

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



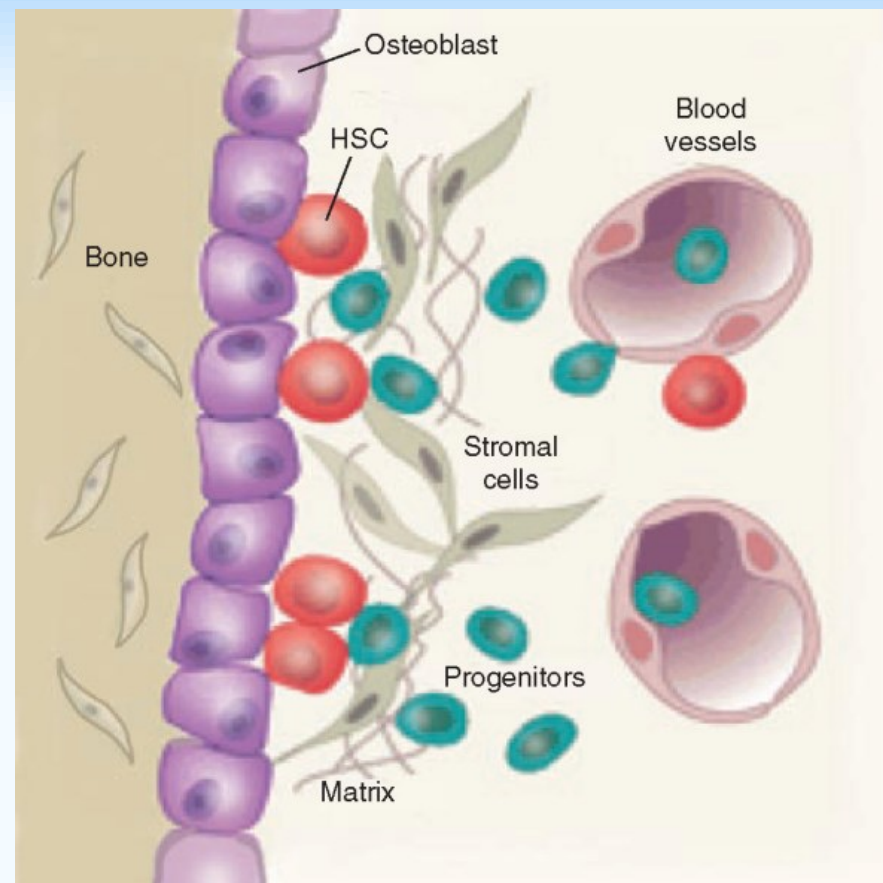
 Department of Internal Medicine,
Hematology and Oncology,
University Hospital Brno
and Masaryk University, School of Medicine

 **FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO**

15.3.2019

KRVETVORBA (HEMATOPOÉZA)

- Vysoce regulovaný proces produkce VŠECH krevních elementů (erytrocytů, leukocytů, krevních destiček)
- Všechny krevní elementy vznikají z **hematopoetických kmenových buněk** (*hematopoietic stem cell – HSC*).
- Hematopoéza probíhá v komplexním mikroprostředí kostní dřeně, kde se nachází hnízda kmenových buněk.
- HSC = 1 : 10 000 – 100 000 mononukleárních buněk kostní dřeně, má schopnost nekonečné sebeobnovy.
- HSC má schopnost diferencovat do všech vývojových řad krevní tkáně = pluripotence, ale ne do buněk jiných tkání.



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** (z krve či kostní dřeně).

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*).

Definice transplantace (HCT)

Transplantace hematopoetických kmenových buněk (HCT)

- ✓ 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 HCT:**
 - ❖ **autologní** (dárce = pacient)
 - ❖ **alogenní** (dárce = sourozenec nebo vhodný nepříbuzný dárce)



(Ljungman P et al., BMT 2010)



HCT – od historie k současnosti

- 1868 - **objevena funkce kostní dřeně** – patologové z Německa a Itálie (Neeumann 1868, Bizzozero 1868)
 - 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 (přežili jen 3 pacienti)
- 1965 - průlom v klinickém použití HCT – **objev HLA systému** (*Dausset 1965*)
- 1969 - první „moderní“ alogenní transplantace od HLA identického sourozence v Leidenu, Nizozemí
- 1971 – **transplantační tým v Seattle** – prof. E.D. Thomas (*Nobelova cena 1990*)
- 1974 - **založení Evropské společnosti pro transplantace kostní dřeně** (*European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT*)
- 1978 - **první transplantace periferních krvetvorných buněk**
- období 1970-1990 - z HCT se ve světě postupně stala běžná klinická disciplína
- 1986 - zahájení programu transplantací krvetvorných buněk v ČR
- 2019 – HCT je stále standardní léčebná metoda, narůstající počty výkonů ve světě i v ČR

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 krvinek.
- ✓ **K přihojení štěpu krvinek a postupné obnově krvetvorby dochází zpravidla do 2-3 týdnů po transplantaci periferních krvinek, u krvinek z kostní dřeně je tento interval o něco delší.**

Transplantace – úvod III

- ✓ **Autologní transplantace** - pro transplantaci jsou použity krvetvorné buňky samotného pacienta.
- ✓ **Alogenní transplantace** - pro transplantaci jsou použity krvetvorné buňky jiného člověka – vhodného zdravého dárce.
- ✓ **Optimální dárce** může být **příbuzný dárce** (nejčastěji 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:

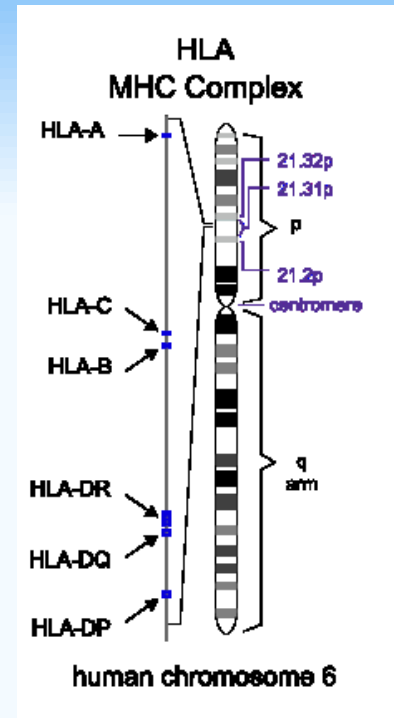
- ↪ toxicita přípravného režimu
- ↪ selhání a rejekce štěpu
- ↪ infekční komplikace
- ↪ reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)
- u alogenní transplantace
- ↪ relaps/progrese základního onemocnění

✓ Alogenní transplantace a přípravné režimy

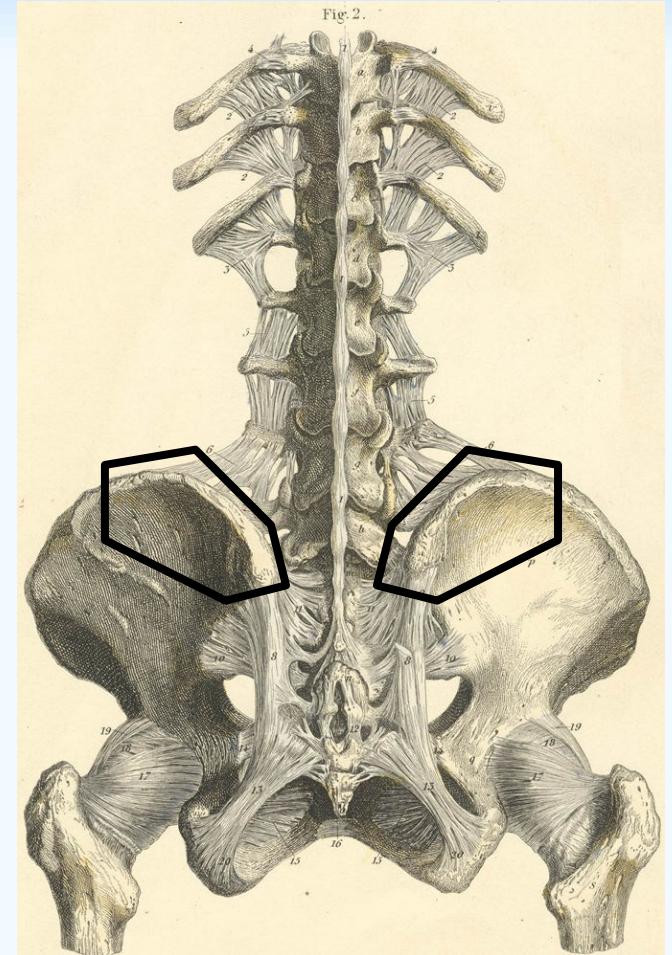
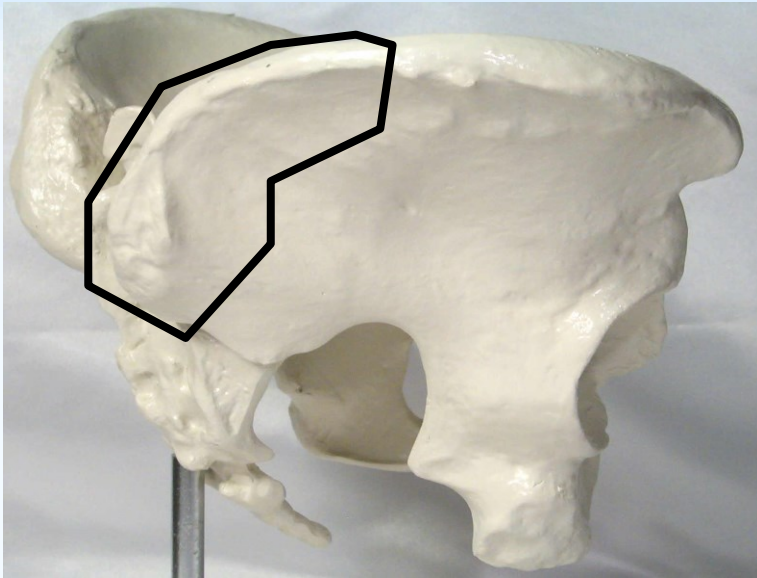
původně jen **myeloablativní režimy**,
od 90. let 20. století i **nemyeloablativní režimy** nebo
režimy s redukovanou intenzitou (*reduced-intensity conditioning, RIC*)

✓ RIC režimy

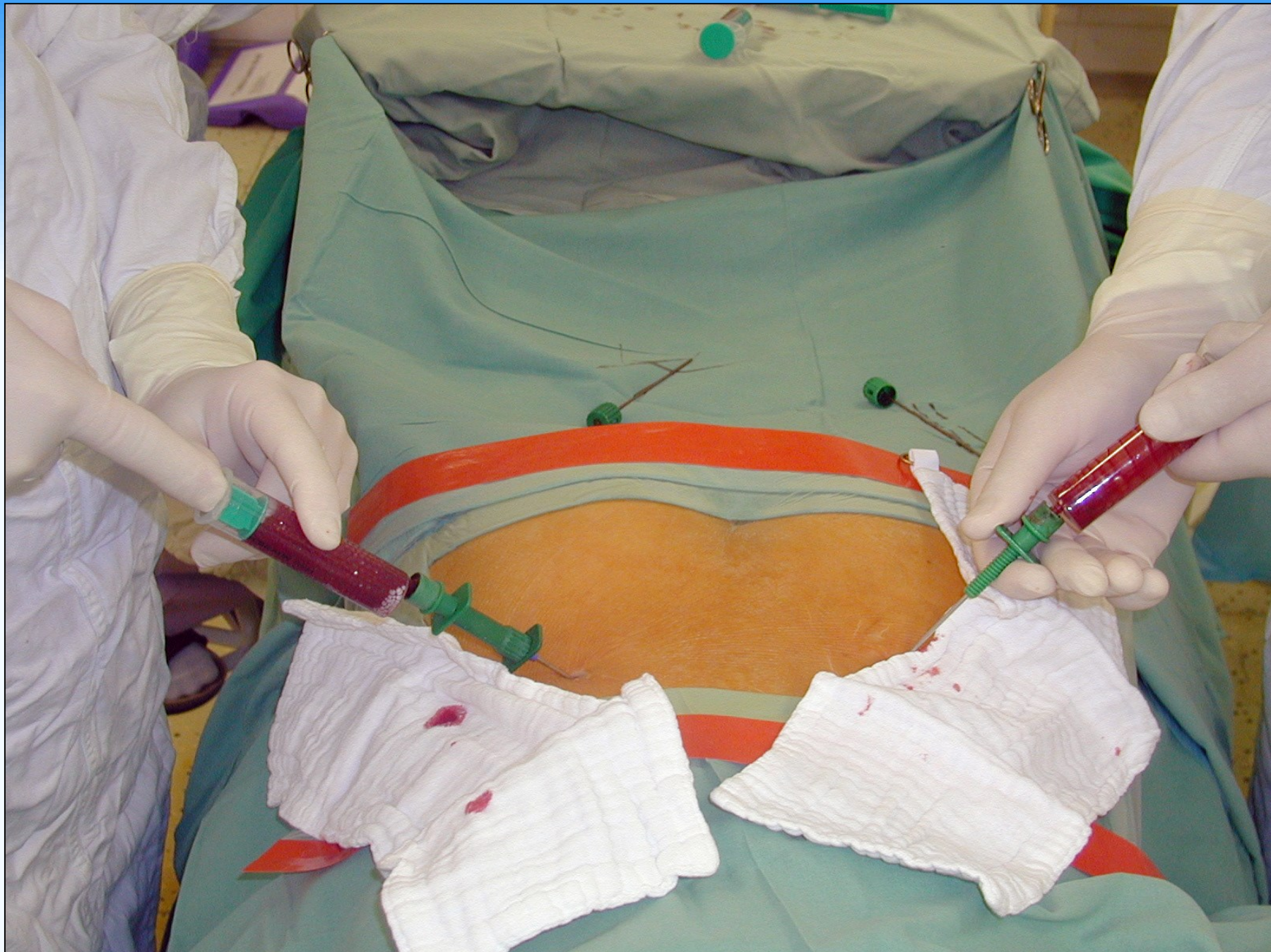
imunosupresivní účinek, nižší toxicita, nižší protinádorový efekt



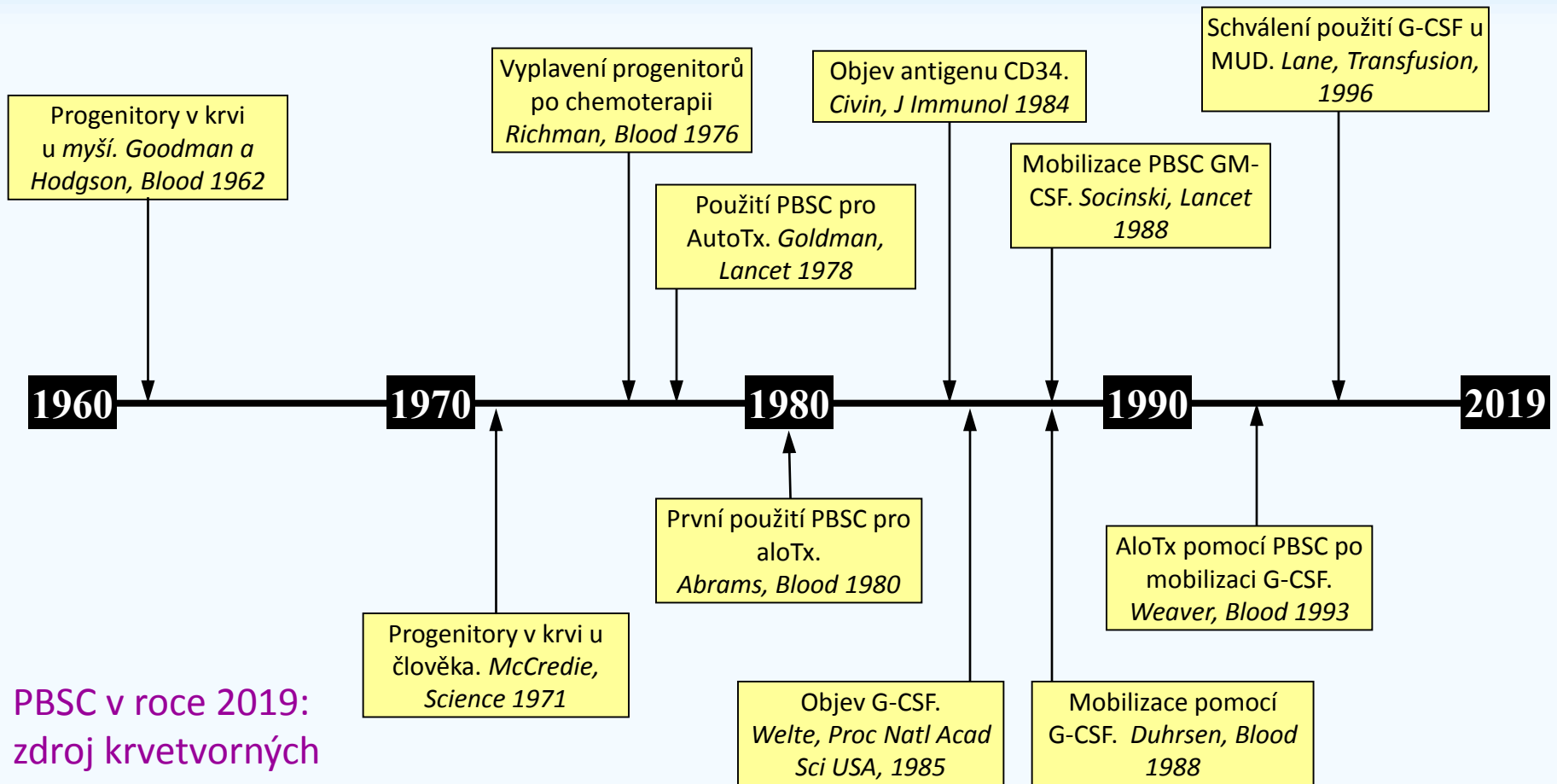
Zdroje krvetvorných buněk – kostní dřeň oblast vpichů a aspirací



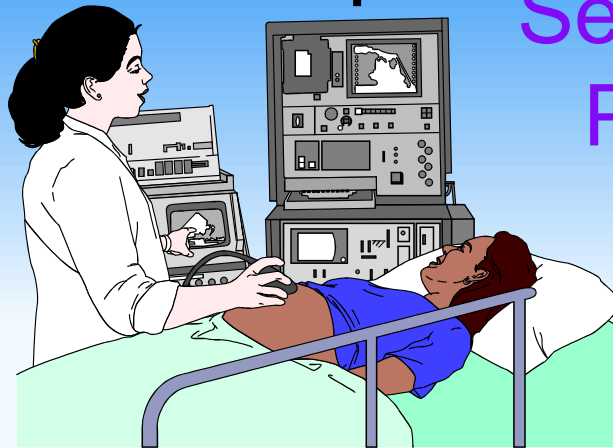




Periferní krvetvorné buňky (PBSC) - vývoj poznatků -



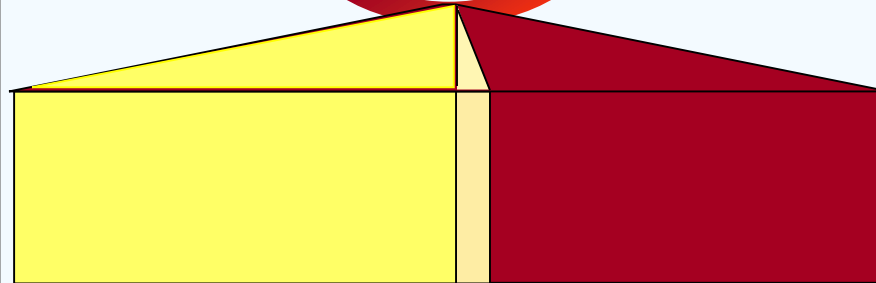
PBSC v roce 2019:
zdroj krvetvorných
buněk u 90 % transplantací



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

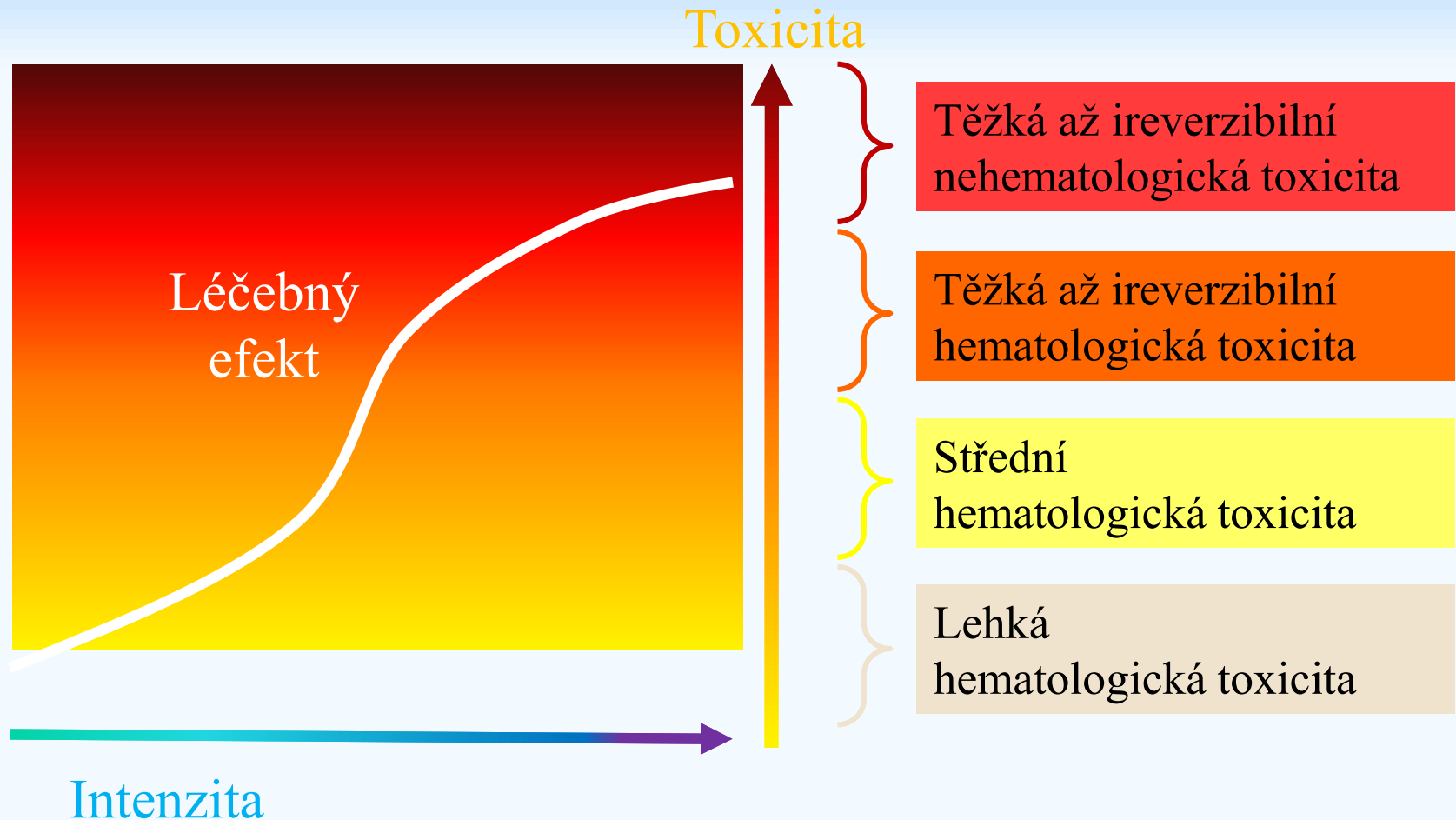
TRM 20-30 %

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

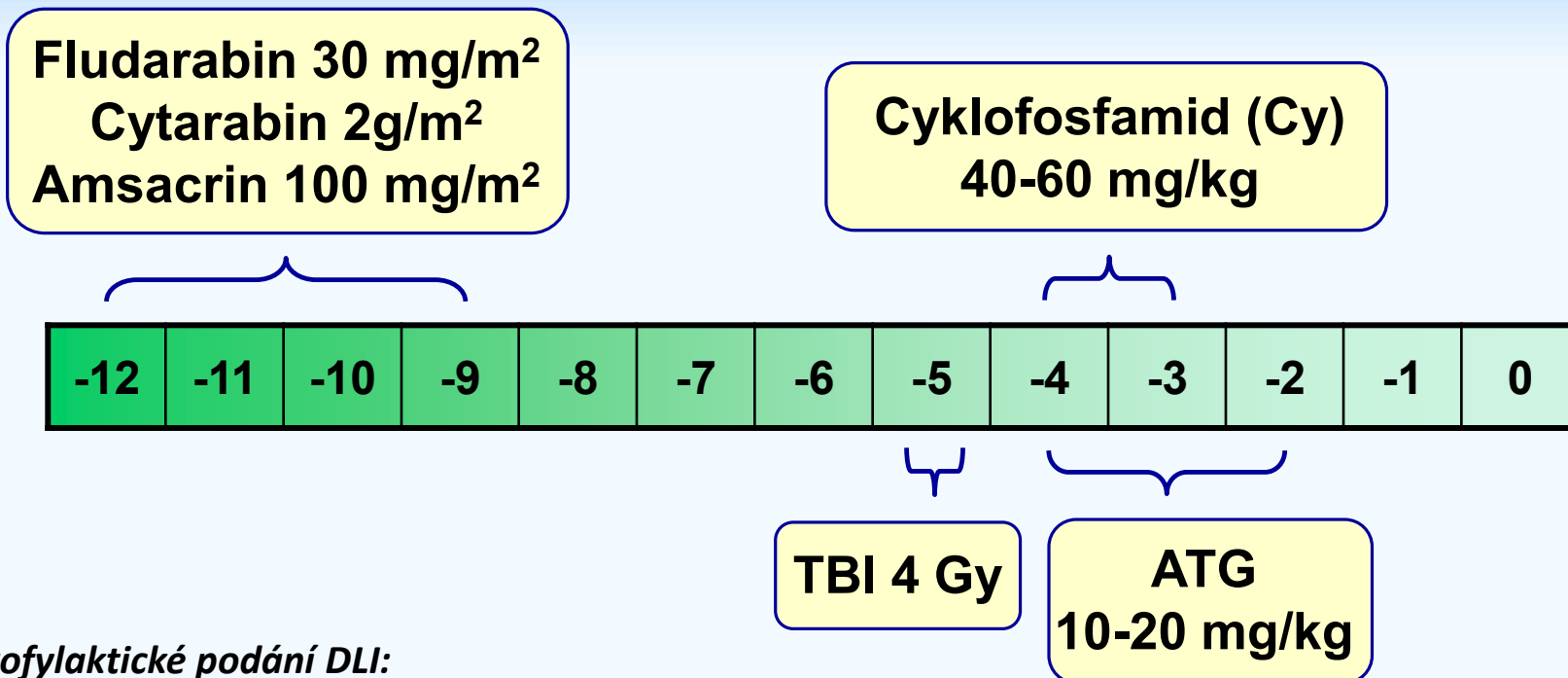
Intenzita a toxicita přípravného režimu



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:

cyklosporin A,
mykofenolát mofetil,
antithymocytární globulin

Komplikace alo-HSCT: GvHD

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

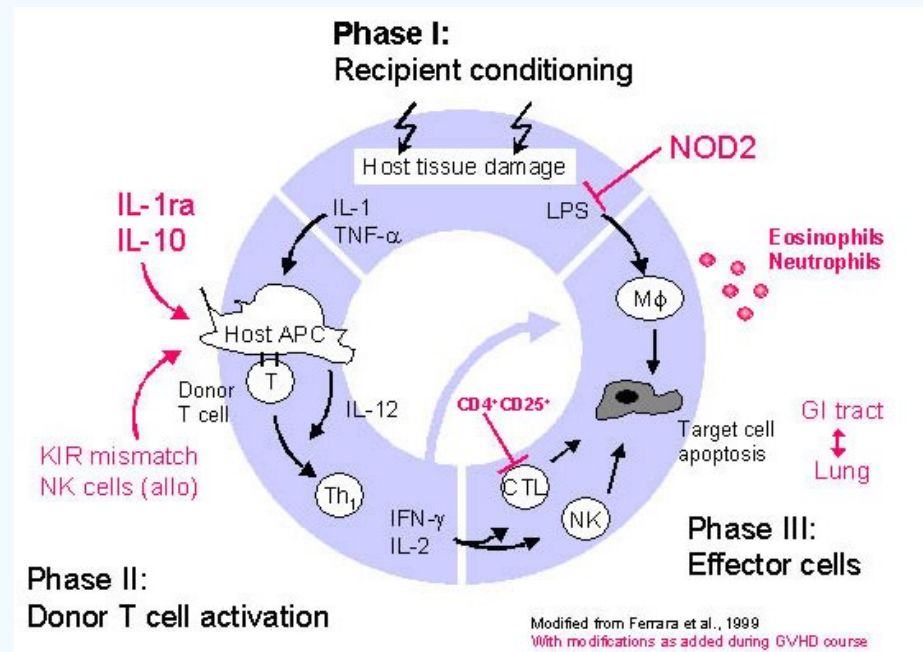
- ✓ jedna z hlavních komplikací alogenní transplantace krvetvorných buněk
- ✓ hlavní roli v etiopatogenezi rozvoje GvHD hraje kompatibilita mezi dárce a příjemcem
- ✓ antigeny příjemce jsou rozpoznány T lymfocyty dárce obsaženými v transplantátu
- ✓ podobně jako u těžké infekce, dochází k proliferaci 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 akutní GvHD -možnosti

- ✓ **Standardní kombinace** cyklosporinu A (CsA) a methotrexatu (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: kompletní či parciální remise (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 (cGvHD)

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

Rizikové faktory rozvoje chronické GvHD

- ✓ 1-2 neshody v I. a II. třídě HLA systému
- ✓ Předchozí akutní GvHD 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 imunosupresivní terapie.

Proč se snažit dále zlepšit výsledky transplantací krvetvorných buněk?

Úspěch versus neúspěch

- ✚ **Hledisko ekonomické** – náklady na autologní HCT v řádu 10^5 Kč, náklady na alogenní HCT 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 (HCT)

- ▣ 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 HCT v celkem 656 centrech v 47 zemích.

Celkem provedeno **40 829 HCT** u 36 469 pacientů za rok, z toho bylo

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

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

Indikace transplantací krvetvorných buněk

✓ 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

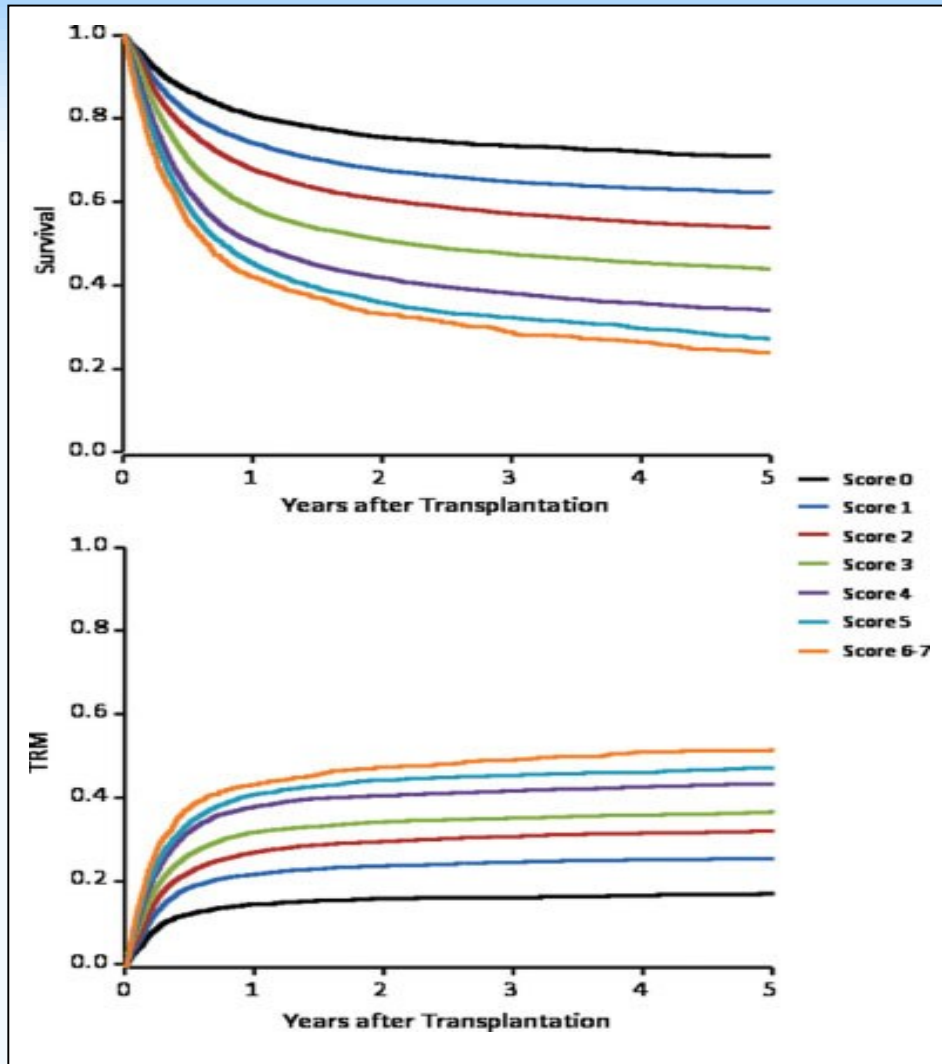
Indikace k transplantacím

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)***

HCT - komplikace

1. Provedení HCT zatíženo řadou **možných závažných komplikací**, proto tyto výkony spadají do kompetence specializovaných hematooonkologických center (v ČR je jich 10)
2. Indikační rozhodnutí pro provedení HCT- **nutno zohlednit celou řadu faktorů** – celkový klinický stav, přítomnost přidružených onemocnění, věk, dostupnost dárce, stav základní nemoci, prognostické faktory a další
3. Alogenní HCT - 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

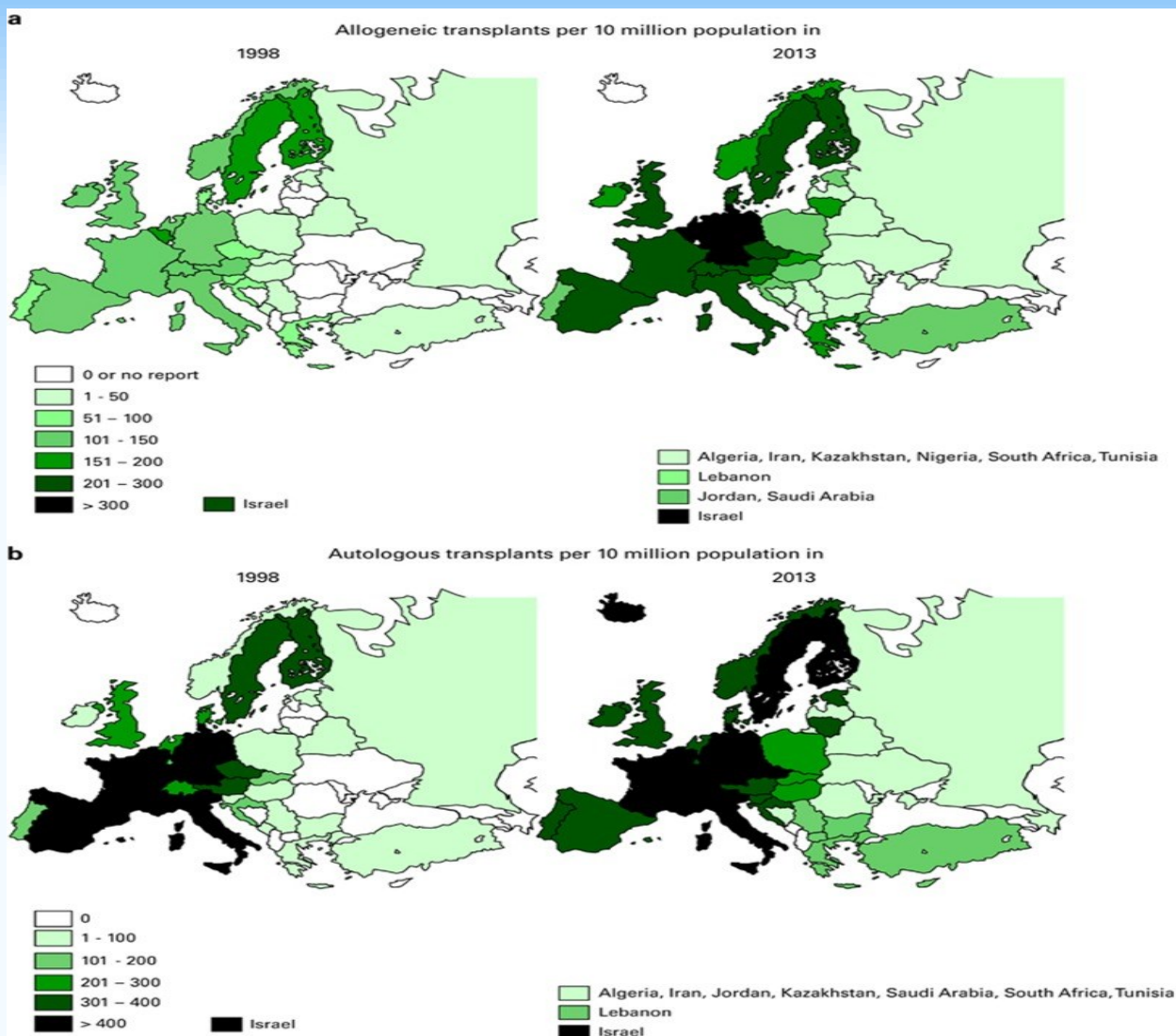
EBMT transplantační rizikové skóre



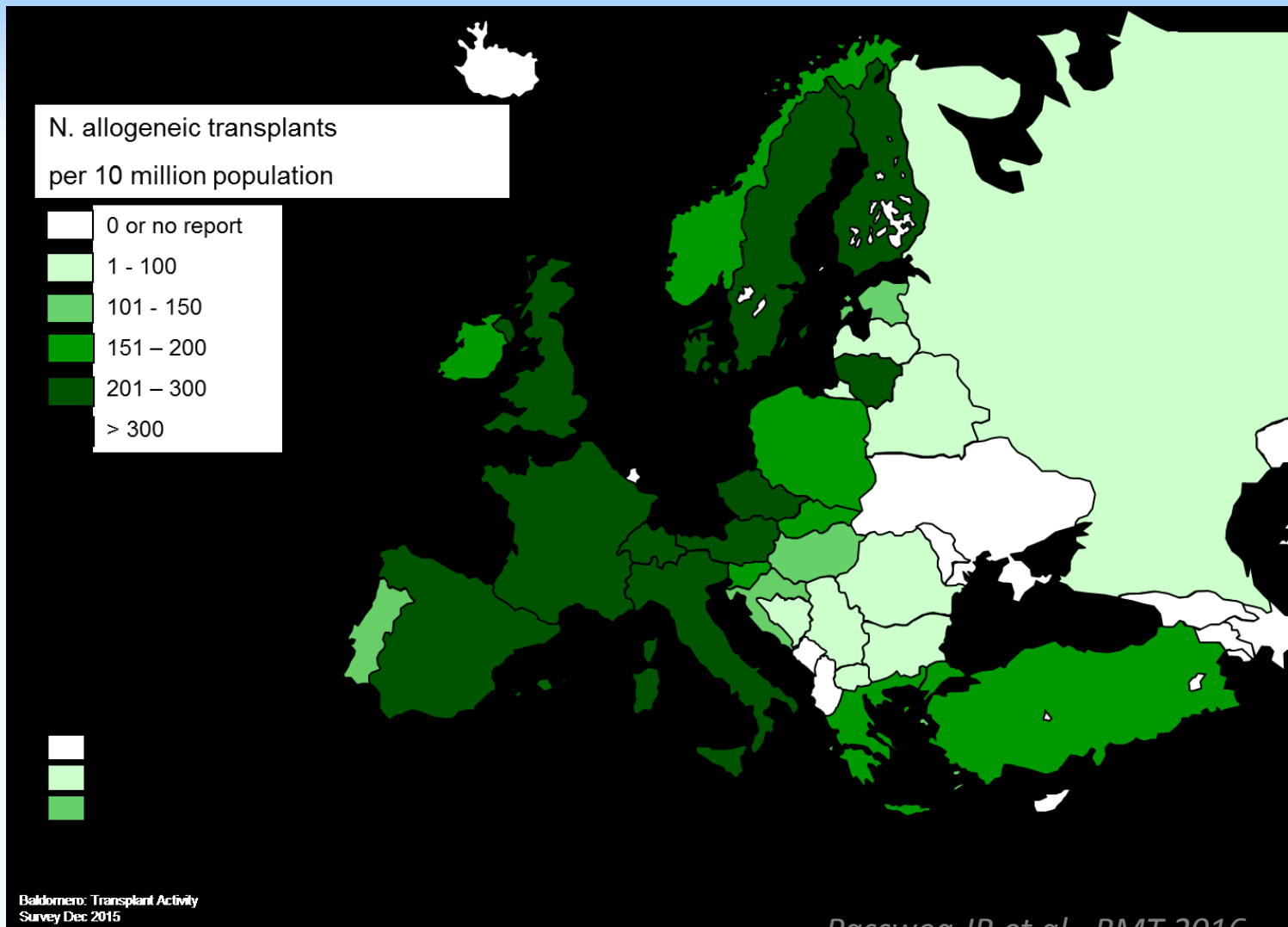
Přežití a TRM u 56605 pacientů s různými hematologickými malignitami po alogenní HCT je signifikantně ovlivněno tzv. rizikovým skóre (*řada faktorů - věk, stav nemoci, typ dárce a další*).

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

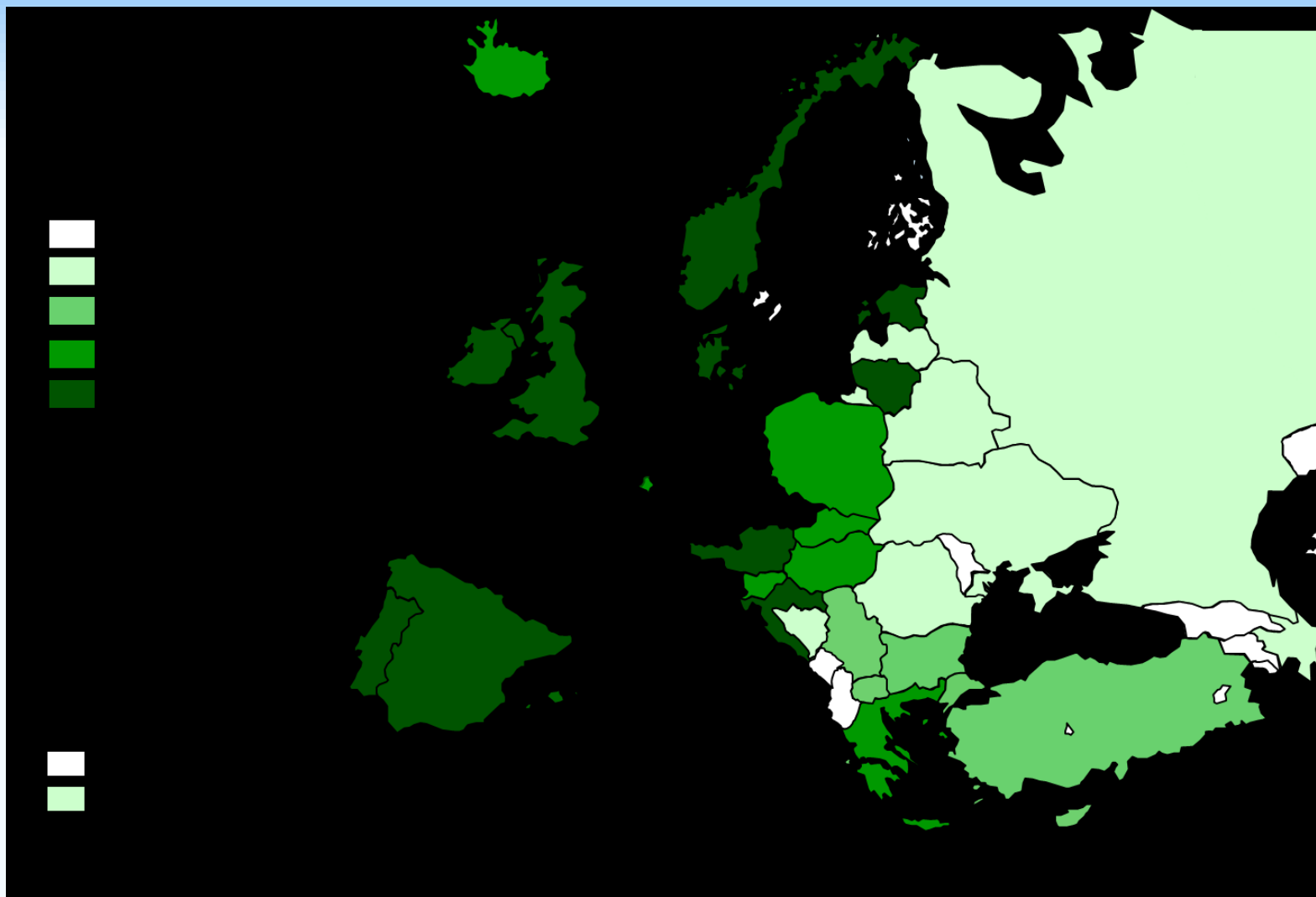
Narůstající počty autologních a alogenních HCT na 10 milionů obyvatel v Evropě : vývoj v čase - srovnání let 1998 a 2013



Alogenní HCT – roční počty výkonů v Evropě



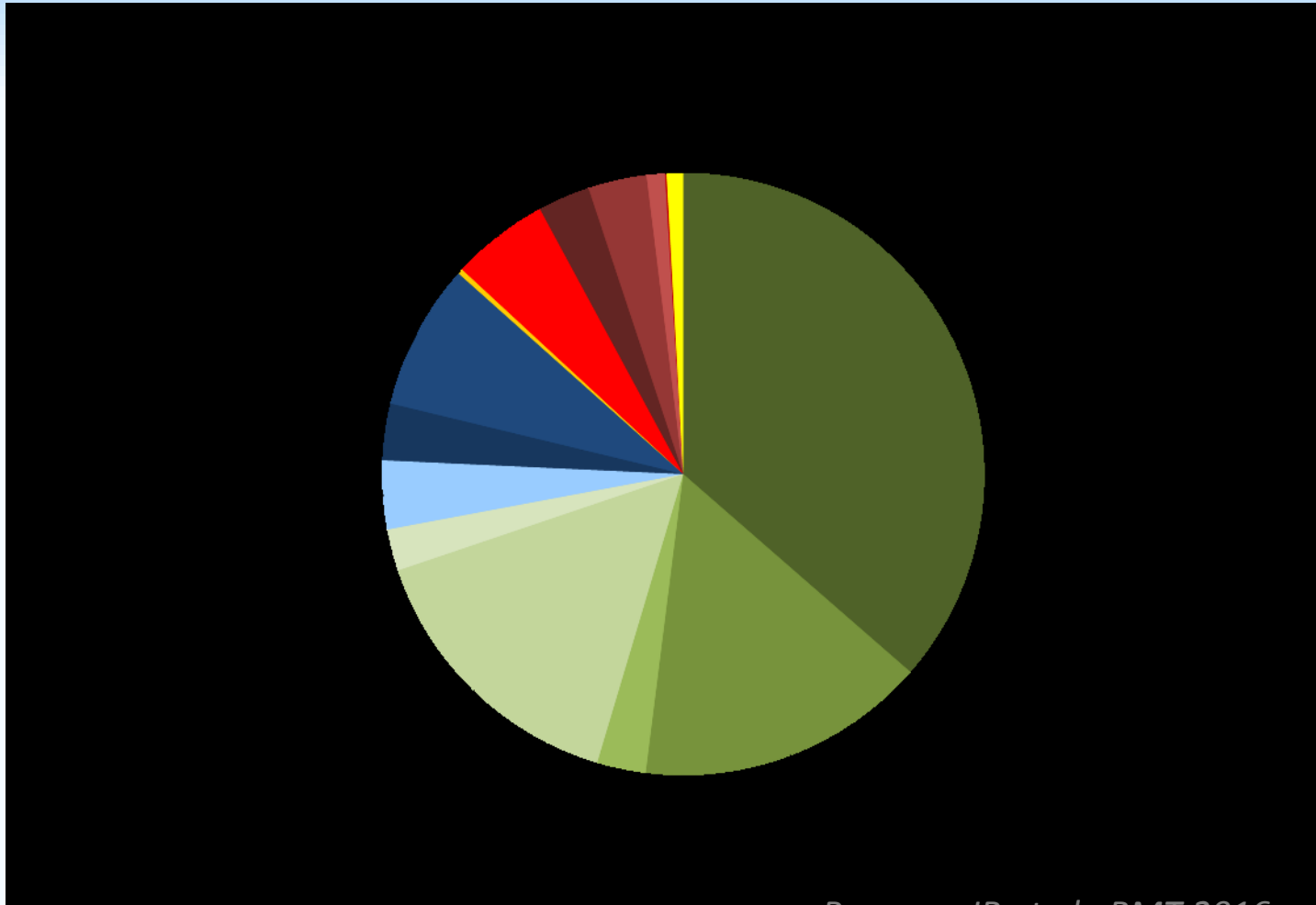
Autologní HCT – roční počty výkonů v Evropě



Hlavní indikace a roční počty transplantací krevetvorných buněk v Evropě

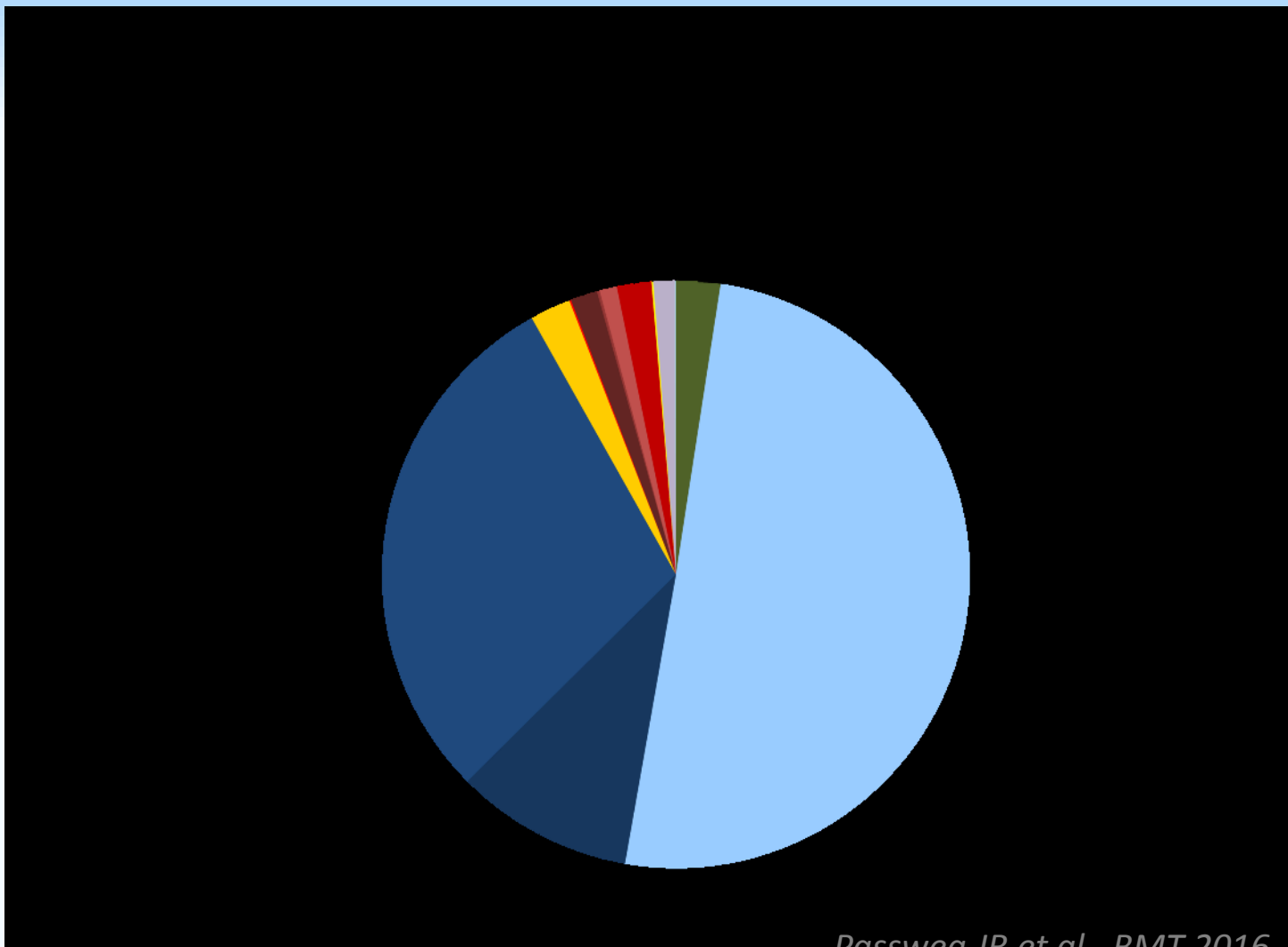
Indication	Allogeneic 1 st HCT	Autologous 1 st HCT	Total
Leukemia	11348	505	11853
Lymphoma	1712	8089	9801
Plasma Cell disorder	580	10421	11001
Solid tumor	44	1414	1458
Non-malignant disorders	1942	261	2203
<i>Bone marrow failure</i>	833	4	837
Other	139	14	153
Total 1st Transplants	15765	20704	36469

Aktuální indikace k alogenní HCT v Evropě: typy diagnóz



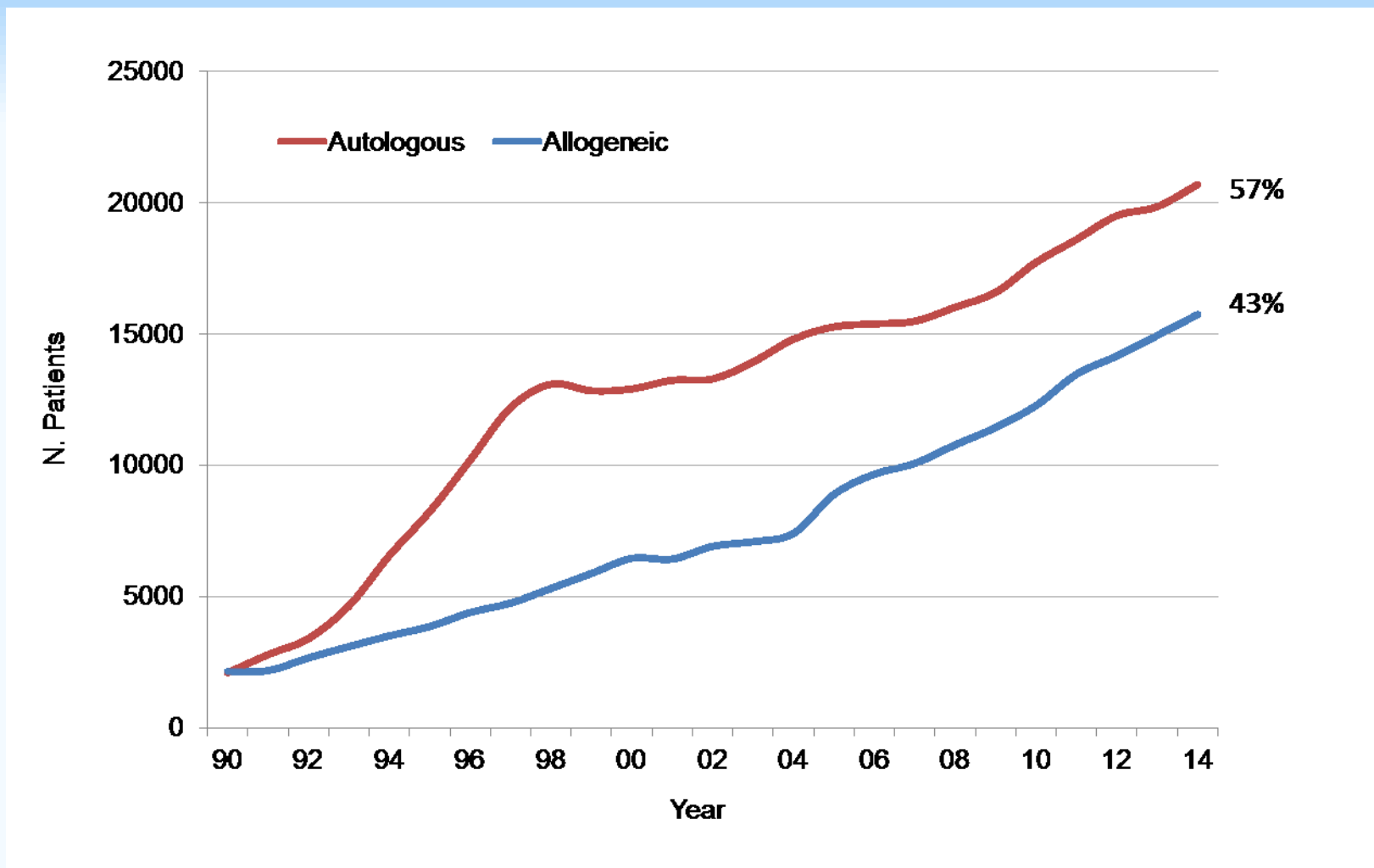
Passweg JR et al., BMT 2016

Aktuální indikace k autologní HCT v Evropě: typy diagnóz

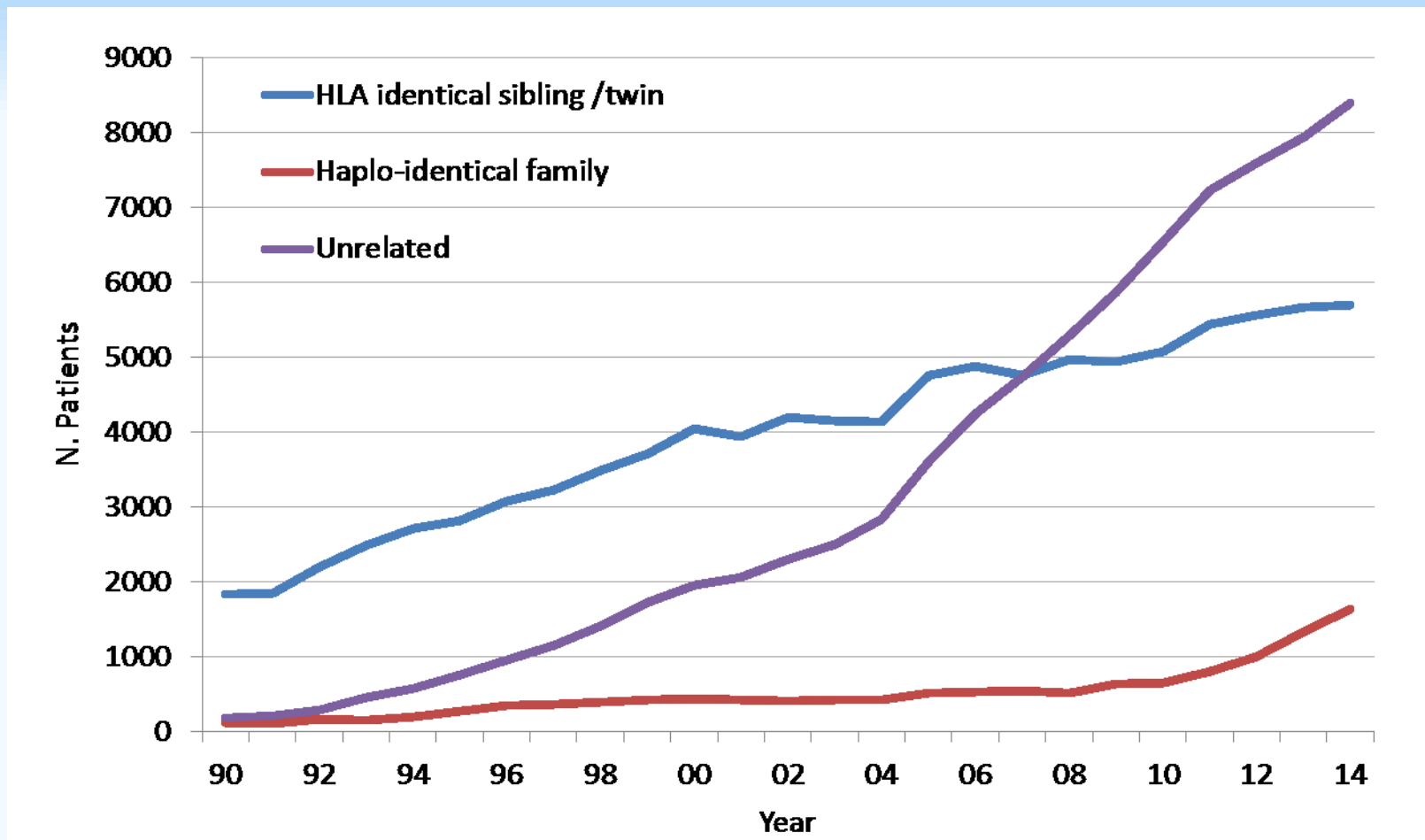


Passweg JR et al., BMT 2016

Vývoj počtu transplantací krvetvorných buněk v Evropě v období 1990 - 2014:

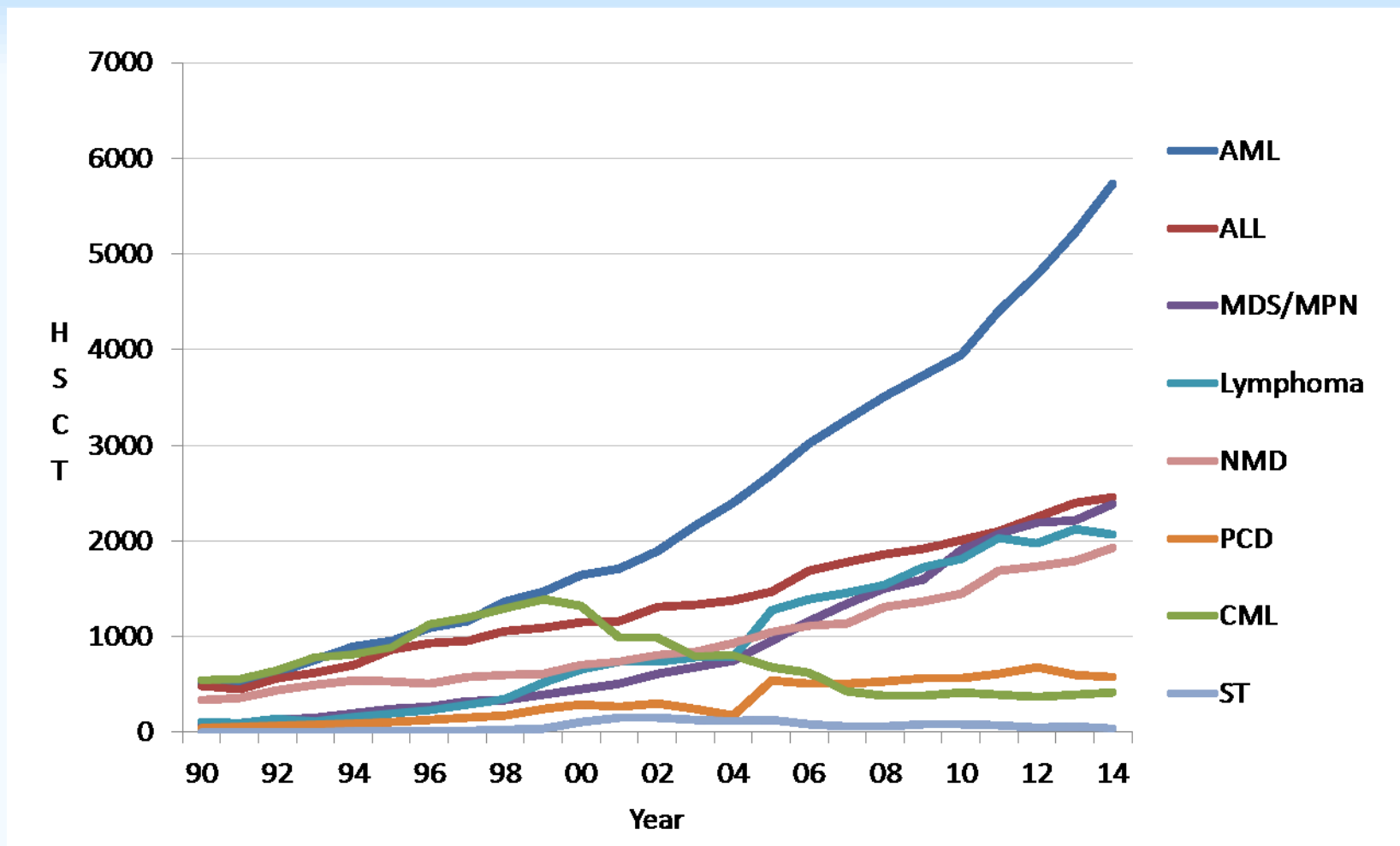


Typy dárců u alogenních HCT a vývoj v Evropě v období 1990 - 2014:

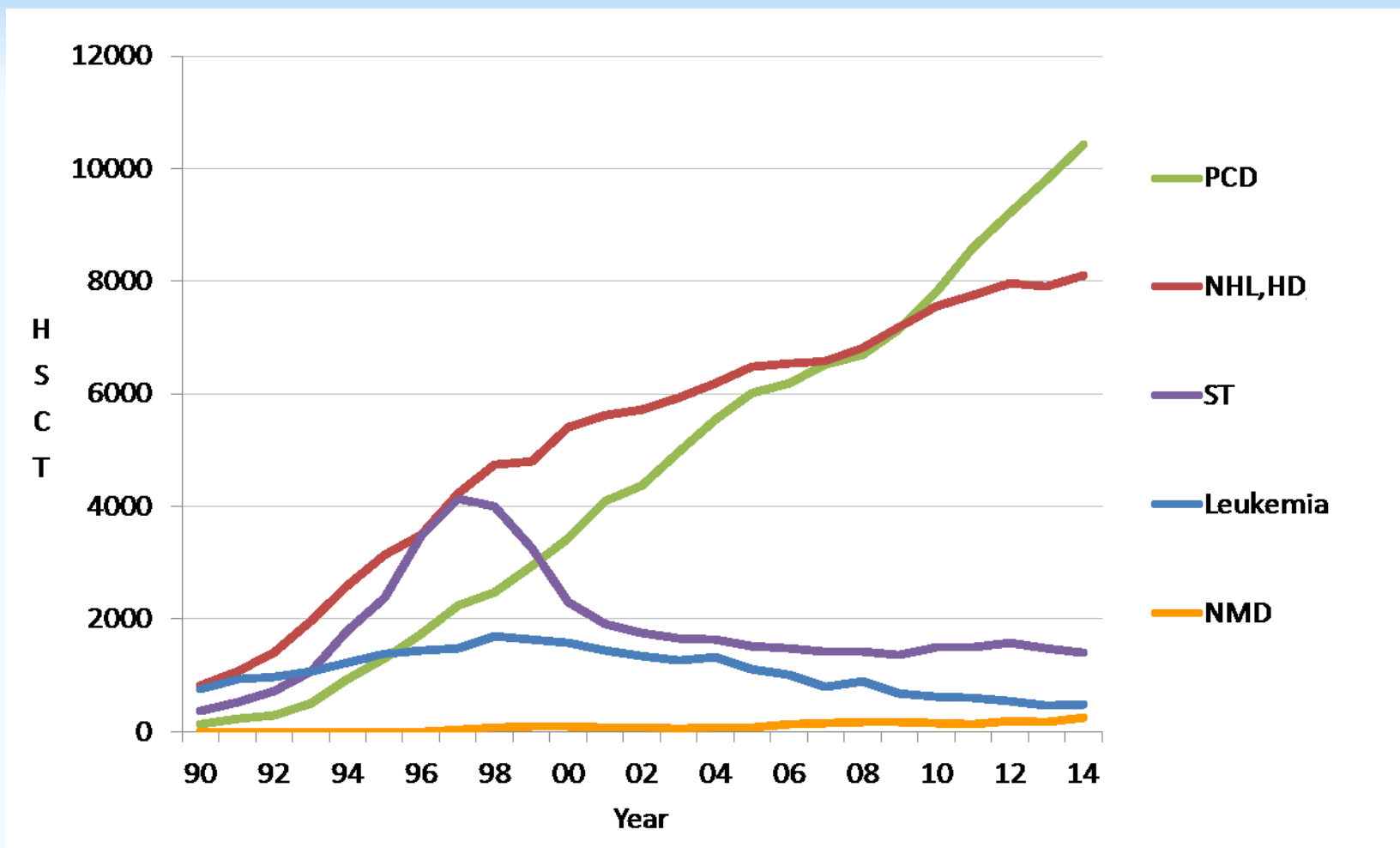


Passweg JR et al., BMT 2016

Alogenní HCT a vývoj transplantačních aktivit u jednotlivých diagnóz v Evropě: období 1990 - 2014



Autologní HCT a vývoj transplantačních aktivit u jednotlivých diagnóz v Evropě: období 1990 - 2014



Hlavní indikace HCT v Evropě v roce 2016

- ✓ **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.

HCT - trendy v Evropě v roce 2016

- ✓ Stále narůstající počty auto i alo 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, 2306 v roce 2016)
- ✓ 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

- ✓ Transplantace krvetvorných buněk jsou prováděny s narůstající frekvencí, roční počty transplantací v Evropě se pohybují kolem 40 000 výkonů.
- ✓ Problémem zůstává relativně vysoká mortalita spojená s provedením alogenní HCT (**TRM 15–20 %**); **podání vysokodávkované chemoterapie je pro pacienty toxické a zatěžující, rekonvalescence po provedení alo-HCT je dlouhá.**
- ✓ **Vývoj nových cílených léků** v hematologii stále akceleruje, jejich toxicita je obvykle akceptovatelná (např. monoklonální protilátky, specifické inhibitory a další).
- ✓ U některých diagnóz cílená biologická léčba nahradila HCT (CML), jiné léky mohou sloužit jako “most“ k provedení HCT (MDS, MPN).

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, Štěrba J.⁹, Hájek R.¹⁰, Büchler T.¹¹, Kuříková M.¹³, Mayer J.¹, Starý J.², Karas M.³, Vítek 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

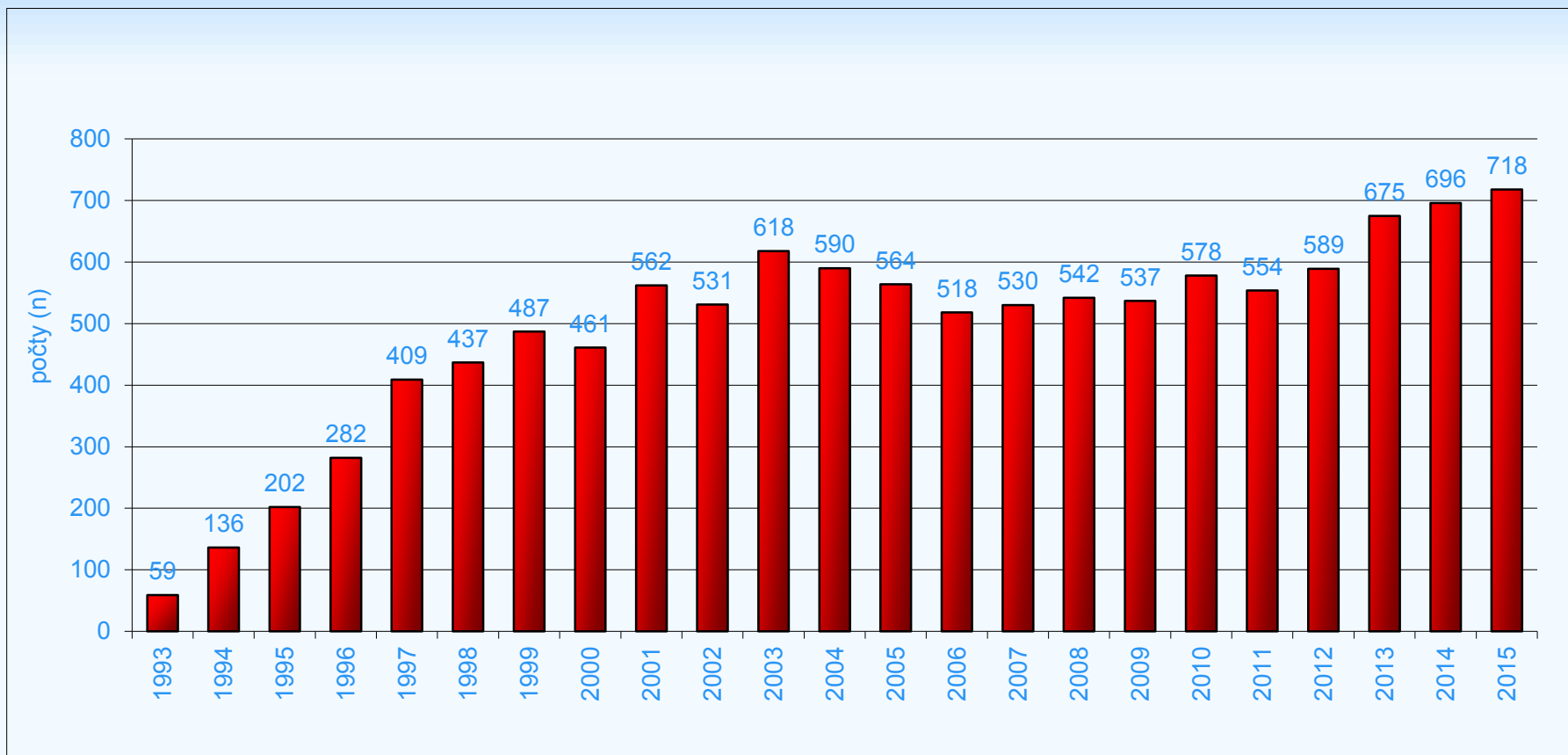
¹⁰Hematoonkologická klinika FN Ostrava

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

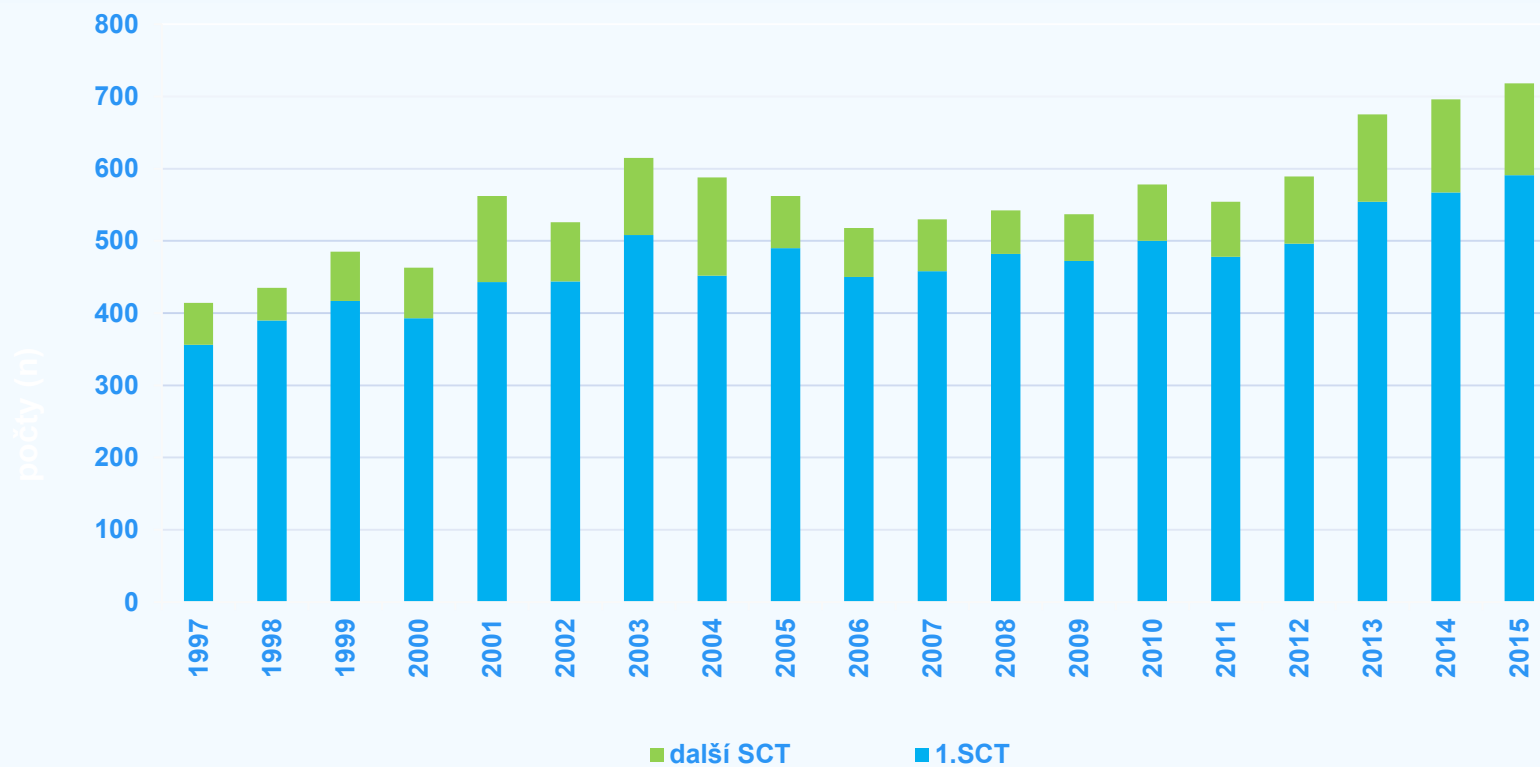
¹²Český národní registr dárců dřeně Plzeň

¹³Český registr dárců krvetvorných buněk Praha

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



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

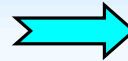


Mnohočetný myelom

- ✚ představuje 1 % všech nádorových onemocnění, 10 % všech hematologických malignit
- ✚ Medián věku při stanovení diagnózy 65-70 let; méně než 2 % pacientů ve věku do 40 let
- ✚ Jedná se o **nevyléčitelné nádorové onemocnění**
- ✚ **Medián přežití** při standardní léčbě 3-4 roky od stanovení diagnózy, při transplantační léčbě 5-7 let
- ✚ MM je dosud (rok 2019) hlavní indikací pro autologní transplantace (přes 50 % všech autologních transplantací krvetvorných buněk).

Klinické projevy MM

Cytokiny
indukující osteolýzu

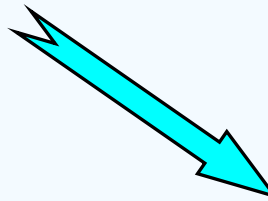


- Osteolytická ložiska
- Difúzní osteoporóza (nebo jejich kombinace)



Kostní bolesti

Monoklonální globulin:
kompletní molekula
volné lehké řetězce



- Nefropatie
- Neuropatie
- Koagulopatie, poruchy agregace trombocytů

Cytopenie

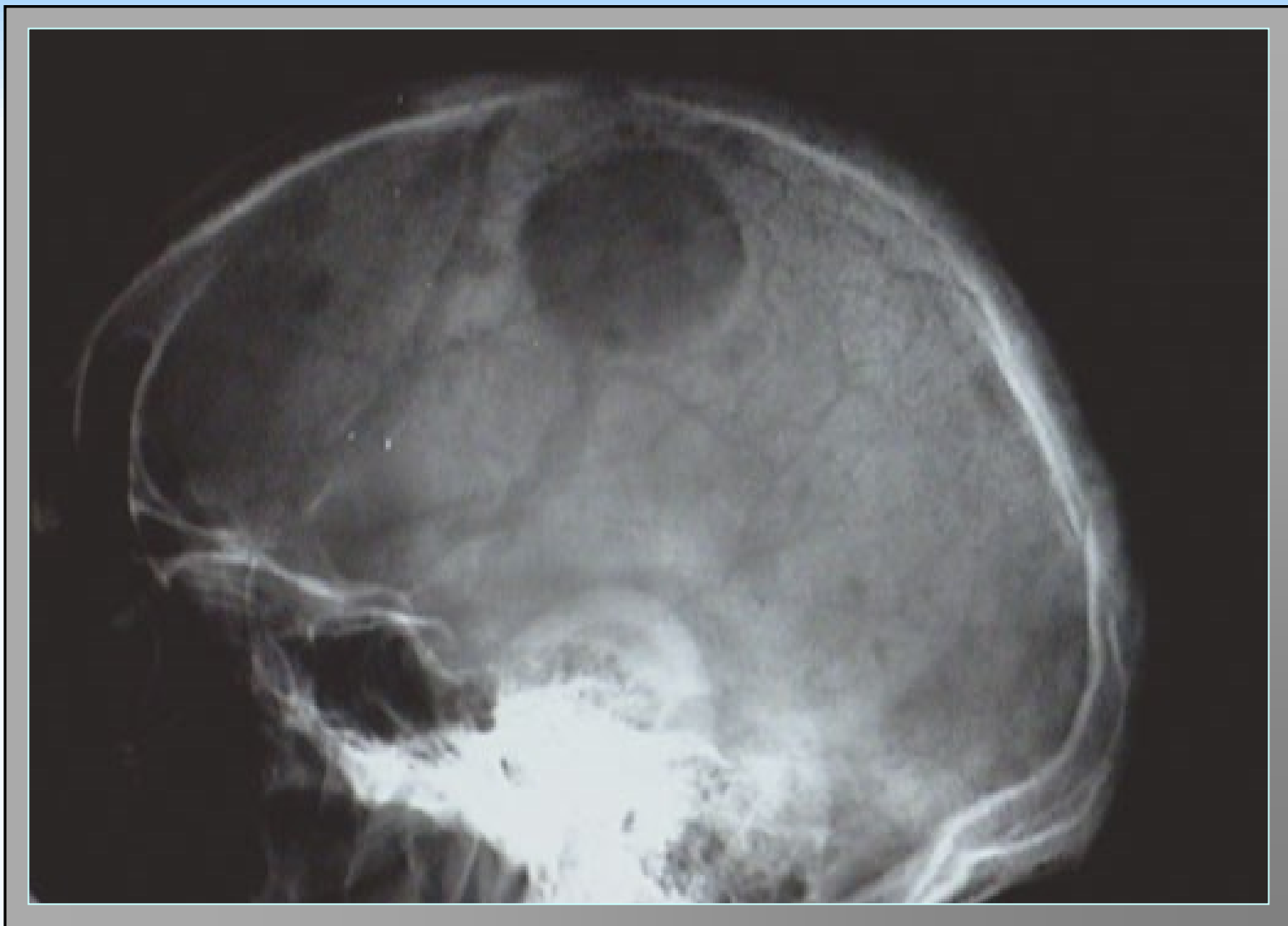
Defekt funkčních B
a později i T lymfocytů,
časté infekce

Diagnostická kritéria mnohočetného myelomu dle IMWG (2014)

- Počet klonálních plazmatických buněk ve dřeni nad 10 % a/nebo biopsií potvrzené ložisko extramedulárního plazmocyтому
- Přítomnost monoklonálního Ig v krvi a/nebo v moči
- Přítomnost nejméně jedné dysfunkce nebo poškození orgánu způsobené myelomem:
 - C – calcium nad 2,8 mmol/l
 - R – renální insuficience, kreatinin nad 177 umol/l
 - A – anémie (Hb pod 100 g/l)
 - B – osteolytická kostní ložiska či jiné kostní léze na rtg skeletu, CT nebo PET/CT, MRI

Další: více než 60 % klonálních plazmocyტů ve dřeni; patologický FLC poměr – nad 100; 2 a více fokálních lézí skeletu větších než 5 mm dle MRI

Myelomová ložiska při rtg vyšetření lebky



FDG PET: Severe Focal Disease

Torso



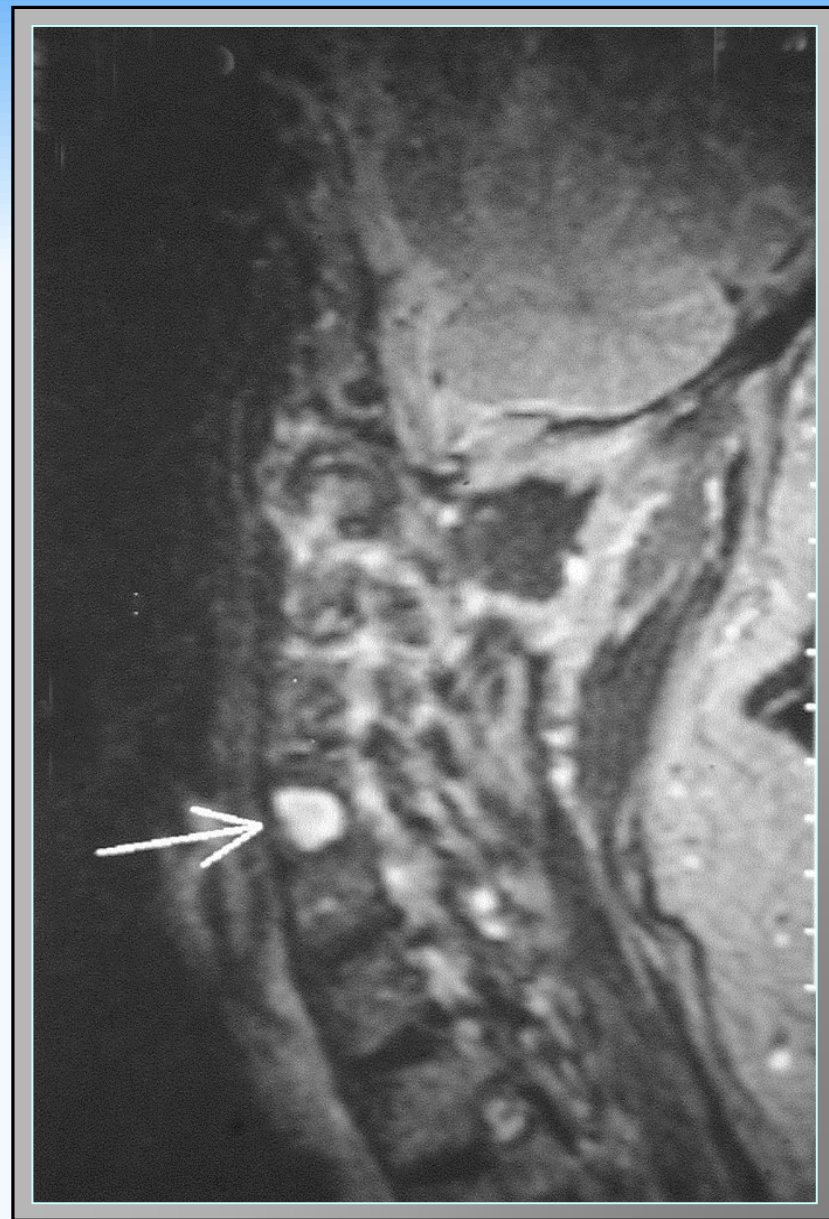
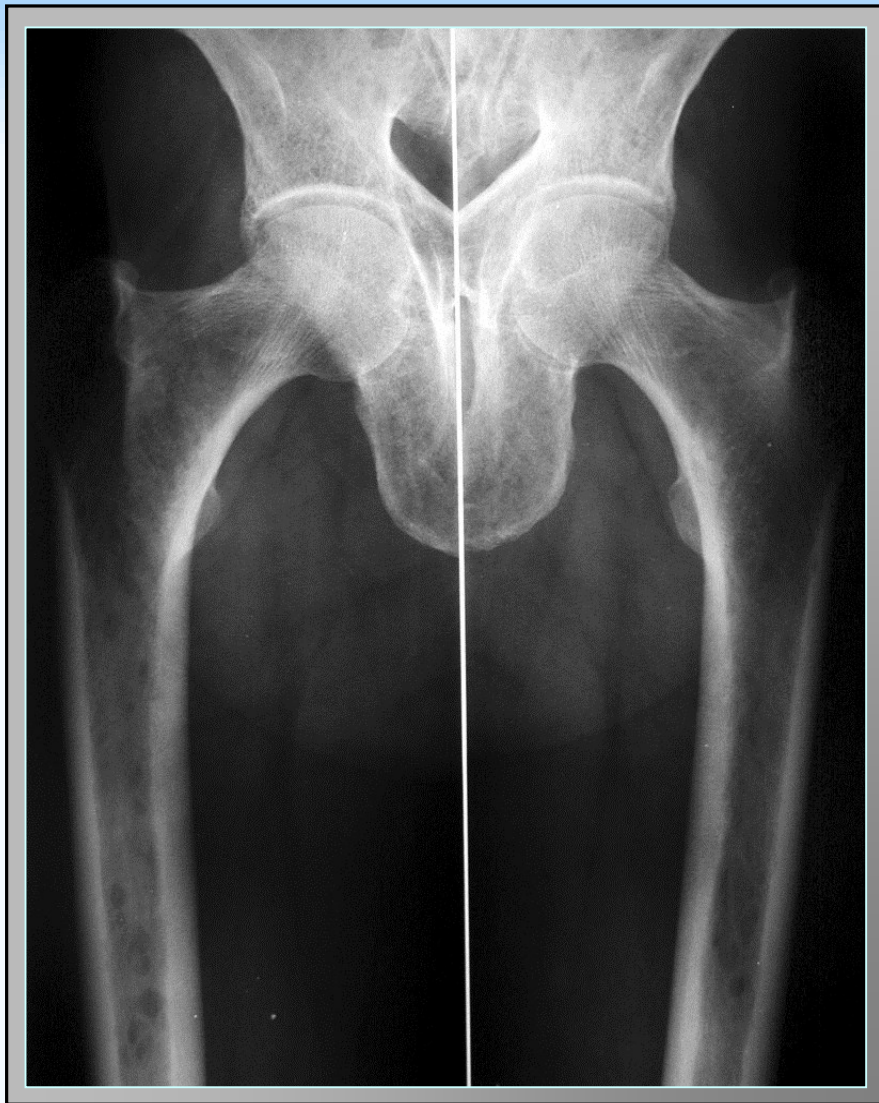
Extremities



Extramedulární myelomové infiltráty kůže a podkoží (ověřeno biopsií)



Myelomová ložiska na rtg femurů a MRI páteře



Autologní transplantace u MM – kazuistika 1

Žena, 62 let

- ✓ **Původně dg. carcinoma ovarii** pT2a pN0 M0, st.p.HYE+bilat. AE v 10/2014, adjuvantní chemo, remise on.
- ✓ **Dle PET/CT z 9/2015: osteolytická ložiska** v os sacrum 20 mm a v těle L4 - 21x14x19 mm, etiologie nejasné + kostní bolesti
- ✓ V 10/2015 – provedena **bioptická verifikace kostního ložiska z těla L4** (ortopedie FNB), dle histologie **infiltrace plazmocytomem**
- ✓ Po přešetření na IHOK v 11/2015 uzavřeno jako **MM, st.IIA dle DS, ISS1, typ IgG lambda, CRAB pozitivní, zahájena terapie**
- ✓ **Léčba:** 4 cykly režimu s bortezumibem (VTD), poté mobilizace autologních PBSC a následně autologní transplantace PBSC v 6/2016 po přípravném režimu MEL200, hospitalizace 16 dní
- ✓ **Léčebný efekt:** remise on., kontrolní PET/CT vyš. z 1/2019 bez průkazu metabolicky aktivních kostních lézí, k 2/2019 přetrvává remise on.

Alogenní transplantace u ALL – kazuistika 2: ZR, ročník 1991, muž s akutní lymfoblastickou leukémií - I

- ✓ **První symptomy nemoci** – 8/2016: únava, slabost, krvácivé projevy, teploty nad 38 st., známky infekce dýchacích cest; akutní stav – rozvoj obtíží několik dní
- ✓ Původně hospitalizace na interním odd. nem. Třebíč, zjištěna **hyperleukocytóza** $437 \times 10^9/l$ (norm. počet leu je $4-10 \times 10^9/l$) dále **anémie** s Hb 47,9 g/l (norma pro Hb je 135-175g/l), dále **trombocytopenie** $42 \times 10^9/l$ (norma 150-350)
- ✓ V diferenciálním mikroskopickém KO: přítomnost 95 % blastů, norma je 0% blastů
- ✓ Stanovena dg. ALL na základě vyšetření kostní dřeně – zde 95 % blastů, útlak ostatních krvinek
- ✓ **Dg. akutní leukémie: více než 20 % blastů** v periferní krvi nebo v kostní dřeně

Alogenní transplantace u ALL – kazuistika 2: ZR, ročník 1991, muž s akutní lymfoblastickou leukémií - II

- ✓ **Léčba:** opakované podání chemoterapie –kombinace cytostatik a kortikosteroidů: 2 fáze indukce (8-9/2016, konsolidace v 10/2016, efekt: dosaženo kompletní remise nemoci
- ✓ **U pacienta otypováni 3 sourozenci**, 1 sestra HLA shodná (shoda 10/10)
- ✓ **V 1/2017 provedena alogenní transplantace krvetvorných buněk od HLA identické sestry** po přípravném myeloablativním režimu Cy/TBI, den 0 (převod štěpu) byl 31.1.2017
- ✓ **Hospitalizace** k podání přípravného režimu a provedení alogenní transplantace: 24.1.-7.3.2017, následně infekční komplikace, febrilní neutropenie, těžká mukositida GIT
- ✓ **K 2/2019:** pac. žije, v dobrém klinickém stavu, v remisi ALL, již bez imunosupresivní medikace, sledován ambulantně, pokračuje ve studiu na VŠ

Alogenní transplantace u AML – kazuistika 3: PM, ročník 1952, žena s akutní myeloidní leukémií - I

- ✓ **První symptomy nemoci** – 10/1996: únava, slabost, krvácivé projevy, teploty nad 38 st., akutní stav –rozvoj obtíží několik dní
- ✓ Věk pacientky při stanovení dg AML: 44 let
- ✓ **V periferním KO** leukocytóza, anémie, trombocytopenie
- ✓ Stanovena dg. **akutní myeloidní leukémie** na základě vyšetření kostní dřeně
- ✓ Terapie: chemoterapie – indukce, 2 konzolidace, efekt CR, typování 2 sourozenci, zjištěn HLA identický bratr
- ✓ V 4/1997 provedena alogenní HSCT po myeloablativním režimu BuCy, délka hospitalizace po provedení aloTx 2 měsíce

Alogenní transplantace u AML – kazuistika 3: PM, ročník 1952, žena s akutní myeloidní leukémií - II

- ✓ **Komplikace v průběhu prvního roku po aloTx:** oportunní infekce (CMV, BKV hemorhagická cystitida, akutní reakce štěpu proti hostiteli a další)
- ✓ **Stav k 2/2019: 22 let po aloTx,** pac. žije, v remisi nemoci, v dobrém klinickém stavu, dlouhodobě bez imunosuprese a bez specifické medikace z hematologického hlediska
- ✓ Pacientka se vrátila 2 roky po provedení aloTx do svého zaměstnání (pedagog na VŠ), kde pak řadu let pracovala, aktuálně již starobní důchodkyně, pečuje o vnoučata a stále žije aktivním životem (sport, koníčky)

Alogenní transplantace u CLL – kazuistika 4: RK, ročník 1968, žena s chronickou lymfatickou leukémií – vysoké riziko

- ✓ **Diagnóza CLL:** 6/2000, stádium IA dle Raie, postupně progrese do stádia IIB in 11/2012, přítomnost p53 mutace od 6/2016
- ✓ **Léčba před alo-HCT: 4 linie:** 4x FCR, alemtuzumab, bendamustin+R, ibrutinib
- ✓ **Stav nemoci v době transplantace:** stabilní onemocnění
- ✓ **Věk v době transplantace:** 48
- ✓ **Přípravný režim:** FC-RIC protokol, **den 0:** 31.8.2016
- ✓ **Dárce:** nepříbuzný dárce s 1 neshodou (9/10)
- ✓ **Monitorování po alo-HCT:** vyšetření krevního obrazu a biochemické vyšetření, vyšetření hladin cyklosporinu A, chimerismu, PCR vyšetření oportunních virů – CMV,EBV; vyšetření stavu základního onemocnění – vyšetření kostní dřeně, PET/CT vyš., vyšetření minimální zbytkové nemoci (PCR, flow)

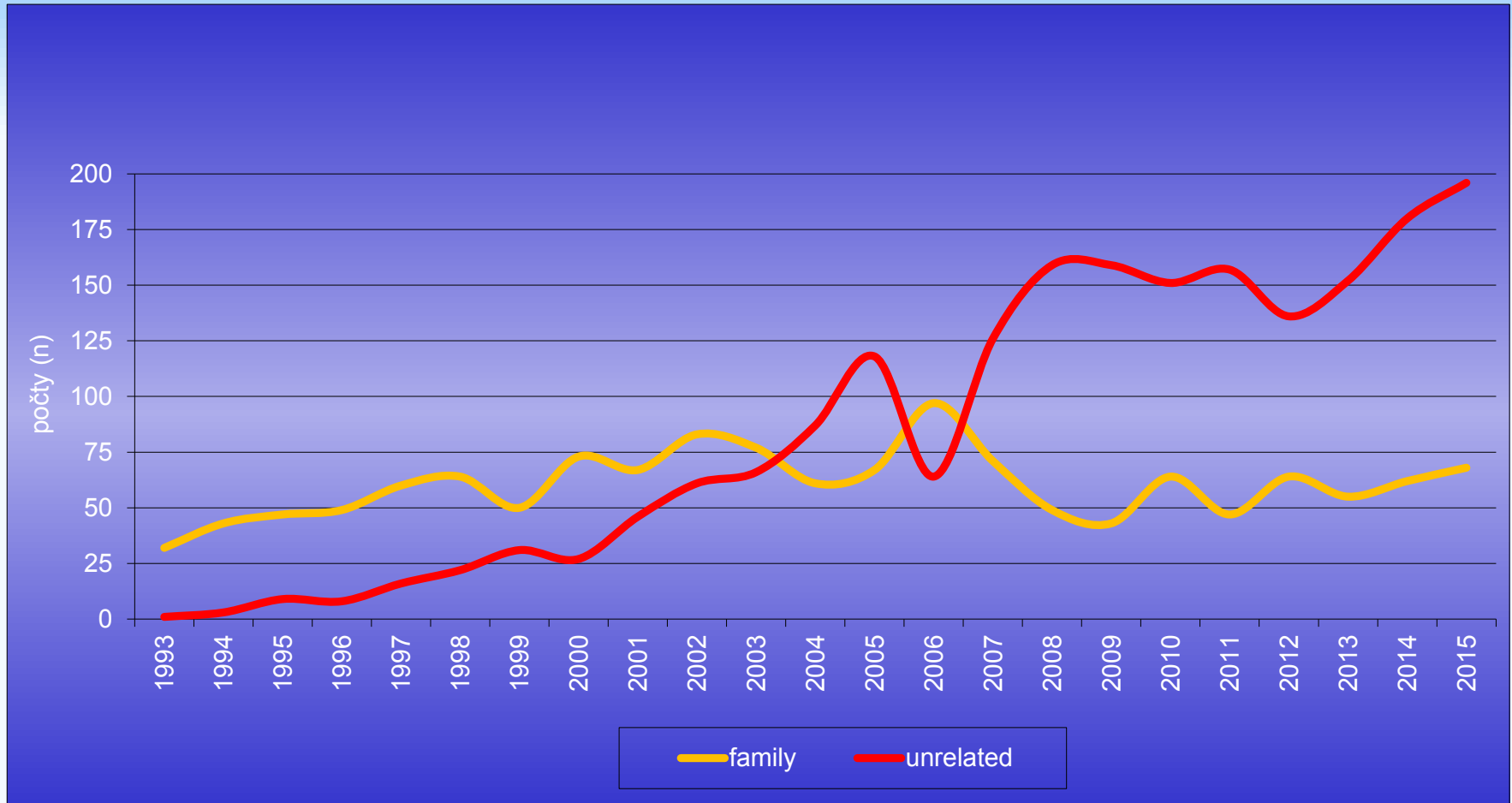
Alogenní transplantace u CLL – kazuistika 4: RK, ročník 1968, žena s chronickou lymfatickou leukémií – vysoké riziko

- ✓ **Komplikace po alo-HCT:** febrilní neutropenie, infekce
- ✓ **Léčebná odpověď:** kompletní hematologická remise
- ✓ Negativita zbytkové nemoci (MRD) z periferní krve i z kostní dřeně, dosažení stabilního kompletního chimerismu
- ✓ **Follow-up od provedení alo-HCT do února 2019:** 32 měsíců, pacientka žije v remisi nemoci, bez specifické terapie z hematoonkologického hlediska, ve velmi dobrém klinickém stavu, pracující (pac. se vrátila do svého zaměstnání již po 9 měsících po provedení alo-HCT).

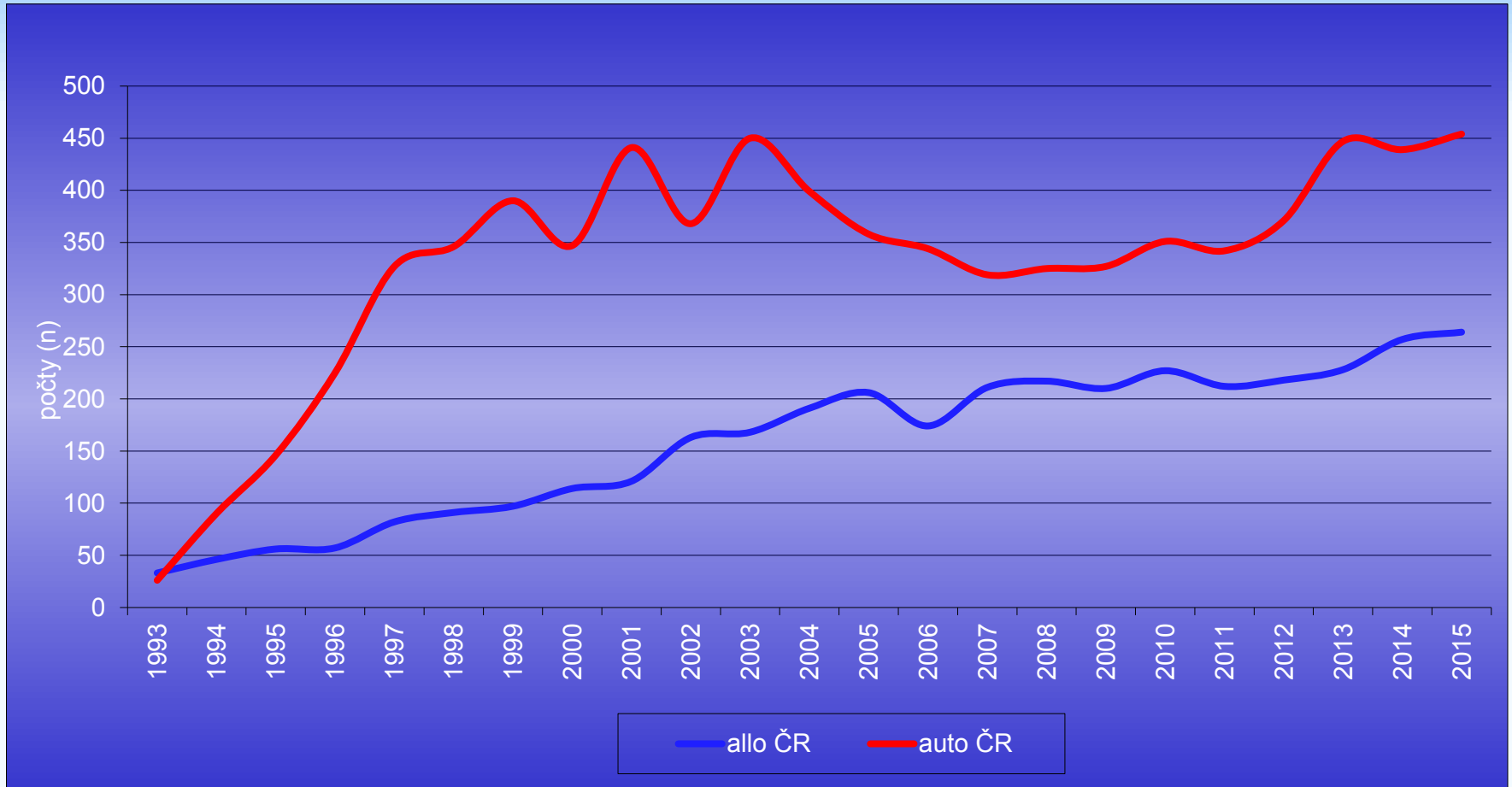
Transplantační aktivity v ČR v roce 2015 - HCT

- ✓ 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

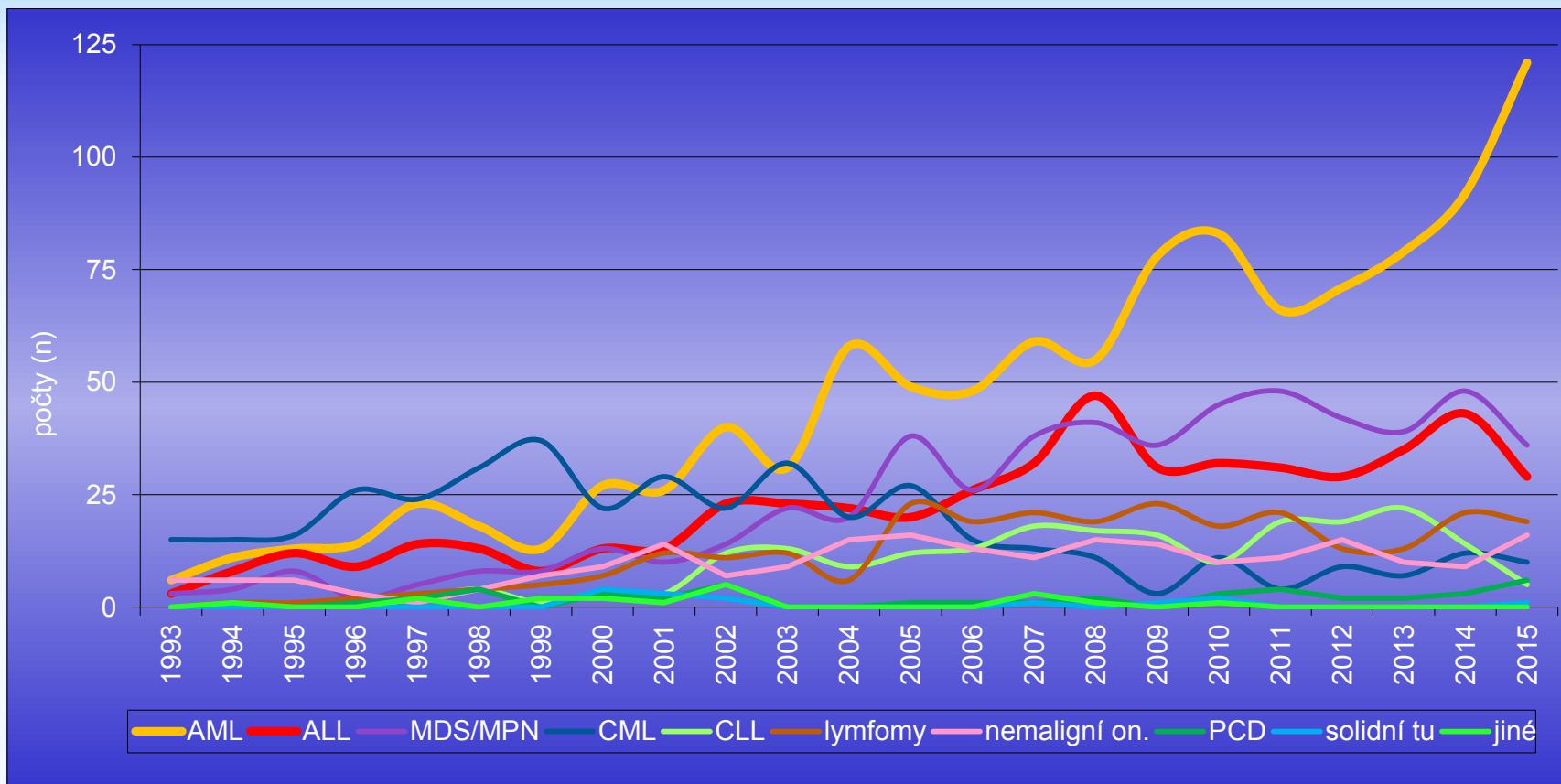
Příbuzenské a nepříbuzenské štěpy u 1. alogenní HCT v ČR



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

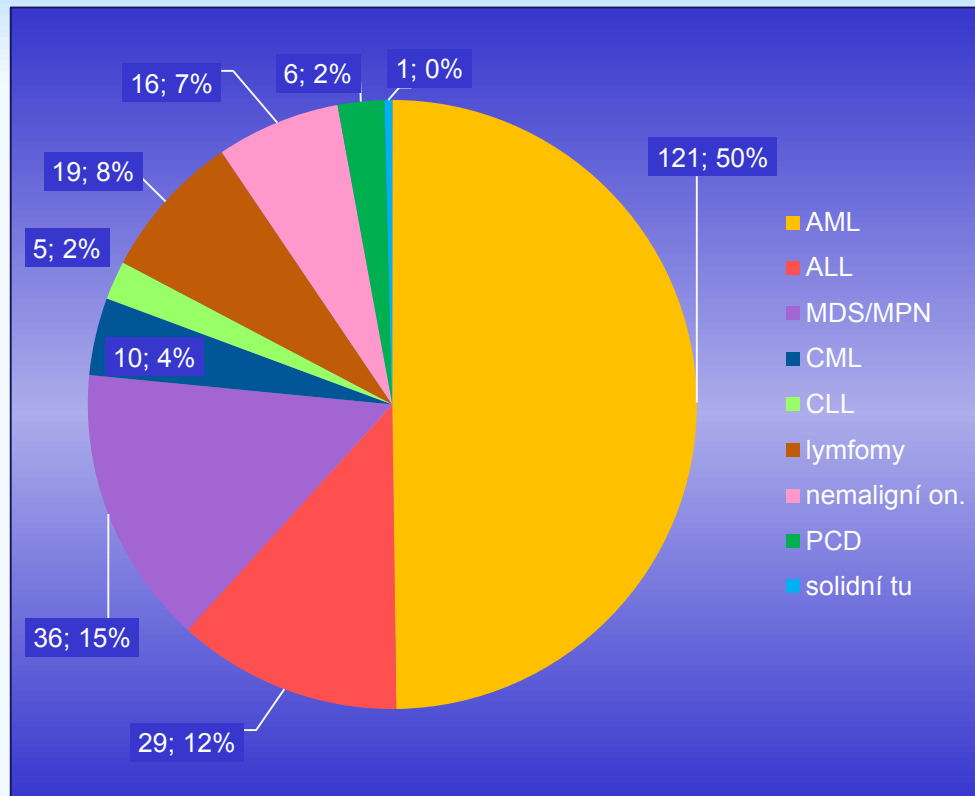


Alogenní HCT v ČR - přehled diagnóz a vývoj v čase (1993 - 2015)

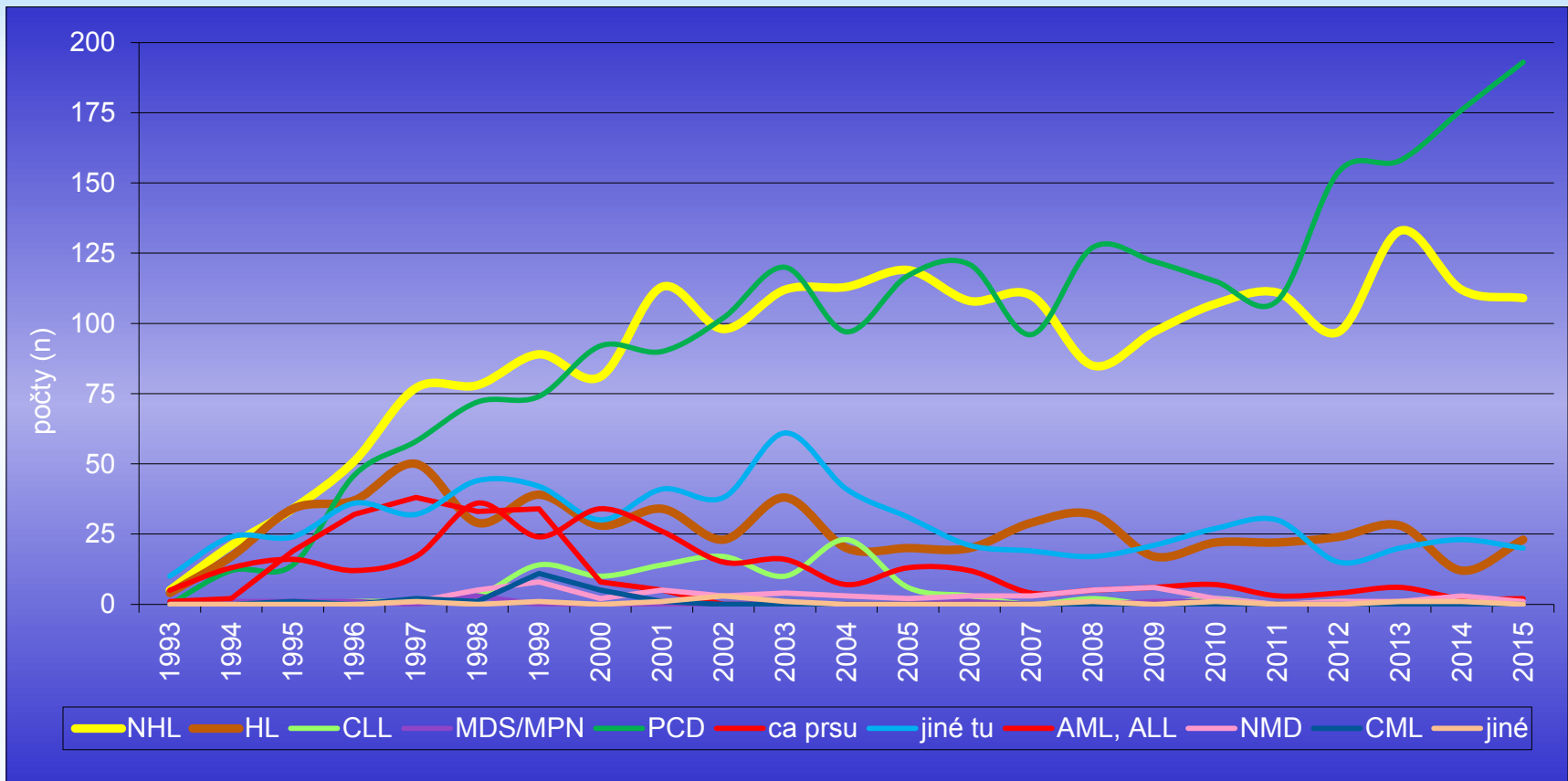


Alogenní HCT v ČR v roce 2015

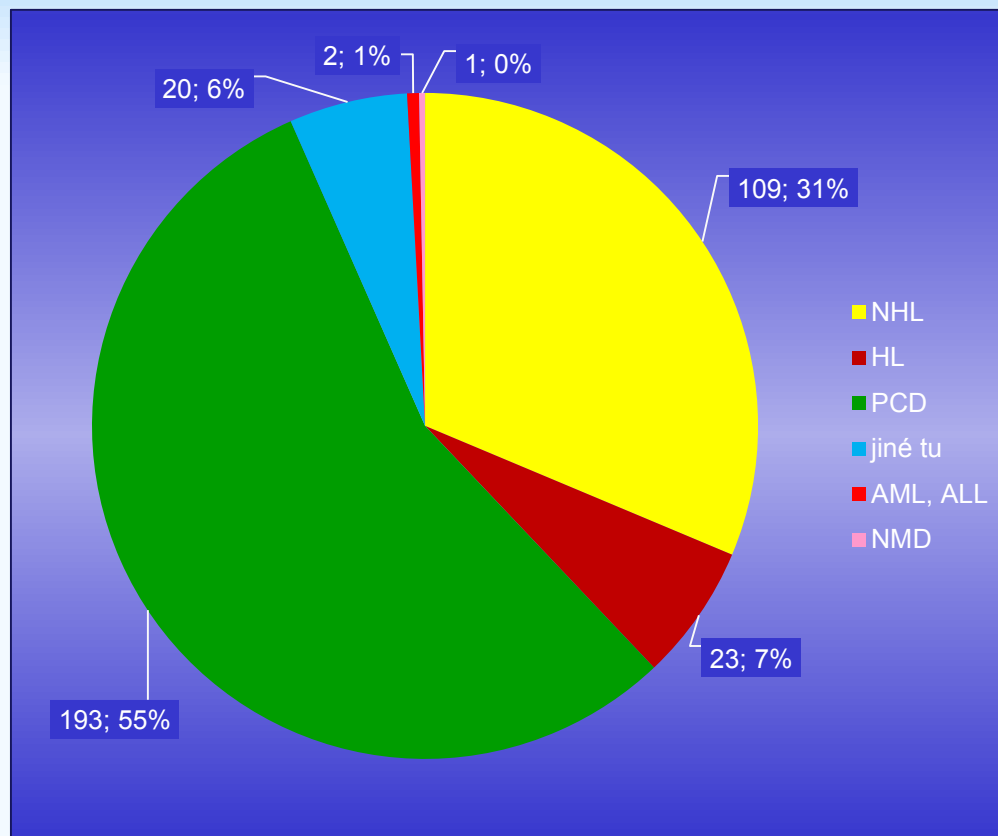
– zastoupení diagnóz



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



Autologní HCT v ČR v roce 2015 – zastoupení diagnóz



HCT na Interní hematologické a onkologické klinice (IHOK) FN Brno – souhrn transplantačních aktivit

- První autologní HCT na IHOK provedena v roce 1993, první alogenní HCT v roce 1996
- 25 let transplantačního programu IHOK v roce 2018
- **Celkem 2418 transplantací krevetvorných buněk provedeno v období 1993- 10/2018**
- Celkový počet všech autologních transplantací: 1795
- Celkový počet všech alogenních transplantací: 623 (*příbuzný dárce u 295 pacientů, nepříbuzný dárce u 328 pacientů*)
- **Současné počty transplantací na IHOK za rok:**
(medián za posledních 5 let)
85 autologních transplantací, 35 alogenních transplantací

Závěry - I

- ✘ **Transplantace krvetvorných buněk (HCT) - efektivní a osvědčená léčebná metoda** především pro řadu získaných i vrozených onemocnění hematopoetického systému
- ✘ **Hlavní indikace transplantací krvetvorných buněk** jsou v ČR v souladu s doporučeními EBMT
- 📄 **Hlavní komplikace transplantační léčby:** toxicita přípravného režimu, infekce, reakce štěpu proti hostiteli u alo-HCT
- 📄 I přes provedení HCT dochází u části nemocných k návratu (relapsu) původního onemocnění
- 📄 **Mortalita v souvislosti s transplantací (TRM):** 15-20 % u alo-HCT, 1-5 % u auto-HCT

Závěry - II

- ✘ Ve světě i v ČR v současné době tvoří **93 % všech indikací HCT hematologické malignity**, zbytek (7 %) nenádorová onemocnění a solidní tumory.
- ✘ U **autologních transplantací** jsou hlavními indikacemi **lymfomy a mnohočetný myelom**, tvoří **86 %** všech indikací.
- ✘ U alogenních transplantací jsou hlavními indikacemi **akutní leukémie (AML+ALL)** a dále **MDS+MPS**, tvoří celkem **77 %** všech indikací.
- ✘ Transplantace krvetvorných buněk zůstávají i v současné době (rok 2019) u celé řady hematologických i nehematologických onemocnění terapeutickou metodou volby u vhodných pacientů.