

# 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



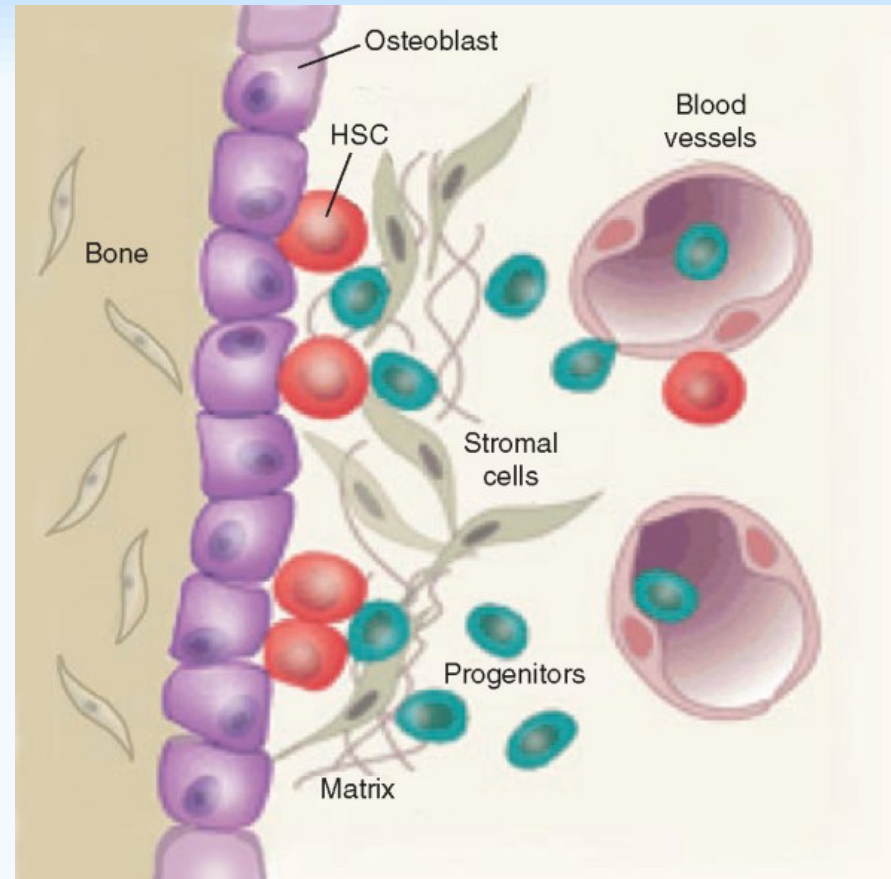
 Department of Internal Medicine,  
Hematology and Oncology,  
University Hospital Brno  
and Masaryk University, School of Medicine

 **FAKULTNÍ  
NEMOCNICE  
BRNO**

13.3.2020

# 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'Arzenoval* - 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
- 2020 – **HCT je stále standardní léčebná metoda, narůstající počty výkonů ve světě i v ČR**

# Transplantace – úvod I

- ✓ **Transplantace krvinek:** - převod štěpu krvinek 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 krvinek:** **hematologické malignity (90 %)**, *ale transplantace krvinek 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:

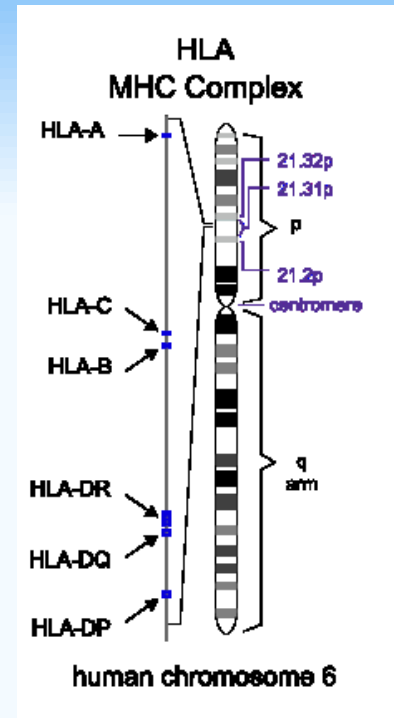
- ↪ toxicita přípravného režimu
- ↪ selhání a rejekce štěpu
- ↪ infekční komplikace
- ↪ reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)  
- u alogenní transplantace
- ↪ relaps/progrese základního onemocnění

## ✓ Alogenní transplantace a přípravné režimy

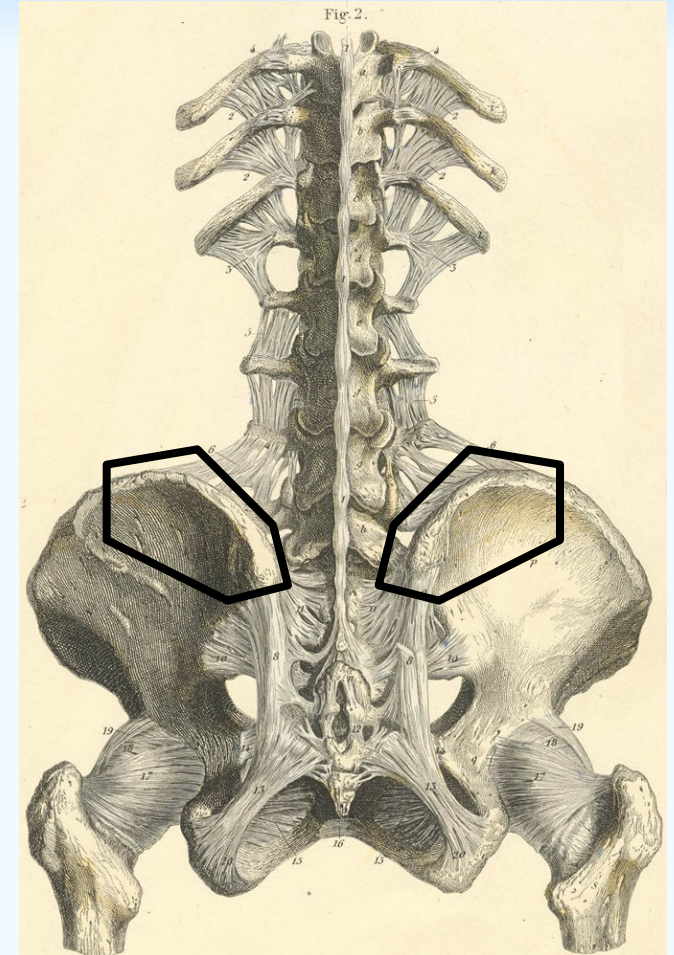
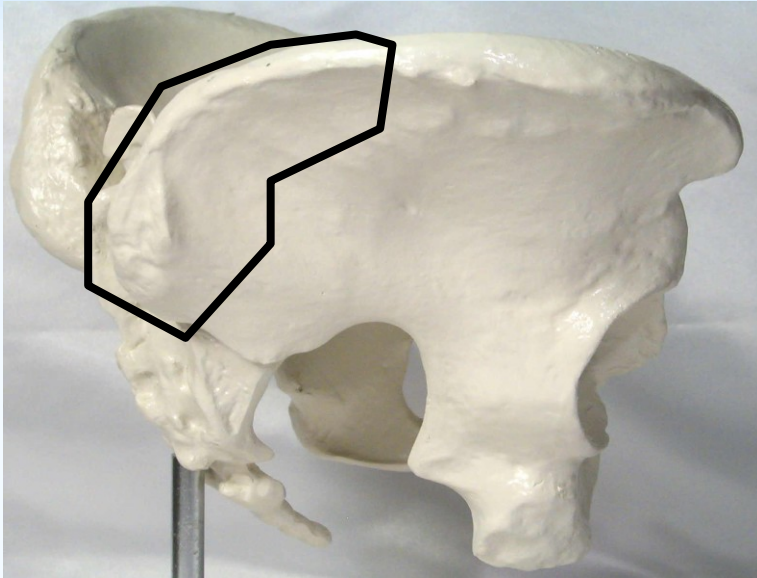
původně jen **myeloablativní režimy**,  
od 90. let 20. století i **nemyeloablativní režimy** nebo  
**režimy s redukovanou intenzitou** (*reduced-intensity conditioning, RIC*)

## ✓ RIC režimy

imunosupresivní účinek, nižší toxicita, nižší protinádorový efekt



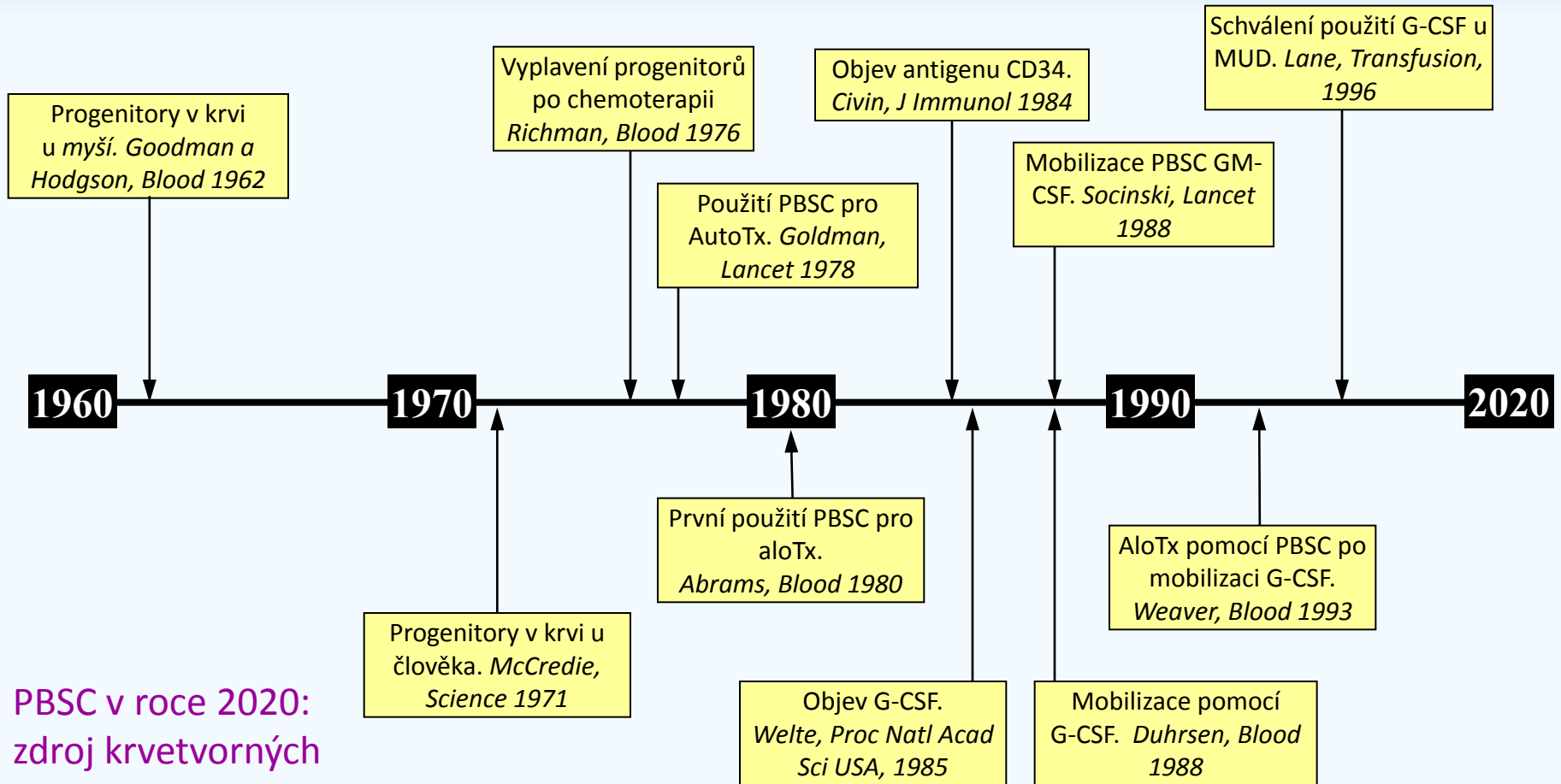
# Zdroje krvetvorných buněk – kostní dřeň oblast vpichů a aspirací



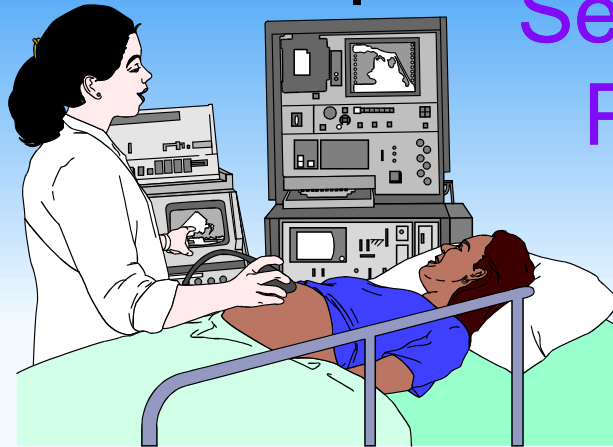




# Periferní krvetvorné buňky (PBSC) - vývoj poznatků -



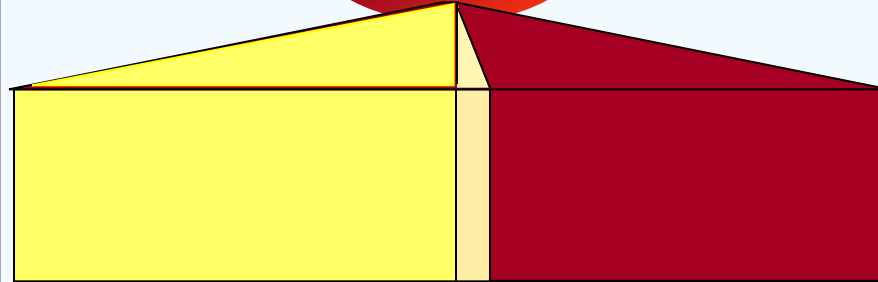
PBSC v roce 2020:  
zdroj krvetvorných  
buněk u 90 % transplantací



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

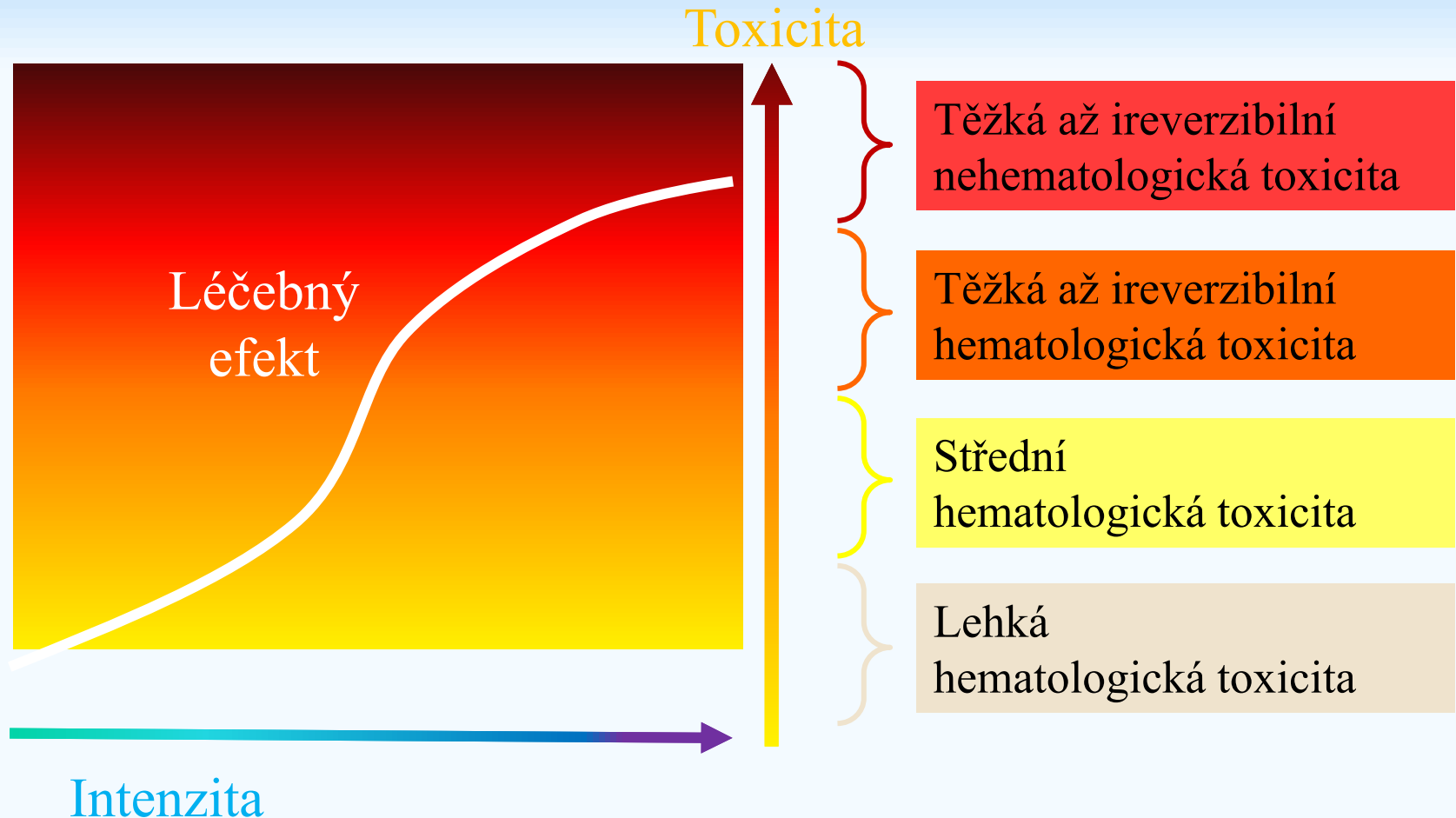
TRM 15-20 %

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

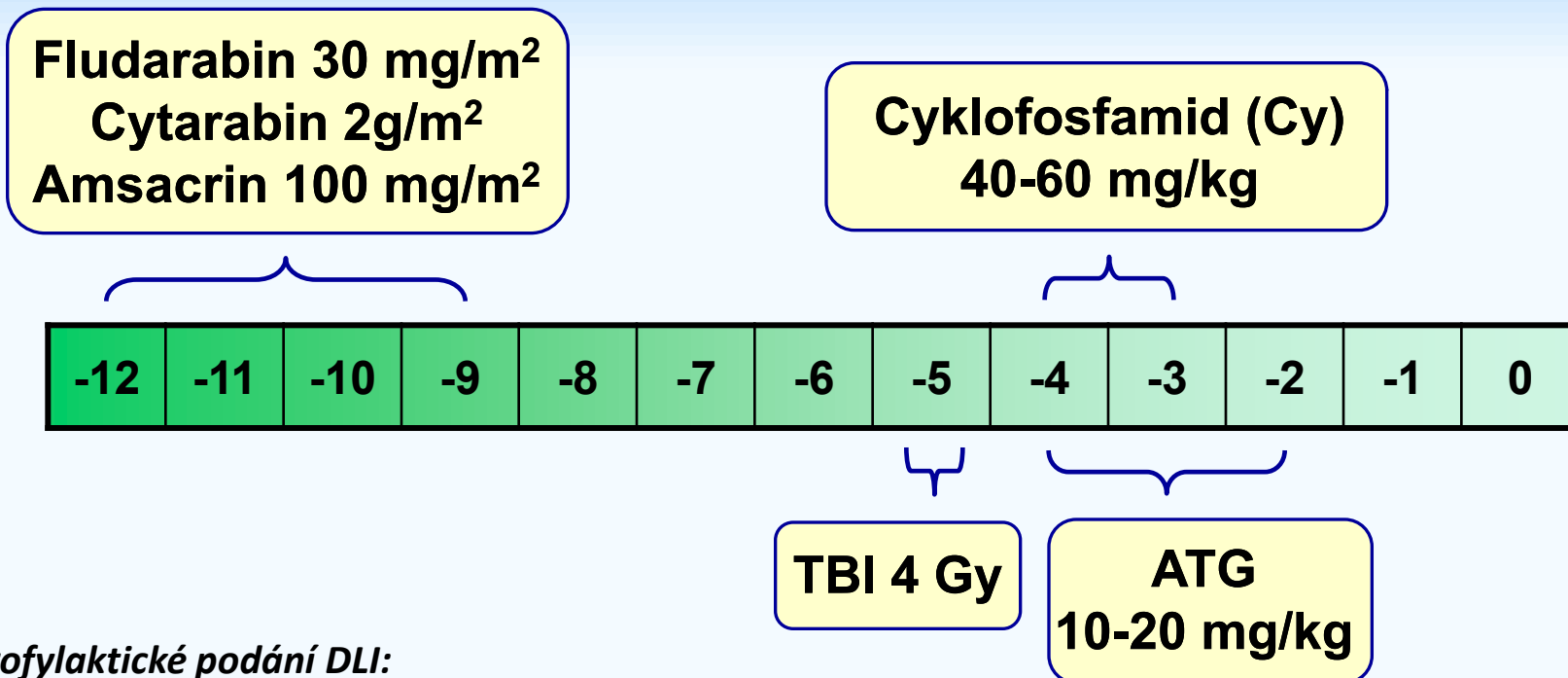
# Intenzita a toxicita přípravného režimu



# 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) :

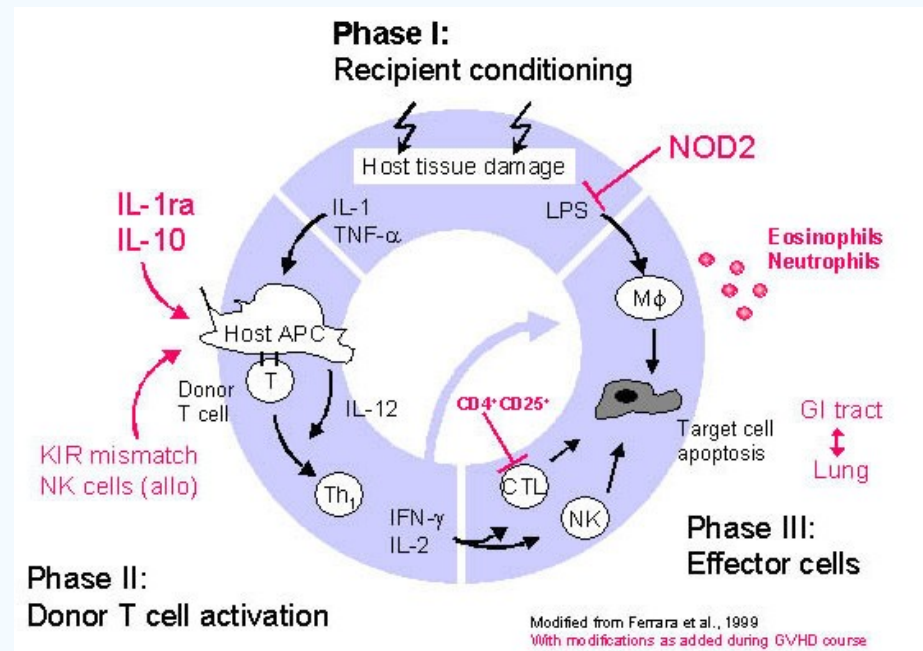
- ✓ jedna z hlavních komplikací alogenní transplantace krvetvorných buněk
- ✓ hlavní roli v etiopatogenezi rozvoje GvHD hraje kompatibilita mezi dárcem a příjemcem
- ✓ antigeny příjemce jsou rozpoznány T lymfocyty dárce obsaženými v transplantátu
- ✓ podobně jako u těžké infekce, dochází k proliferaci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

- ✓ **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:** 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
- ✓ Předchodí 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

# 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

# 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

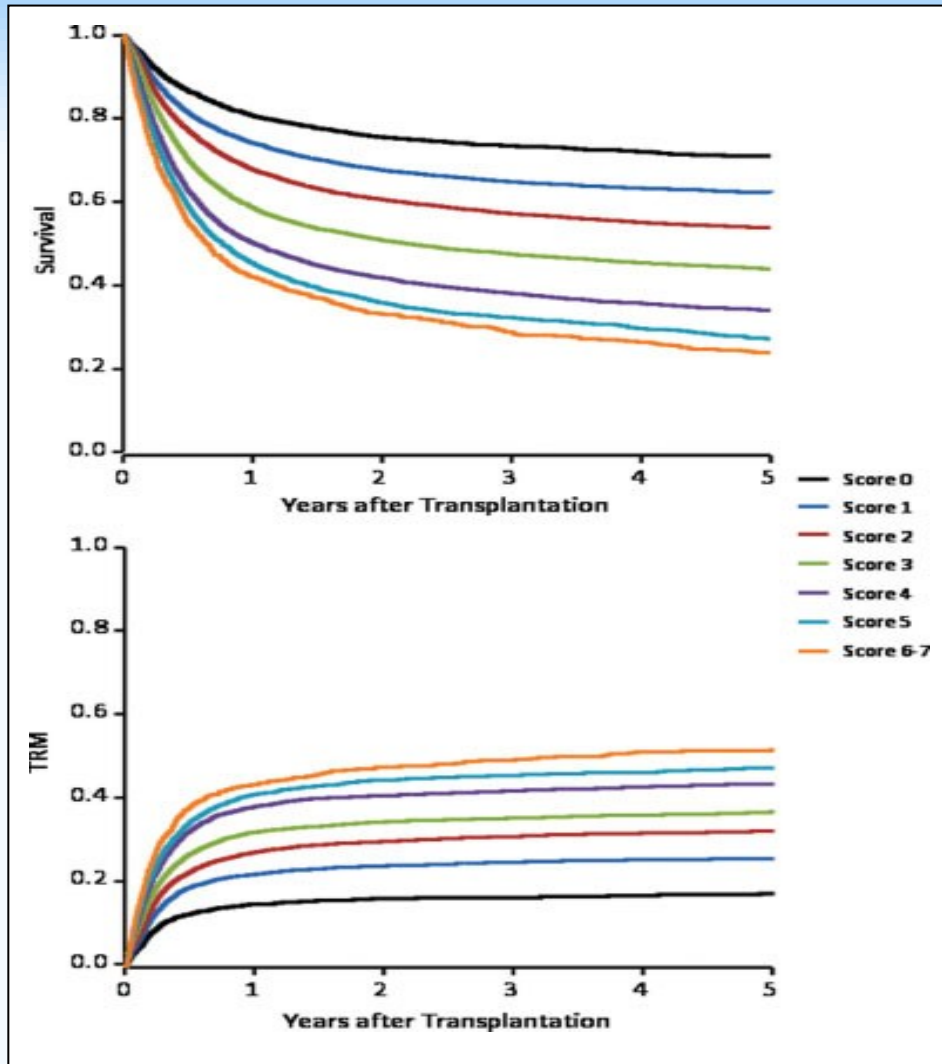
# Indikace k transplantacím

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 hematoonkologických 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



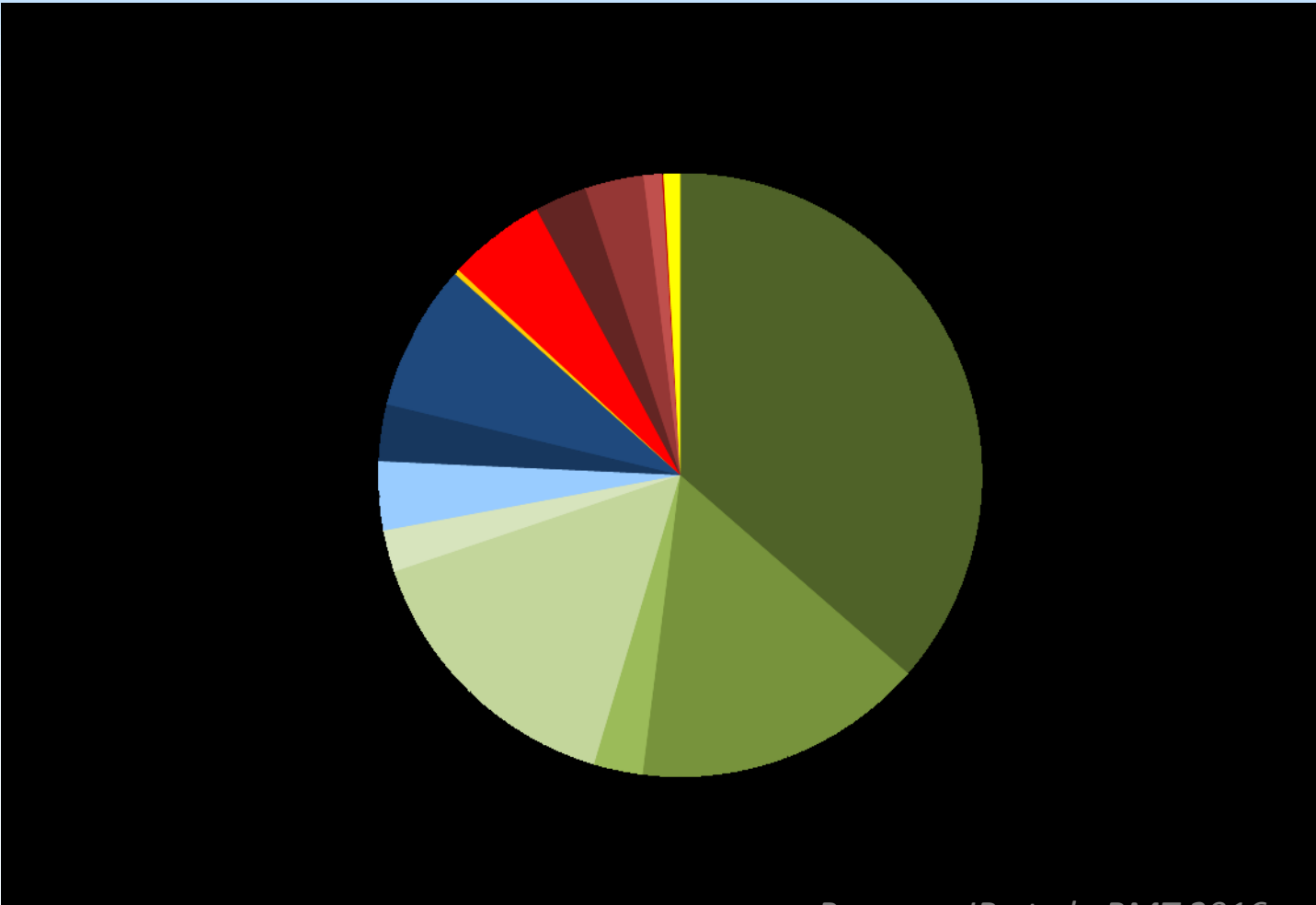
Přežití a TRM u 56605 pacientů s různými hematologickými malignitami po alogenní HCT je signifikantně ovlivněno tzv. rizikovým skóre (*řada faktorů - věk, stav nemoci, typ dárce a další*).

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

# Hlavní indikace a roční počty transplantací krevetvorných buněk v Evropě

Indication	Allogeneic 1 <sup>st</sup> HCT	Autologous 1 <sup>st</sup> 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
<b>Total 1<sup>st</sup> Transplants</b>	<b>15765</b>	<b>20704</b>	<b>36469</b>

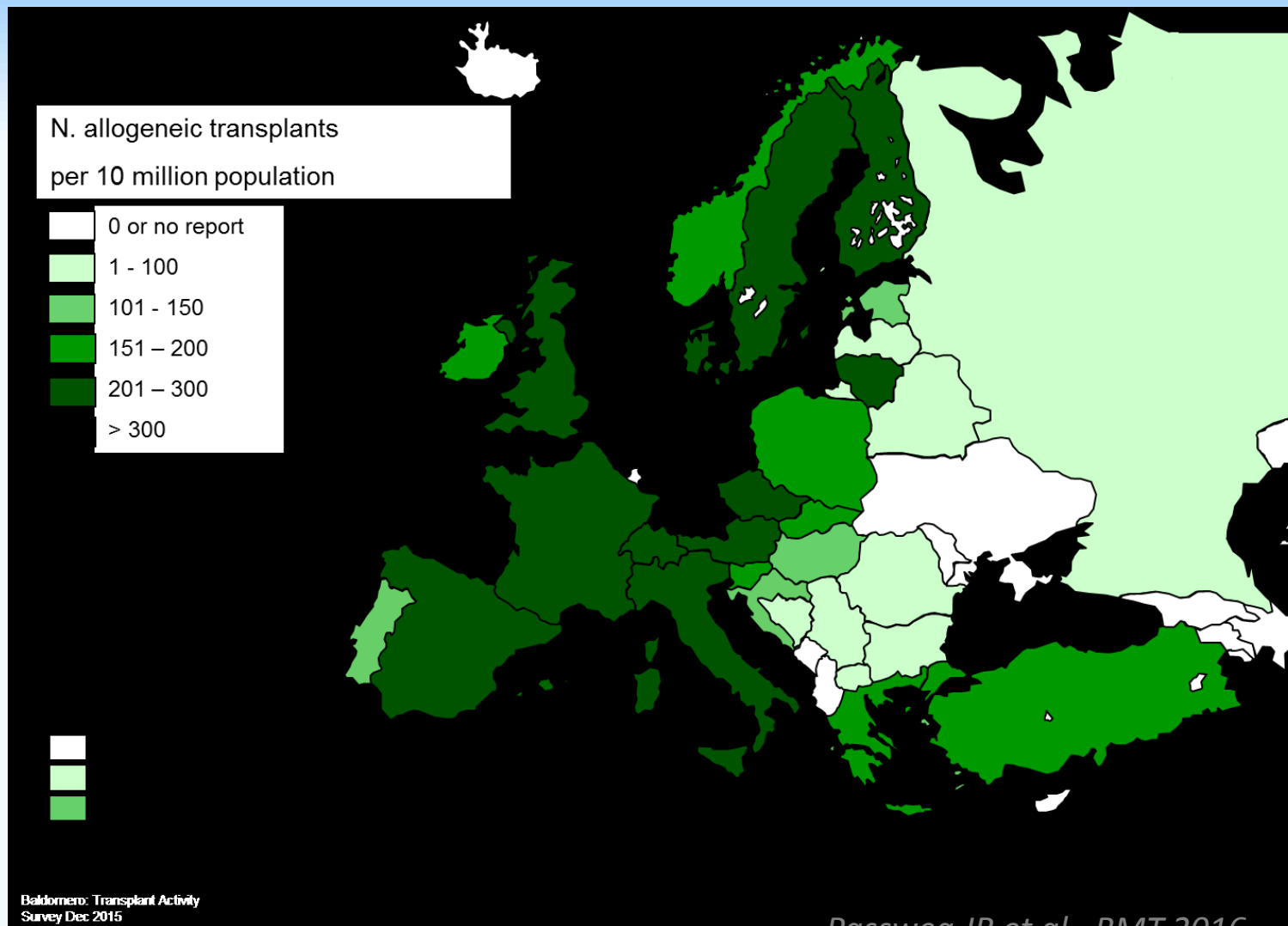
# Aktuální indikace k alogenní HCT v Evropě: typy diagnóz



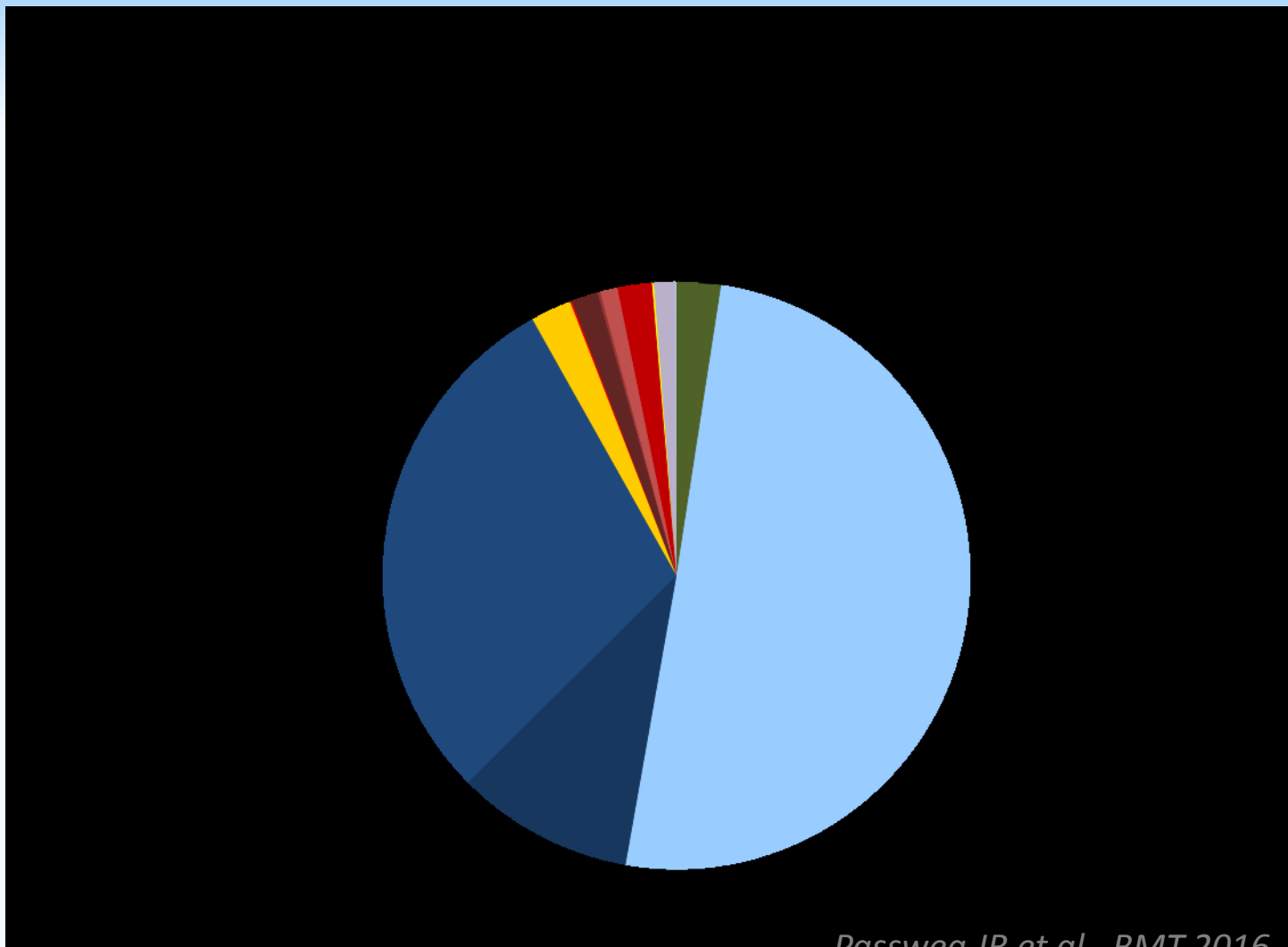
*Passweg JR et al., BMT 2016*



# Alogenní HCT – roční počty výkonů v Evropě

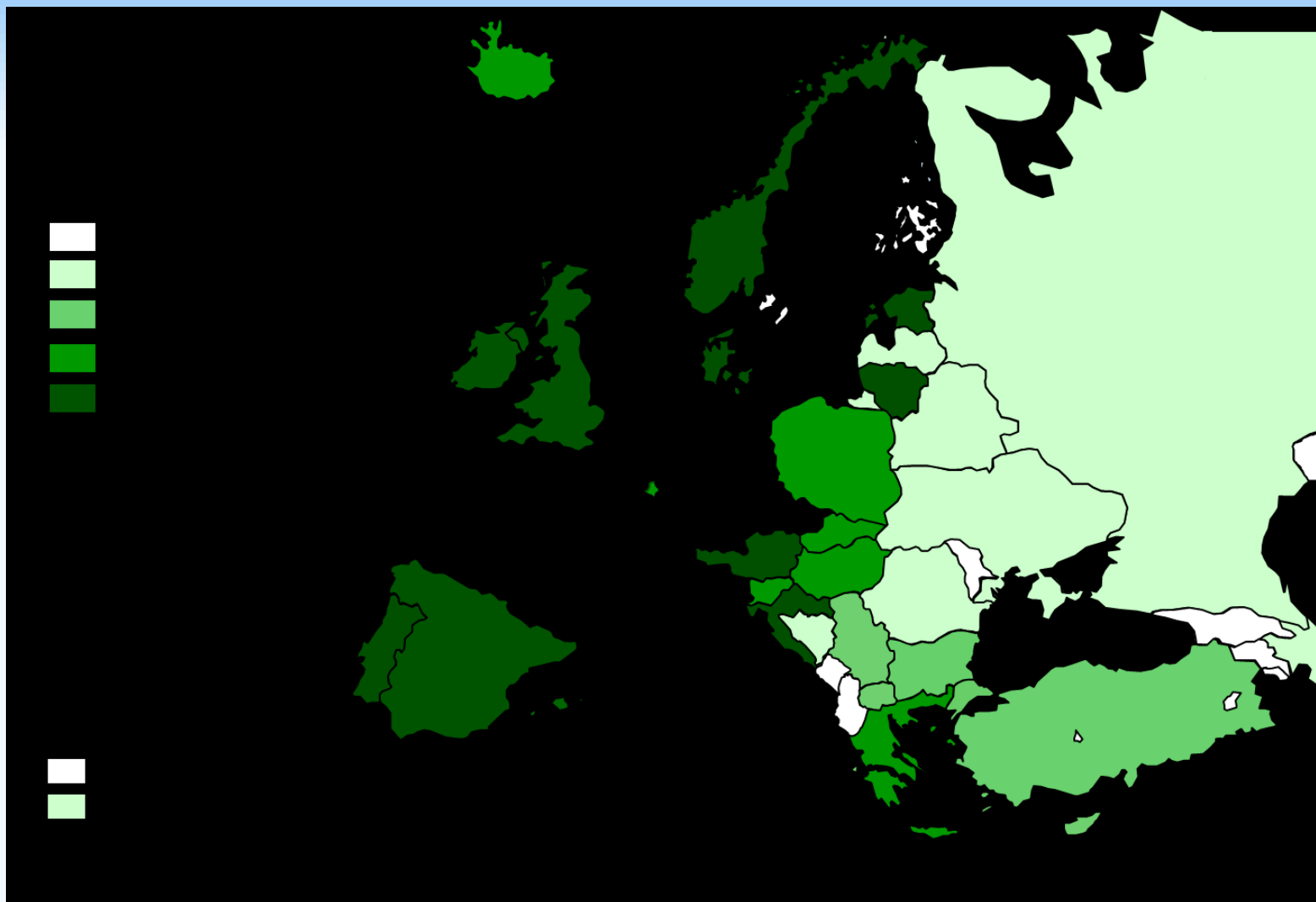


# Aktuální indikace k autologní HCT v Evropě: typy diagnóz

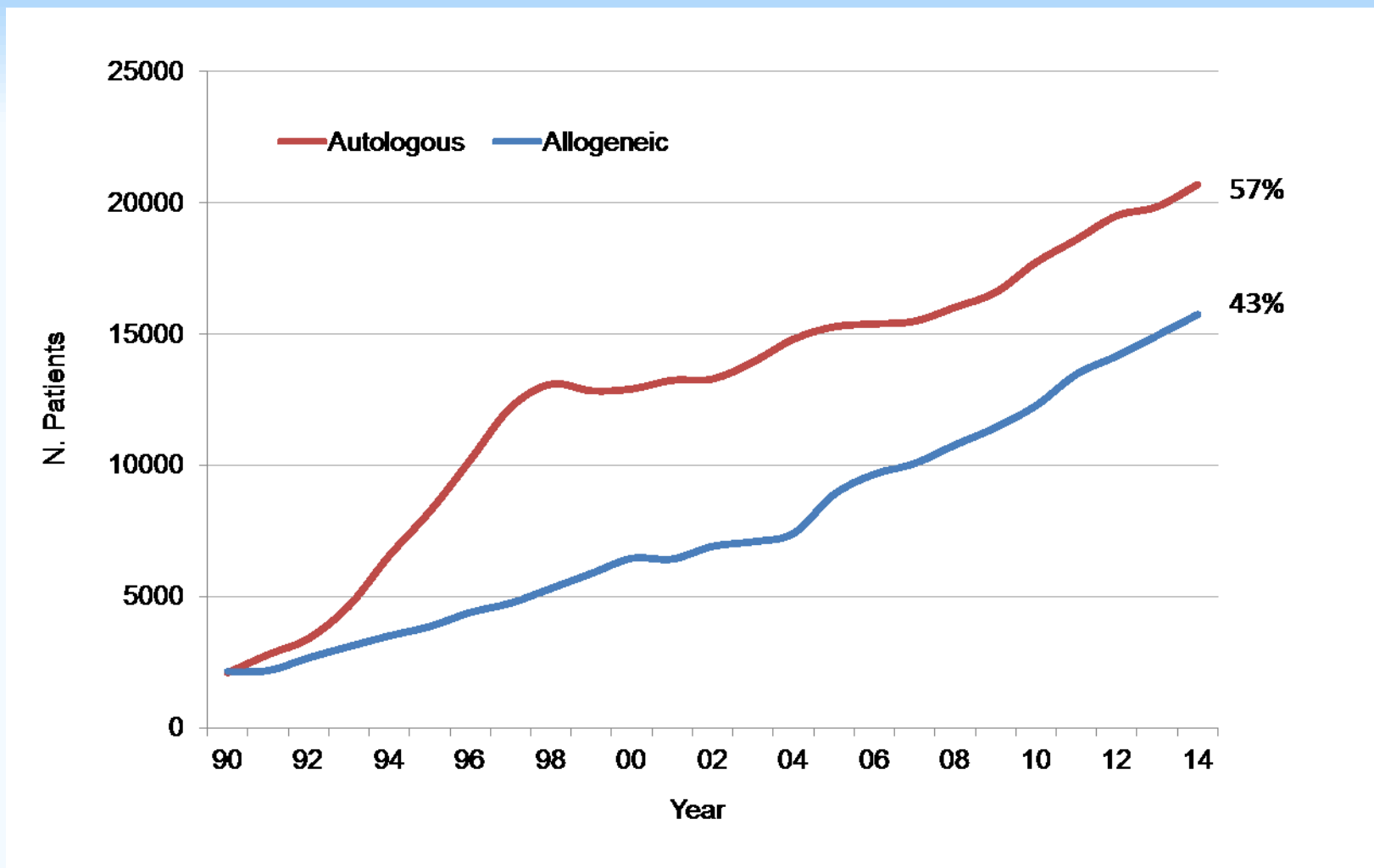


*Passweg JR et al., BMT 2016*

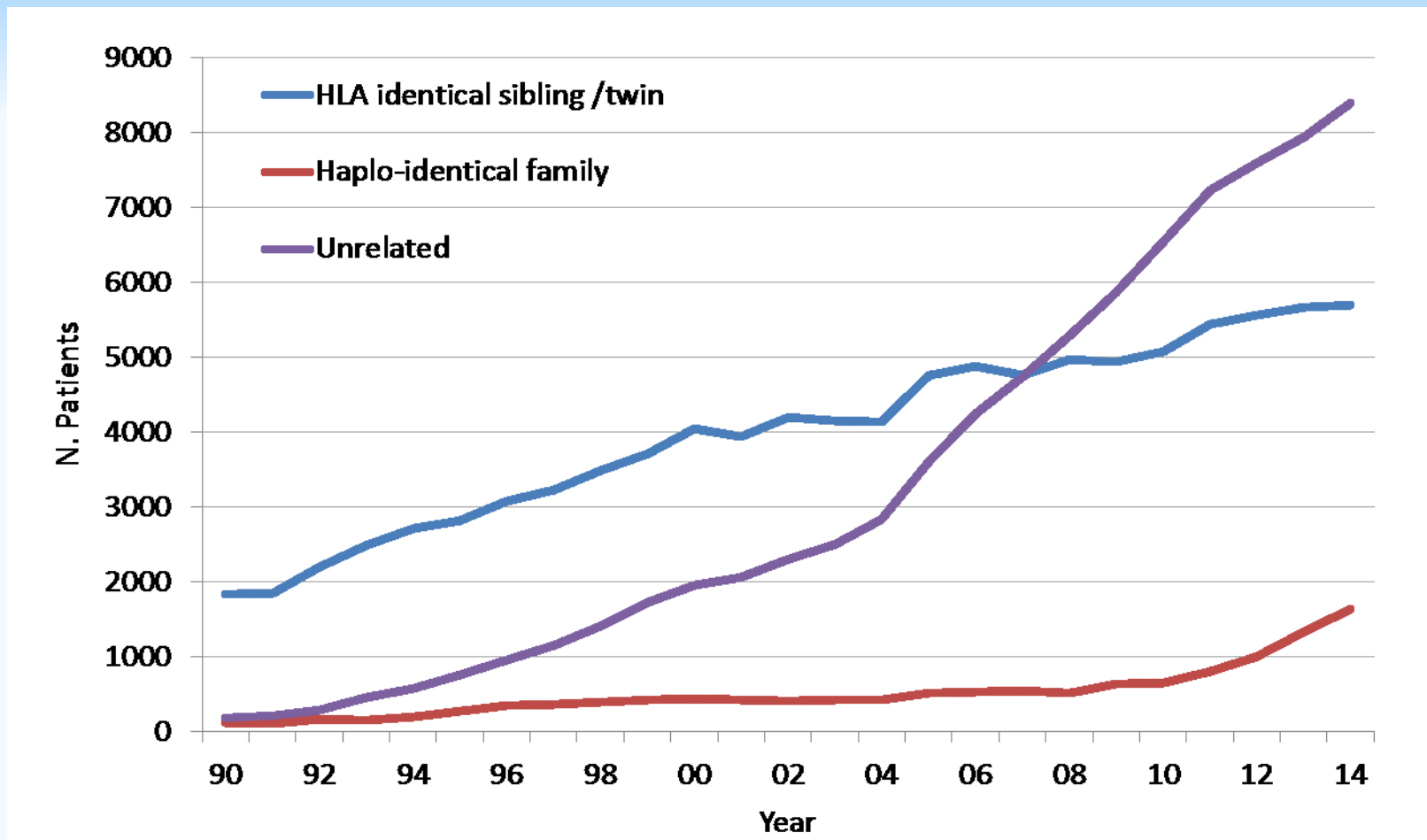
# Autologní HCT – roční počty výkonů v Evropě



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

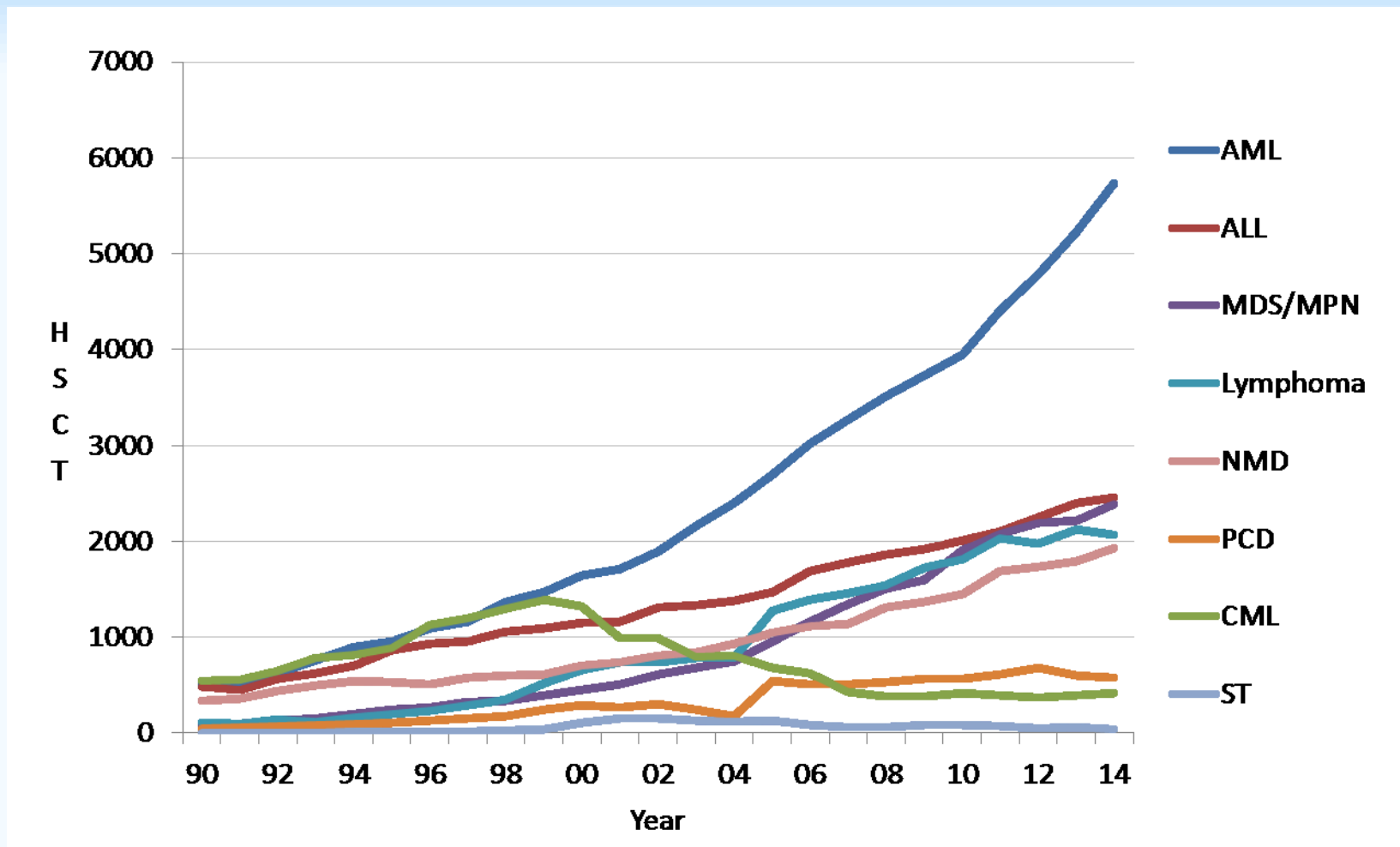


# Typy dárců u alogenních HCT a vývoj v Evropě v období 1990 - 2014:

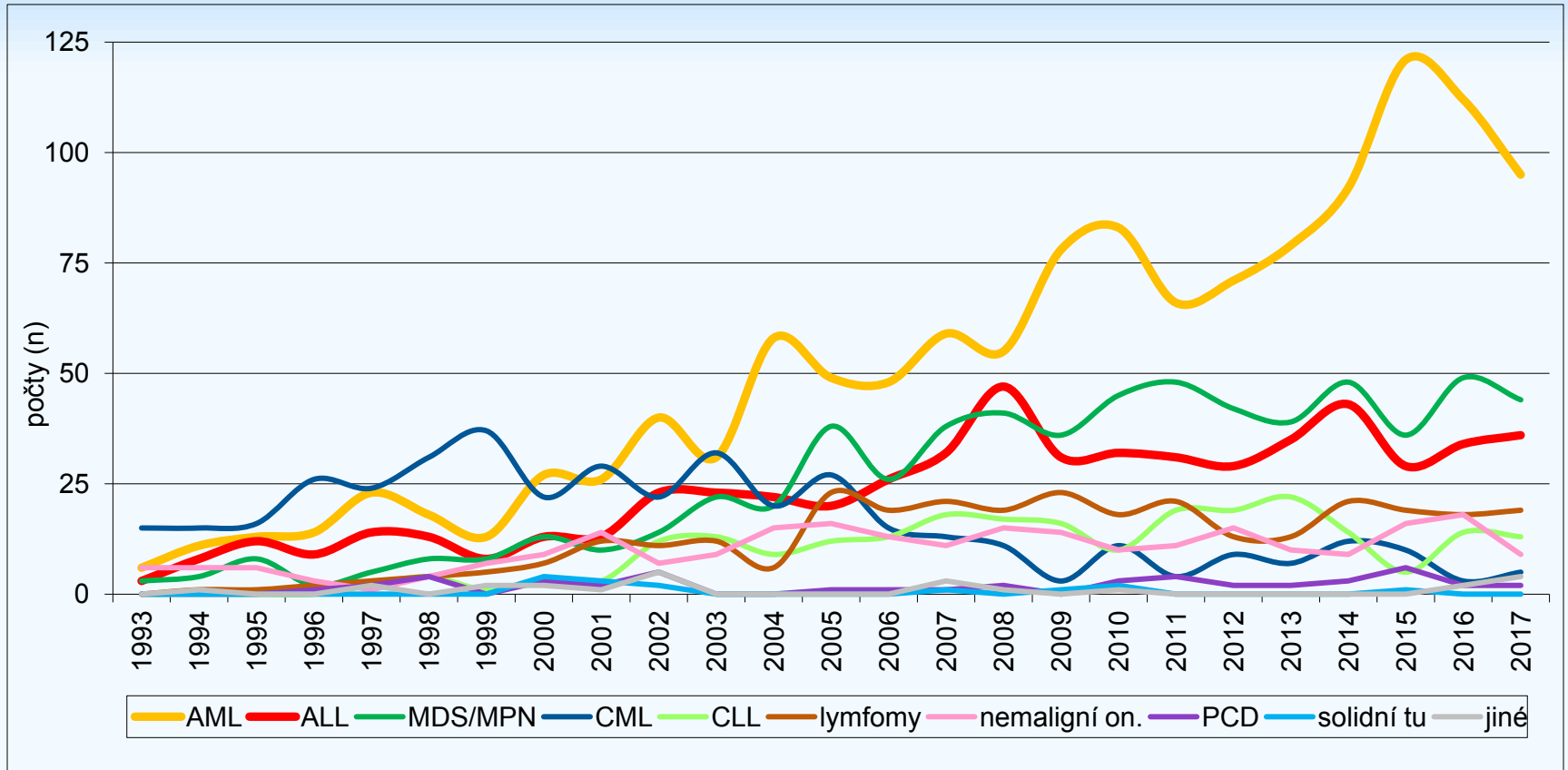


Passweg JR et al., BMT 2016

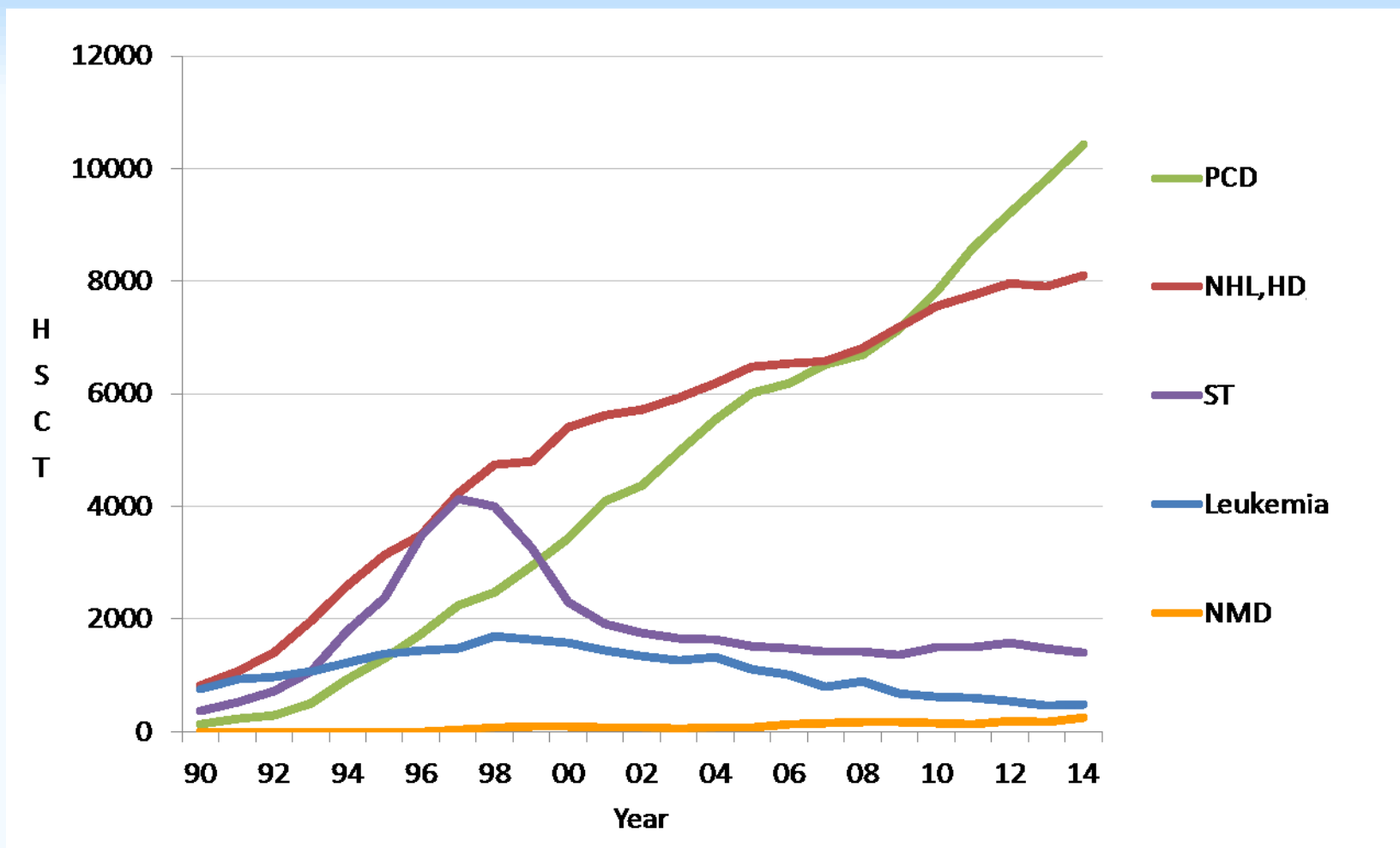
# Alogenní HCT a vývoj transplantačních aktivit u jednotlivých diagnóz v Evropě: období 1990 - 2014



# Přehled diagnóz pro alogenní HCT v letech 1993-2017 v ČR

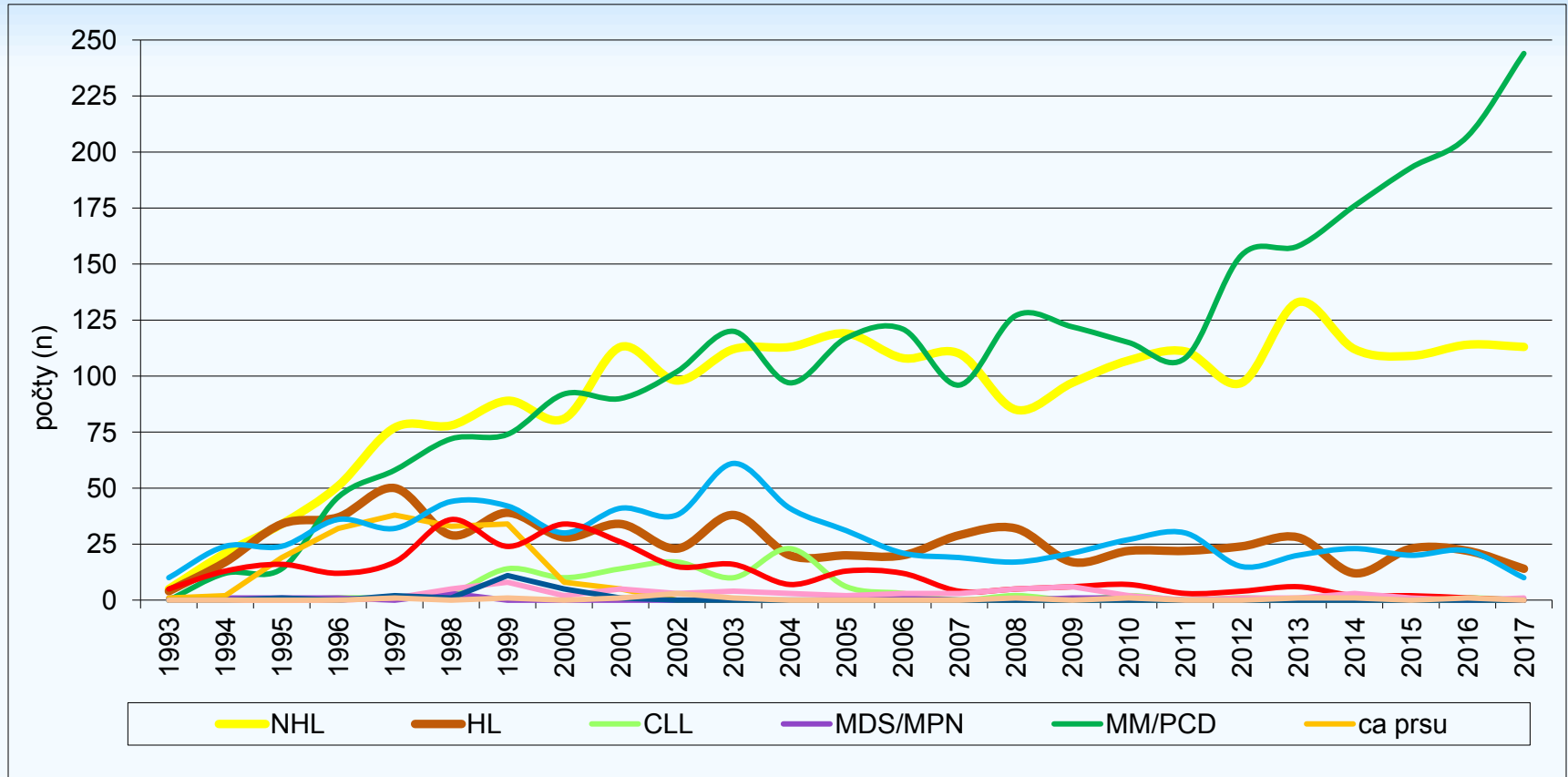


# Autologní HCT a vývoj transplantačních aktivit u jednotlivých diagnóz v Evropě: období 1990 - 2014





# Přehled diagnóz pro autologní HCT v letech 1993-2017 v ČR



# 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.

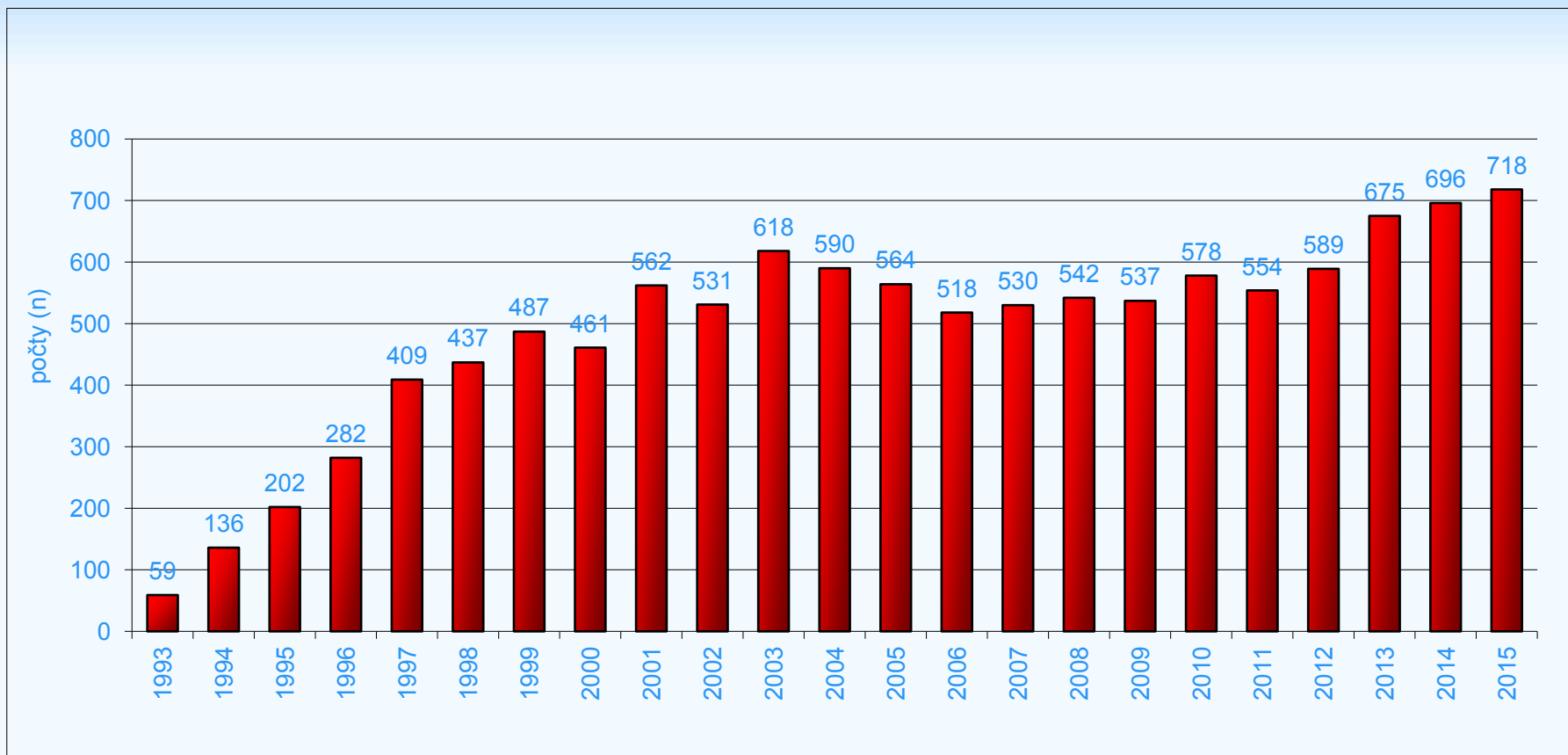
# HCT - trendy v Evropě v období 2010 - 2016

- ✓ 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).

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

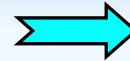


# Mnohočetný myelom

- ✚ 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 2020) hlavní indikací pro autologní transplantace (přes 50 % všech autologních transplantací krvetvorných buněk).

# Klinické projevy MM

Cytokiny  
indukující osteolýzu

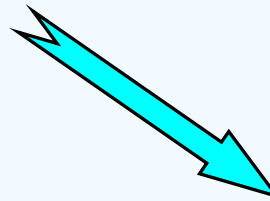


- Osteolytická ložiska
- Difúzní osteoporóza (nebo jejich kombinace)



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

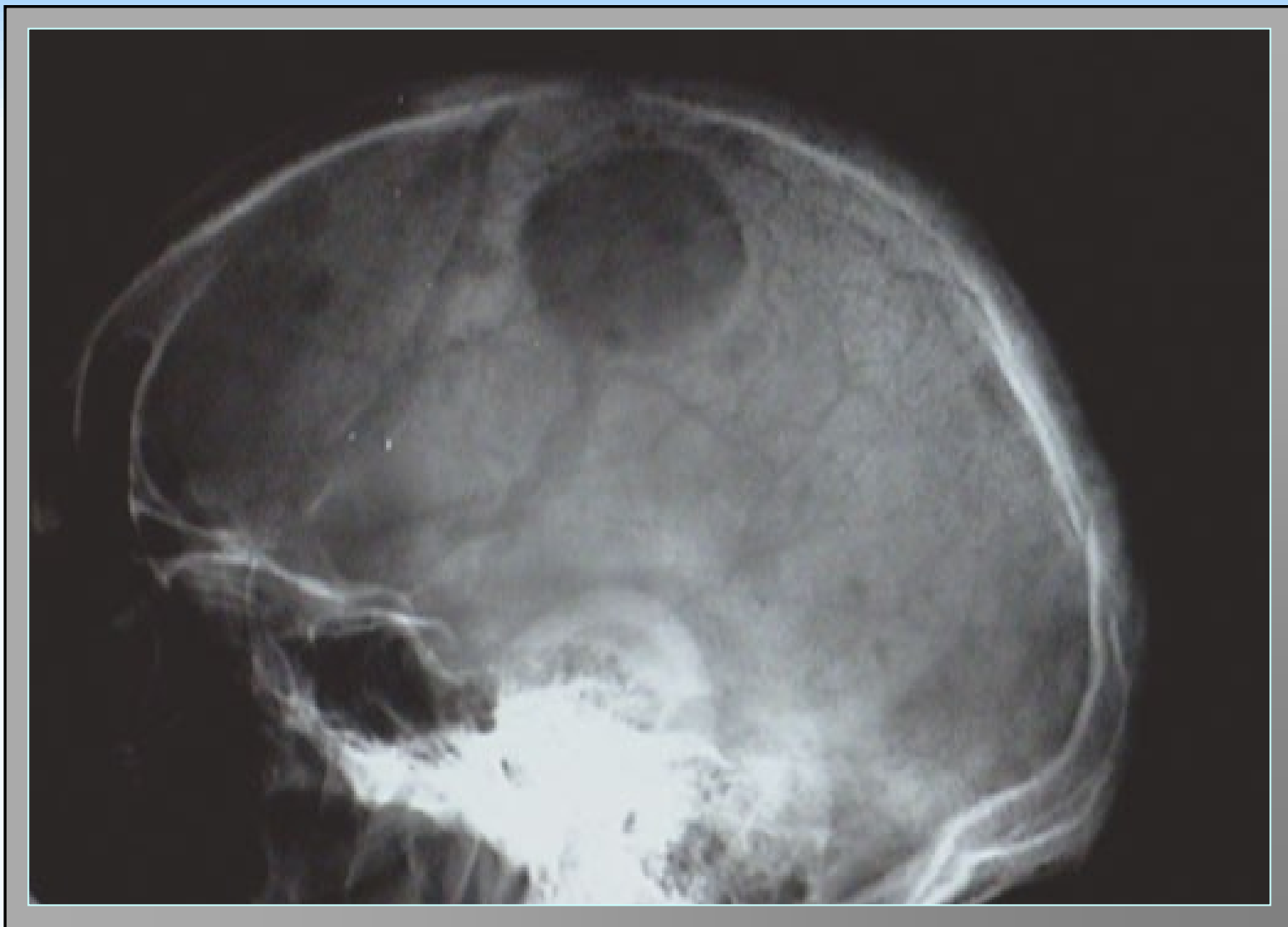
# Diagnostická kritéria mnohočetného myelomu dle IMWG (2014)

- 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



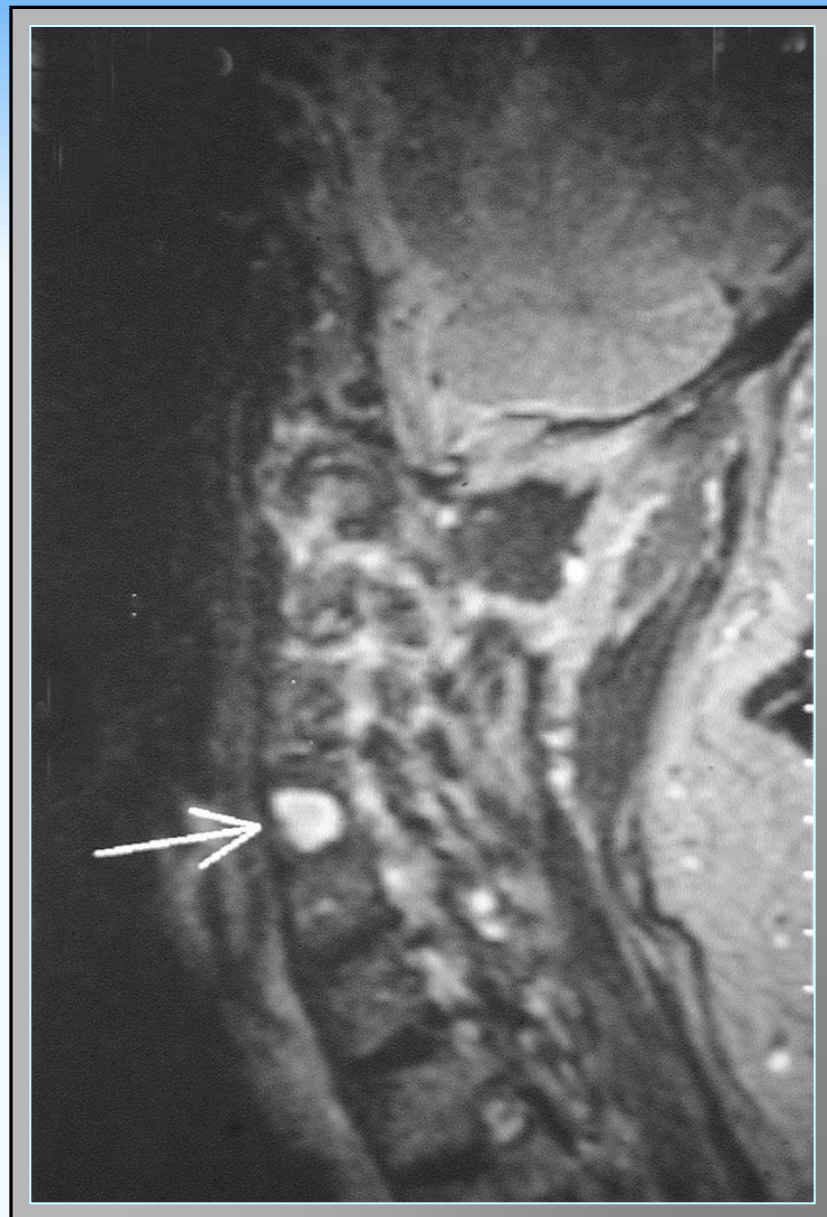
Extremities



# 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 2/2020 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 3/2020:** pac. žije, v dobrém klinickém stavu, v remisi ALL, již bez imunosupresivní medikace, sledován ambulantně, dokončil studium 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 2/2020: 23 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 2020:** 44 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 aktivita v ČR v roce 2018 – autologní a alogenní HCT

Typ dárce	BM	PBSC	Cord	Celkem
<b>Alogenní</b>				<b>266</b>
HLA – id	9	39	0	48
Twin	0	0	0	0
Haplo-id	9	31	0	40
Other family	0	2	0	2
Unrelated	9	163	4	176
<b>Autologní</b>	3	460	0	<b>463</b>
<b>Celkem</b>	30	695	4	<b>729</b>

# HCT na IHOK

## – souhrn transplantačních aktivit –

- První transplantace krvetvorných buněk na IHOK provedena v roce 1993
- 27 let transplantačního programu IHOK v roce 2020
- Celkem 2501 transplantací krvetvorných buněk provedeno v období 1993- 9/2019  
Celkový počet všech autologních transplantací: 1857
- Celkový počet všech alogenních transplantací: 644 (*příbuzný dárce u 296 pacientů, nepříbuzný dárce u 348 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 2020) u celé řady hematologických i nehematologických onemocnění terapeutickou metodou volby u vhodných pacientů.

DĚKUJI ZA POZORNOST

