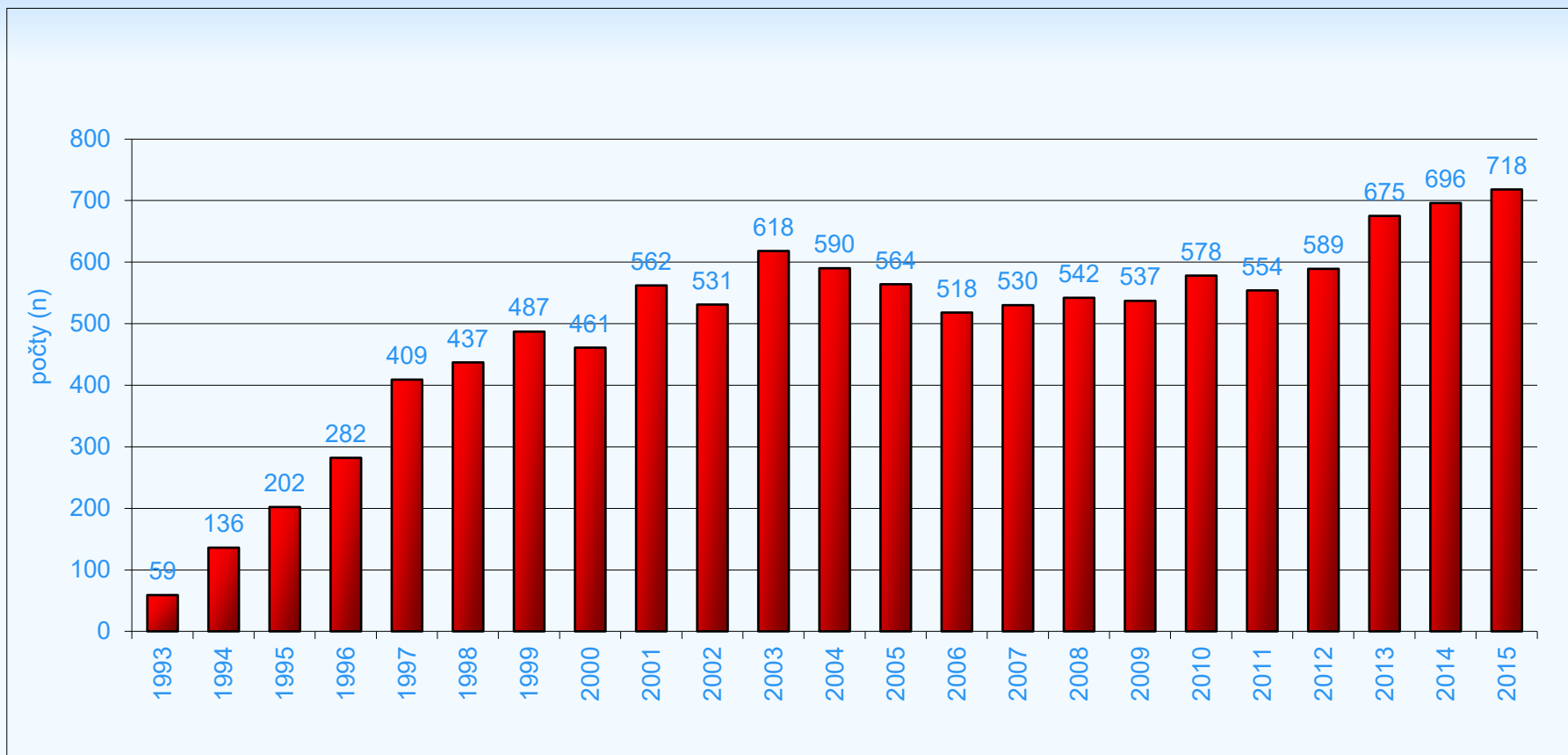
Diagnóza	Stav choroby	Alogenní			Autologní
		dárce sourozenec	nepříbuzný dobře shodný dárce	alternativní dárce	
AML	CR1 nízké riziko	GNR	GNR	GNR	GNR
	CR1 vysoké riziko	S	S	CO	GNR
	CR1 velmi vysoké riziko	S	S	CO	GNR
	CR2	S	S	S	GNR
	> CR2	S	CO	CO	GNR
ALL	nízké riziko CR1	GNR	GNR	GNR	GNR
	vysoké riziko CR1	S	S	CO	GNR
	CR2	S	S	CO	GNR
	> CR2	S	S	CO	GNR
CML	chronická fáze	CO	CO	CO	GNR
	akcelerovaná fáze	CO	CO	CO	GNR
	blastická krize	CO	CO	CO	GNR
MDS		S	S	CO	GNR
NHL	CR1 (nízké riziko)	GNR	GNR	GNR	GNR
	CR1 (vysoké riziko)	CO	CO	CO	CO
	CR2	S	S	CO	CO
HL	CR1	GNR	GNR	GNR	GNR
	první relaps, CR2	CO	CO	CO	S

Indikace k HCT dětí - vybraná nemaligní onemocnění a solidní tumory – rok 2016

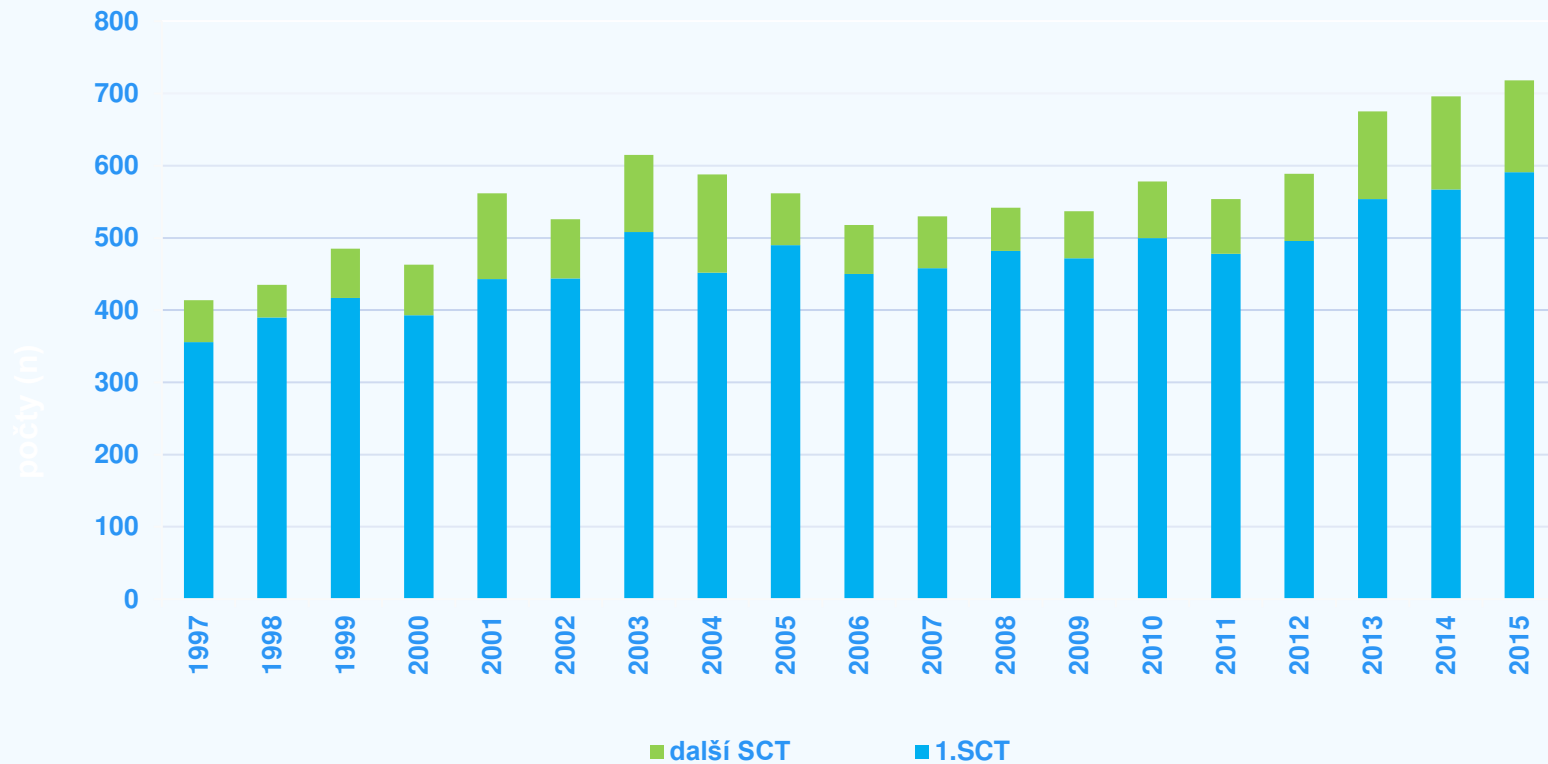
Tab. 5 Indikace k transplantacím krvetvorných buněk u dětí – vybraná nemaligní onemocnění a solidní tumory

Diagnóza	Alogenní			Autologní
	dárce sourozenec	nepříbuzný dobře shodný dárce	alternativní dárce	
Primární těžké imunodeficience	S	S	S	GNR
Talasemie	S	CO	CO	GNR
Aplastická anémie	S	S	CO	GNR
Fanconiho anémie	S	S	CO	GNR
Blackfan-Diamondova anémie	S	S	CO	GNR
Chronická granulomatóza	S	S	CO	GNR
Kostmanova nemoc	S	S	CO	GNR
Mukopolysacharidóza I. typu (Hurler)	S	S	CO	GNR
Mukopolysacharidóza VI. typu (Maroteaux-Lamy)	CO	CO	CO	GNR
Maligní osteopetróza	S	S	S	GNR
Autoimunitní/autoinflamatorní nemoci	CO	CO	GNR	CO
Germinální tumory	CO	CO	CO	CO
Ewingův sarkom (vysoké riziko nebo > CR1)	D	D	D	S
Sarkom měkkých tkání (vysoké riziko nebo > CR1)	D	D	D	CO
Neuroblastom (vysoké riziko)	CO	D	D	S
Neuroblastom > CR1	CO	D	D	S
Wilmsův tumor > CR1	GNR	GNR	GNR	CO
Tumory mozku	GNR	GNR	GNR	CO

Počty všech transplantací krvetvorných buněk v ČR (období 1993-2015)



Poměr prvních a následných transplantací v ČR (období 1997-2015)

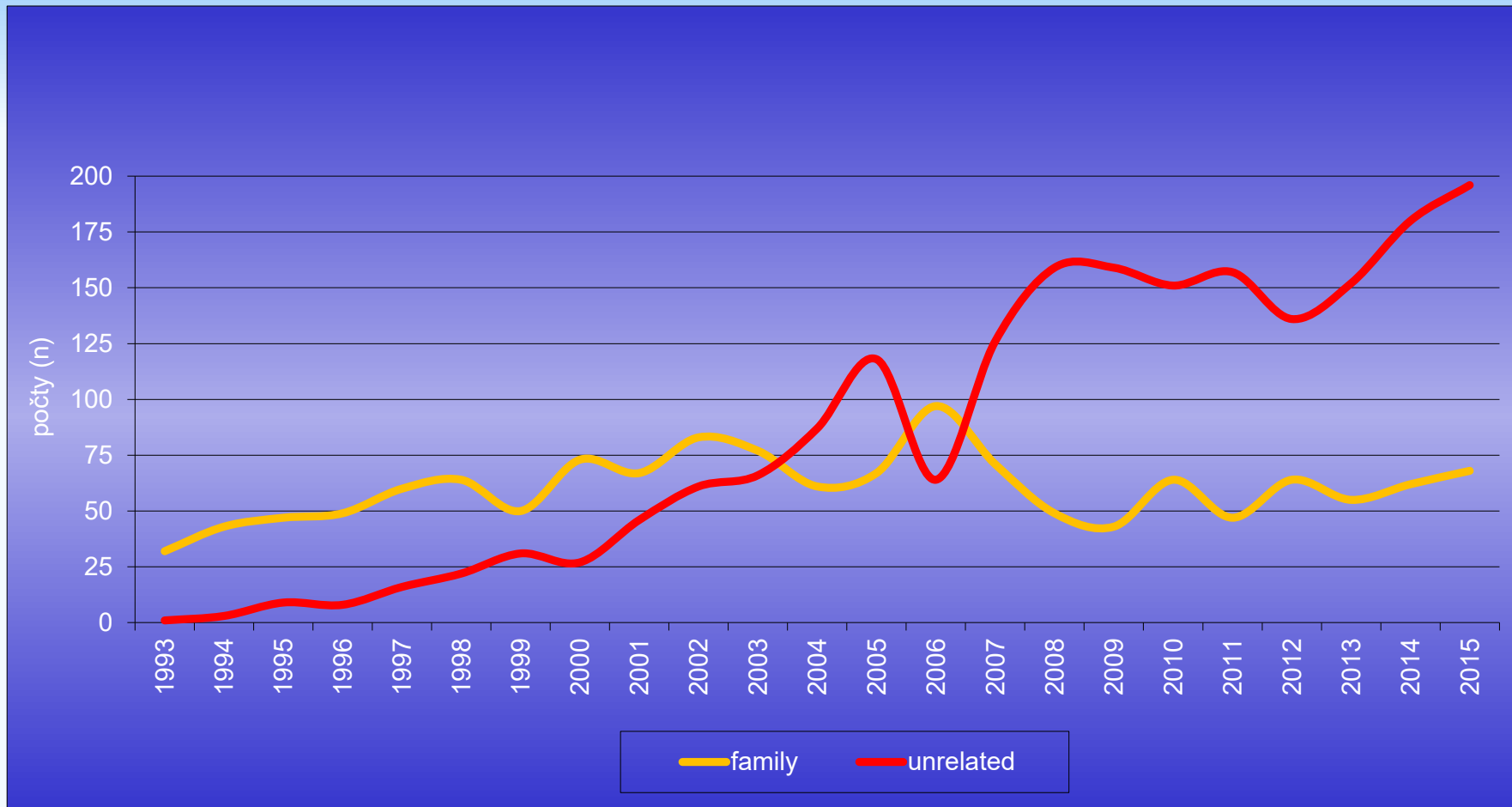


Transplantační aktivity v ČR v roce 2015 - HSCT

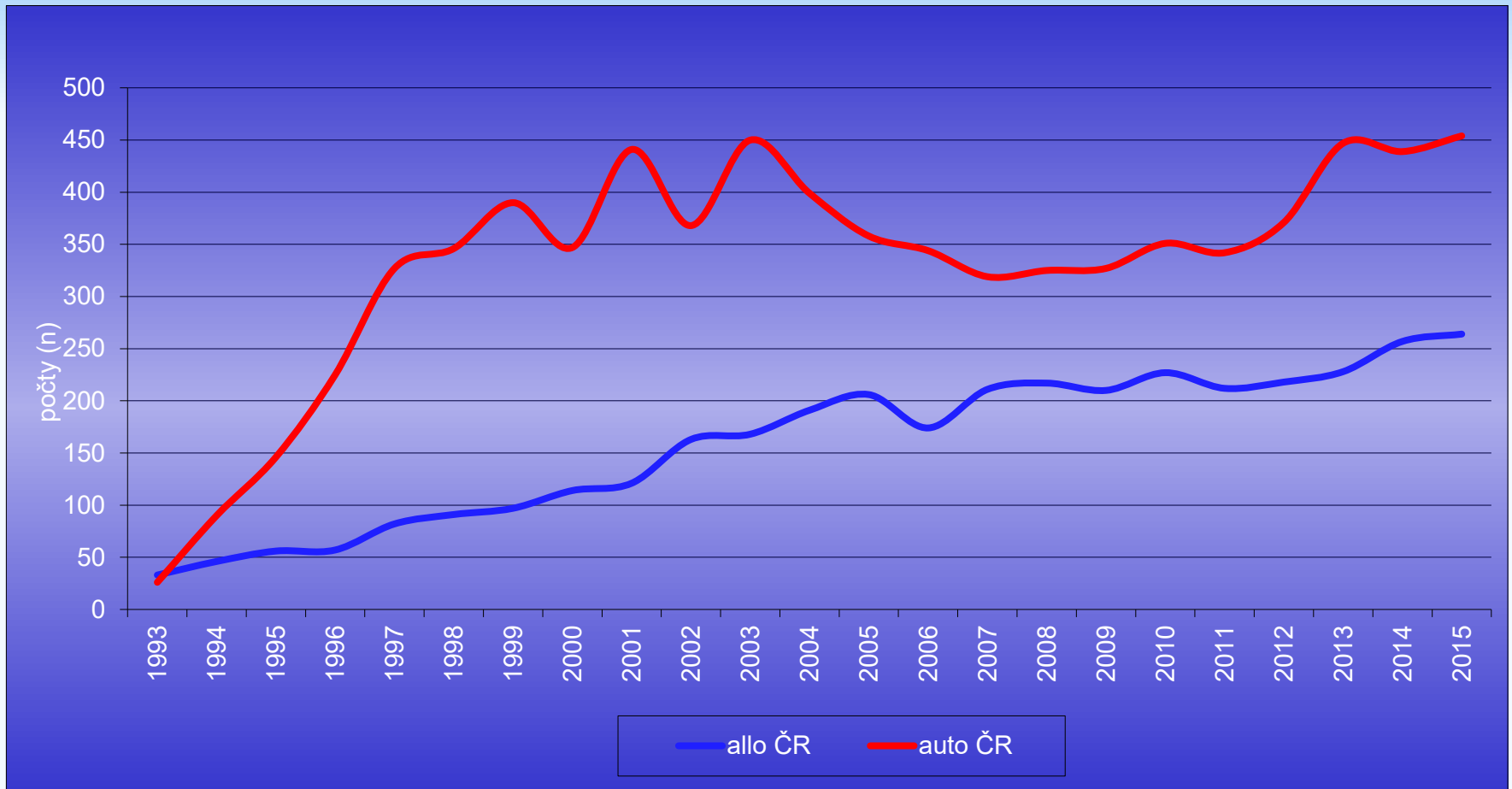
- ✓ V roce 2015 provedeno celkem 718 transplantací krevetvorných buněk, z toho
 - ◆ 264 alogenních transplantací
 - ◆ 454 autologních transplantací

- ✓ Z tohoto počtu bylo 591 prvních transplantací,
 - ◆ 348 autologních
 - ◆ 243 alogenních
 - ◆ Počet nemyeloablativních SCT: 143
 - ◆ Počet pacientů, u kterých byly podány DLI: 92

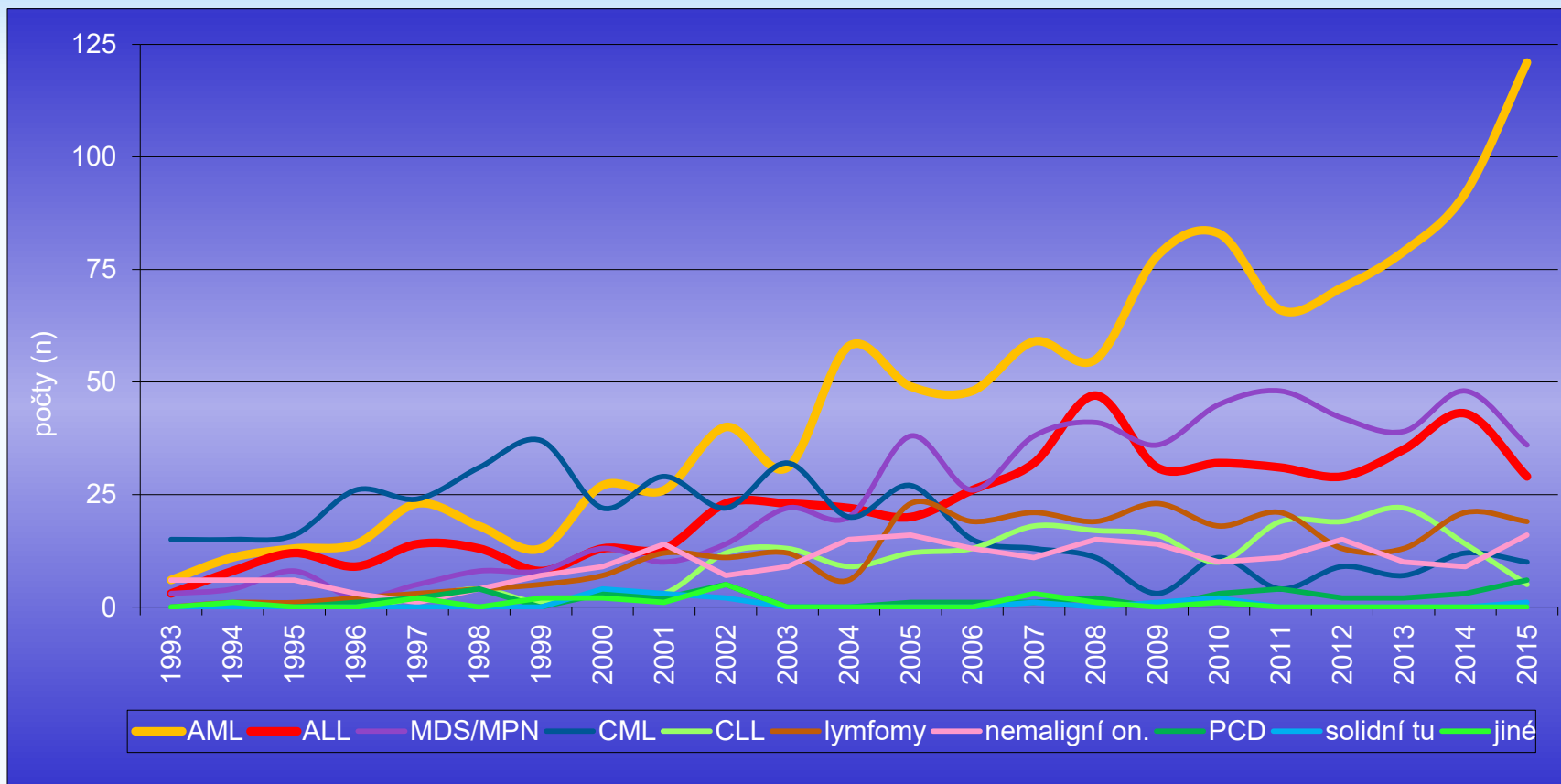
Příbuzenské a nepříbuzenské štěpy u 1. aloSCT v ČR



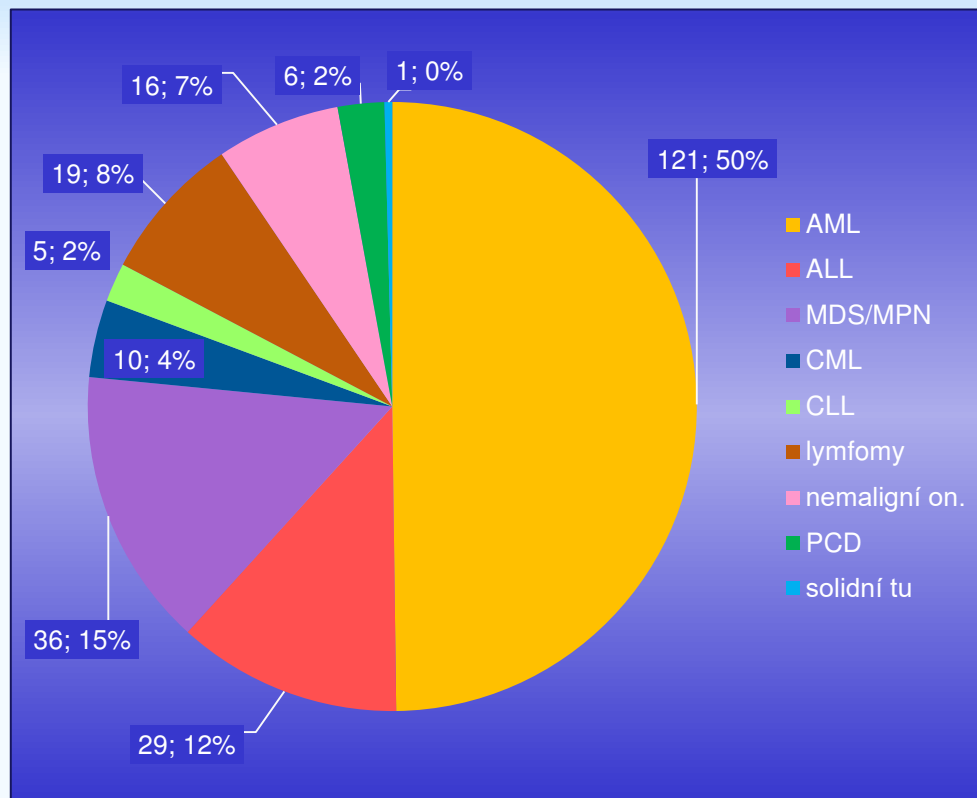
Vývoj alogenních a autologních SCT v ČR (období 1993 - 2015)



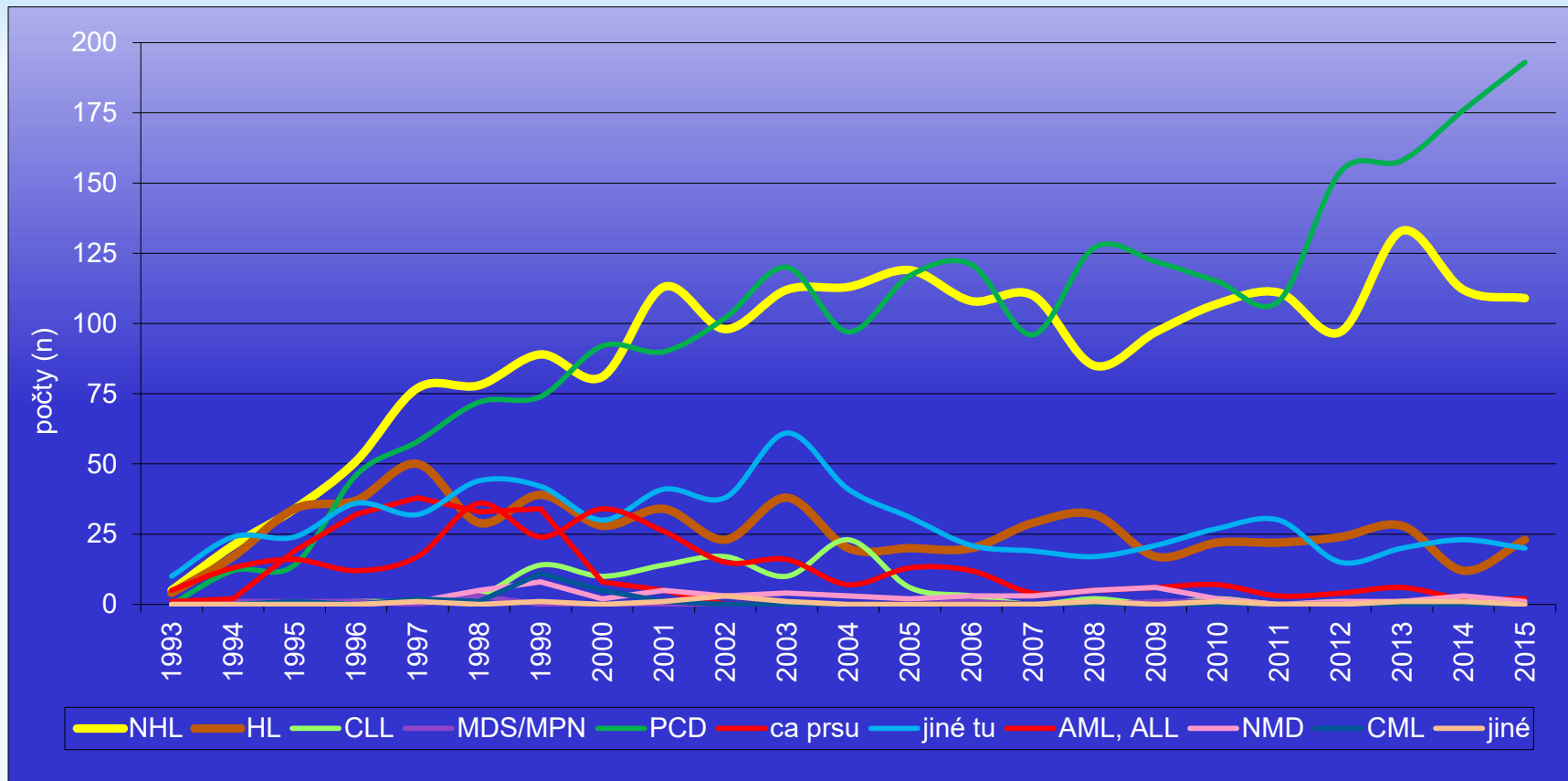
Alogenní SCT v ČR - přehled diagnóz a vývoj v čase (1993 - 2015)



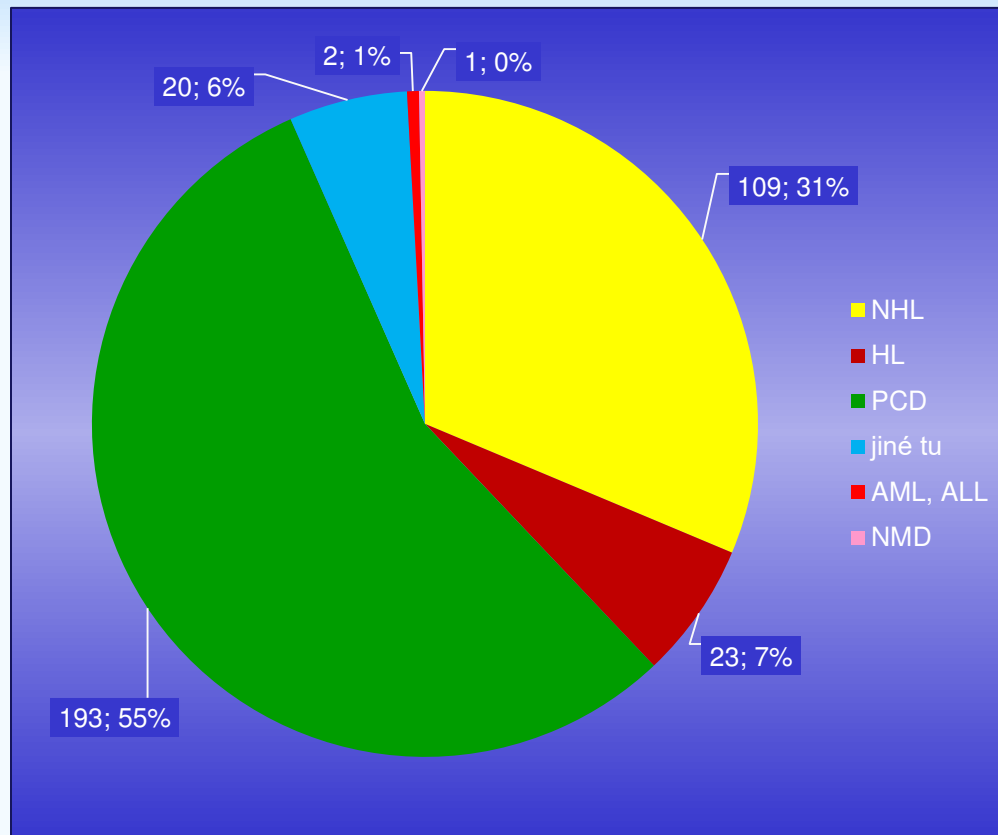
Alogenní SCT v ČR v roce 2015 – zastoupení diagnóz



Autologní SCT v ČR - přehled diagnóz a vývoj v čase (1993 - 2015)



Autologní SCT v ČR v roce 2015 – zastoupení diagnóz



Závěry

- ✘ Hlavní indikace HSCT jsou v ČR v souladu s doporučeními EBMT.
- ✘ V ČR v roce 2015 93% všech indikací HSCT tvořily hematologické malignity, zbytek (7%) nenádorová onemocnění a solidní tumory.
- ✘ V ČR bylo v roce 2015 provedeno v 10 transplantačních centrech celkem 591 prvních HSCT, z toho bylo 243 (41%) alogenních a 348 (59%) autologních.

Závěry

- ✘ U autologních transplantací jsou to NHL a mnohočetný myelom, tvoří 86% všech indikací.
- ✘ U alogenních transplantací jsou to akutní leukémie (AML+ALL) a dále MDS+MPS, tvoří celkem 77% všech indikací.
- ✘ Transplantace krvetvorných buněk zůstávají i v současné době (rok 2017) u celé řady hematologických i nehematologických onemocnění terapeutickou metodou volby u vhodných pacientů.

DĚKUJI ZA POZORNOST

