

INDIKACE K ALOGENNÍM A AUTOLOGNÍM TRANSPLANTACÍM KRVETVORNÝCH BUNĚK DOPORUČENÍ ČESKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP A ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP

INDICATIONS OF ALLOGENEIC AND AUTOLOGOUS HAEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATIONS RECOMMENDATIONS OF THE CZECH SOCIETY OF HAEMATOLOGY AND CZECH SOCIETY OF ONCOLOGY OF THE J. E. PURKYNĚ CZECH MEDICAL ASSOCIATION

KOZA V.^{1,2}, CETKOVSKÝ P.³, FABER E.⁴, HÁJEK R.⁵, INDRÁK K.⁴, IVAŠKOVÁ E.⁶, JEBAVÝ L.⁷,
JINDRA P.^{1,2}, KOZÁK T.⁸, MAYER J.⁵, SEDLÁČEK P.⁹, STARÝ J.⁹, TRNĚNÝ M.¹⁰, VÍTEK A.³,
VORLÍČEK J.⁵, ŽÁK P.⁷

¹ HEMATOLOGICKO-ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ, FN PLZEŇ

² ČESKÝ NÁRODNÍ REGISTR DÁRCŮ DŘENĚ, PLZEŇ

³ ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVNI TRANSFUZE, PRAHA

⁴ HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA, FN OLOMOUC

⁵ INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FN BRNO

⁶ ČESKÝ REGISTR DÁRCŮ KOSTNÍ DŘENĚ, PRAHA

⁷ II. INTERNÍ KLINIKA-OKH, FN HRADEC KRÁLOVÉ

⁸ ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FN KV PRAHA

⁹ KLINIKA DĚTSKÉ HEMATOLOGIE A ONKOLOGIE, UK 2. LF A FN PRAHA-MOTOL

¹⁰ I. INTERNÍ KLINIKA, VFN A 1. LF UK PRAHA

Souhrn

Poslední indikační doporučení k transplantacím krvetvorných buněk byla vydána Českou hematologickou a Českou onkologickou společností ČLS JEP v roce 1997. S ohledem na vědecký i technický rozvoj v této oblasti byla v zastoupení obou odborných společností autory připravena aktualizovaná verze původního sdělení. V článku uvedená doporučení vychází především ze současné praxe evropských transplantacních center a z dosud publikovaných doporučení Evropské skupiny pro transplantace krve a kostní dřeně (EBMT). Cílem práce je poskytnout především pracovištím, která transplantace neprovádějí, návod k jejich správné a včasné indikaci v současné době.

Klíčová slova: krvetvorné buňky, transplantace, indikace

Summary

The last recommendations for indications of haematopoietic cell transplantations were published by the Czech Society of Haematology and Czech Society of Oncology of the J. E. Purkyně Medical Association in the year 1997. Regarding the rapid scientific and technical development in this field an updated version of the previous report has been prepared by the authors on behalf of both professional societies. Recommendations introduced in this article arise particularly from the current practice of European transplant centers and from recommendations published by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) to date. The aim of this report is to bring a current guide for their correct and well-timed indication especially to hospitals not directly involved in haematopoietic cell transplantations.

Key words: haematopoietic cells, transplantation, indications

První indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk (aloSCT, auto SCT) byly publikovány transplantacní sekci České hematologické společnosti a České onkologické společnosti ČLS JEP v roce 1997 (1). Dopo-

ručení vycházela především ze závěrů Evropské skupiny pro transplantace krve a dřeně (EBMT). Zpráva si kladla za cíl poprvé informovat, po mnohaletém zpoždění transplantacního programu v ČR do devadesátých let, hema-

tologická a onkologická pracoviště o klinicky ověřeném pohledu na transplantaci indikace v dané době v Evropě. Během desetiletí, uplynulého od zveřejnění této první zprávy, došlo v klinické praxi k velice výrazným změnám, vyplývajícím jak z vědeckého, tak technického vývoje. Na jedné straně byly do klinické praxe zařazeny indikace nové, na druhé straně došlo vzhledem k vývoji netransplantačních postupů, jako např. zavedení imatinibu do léčby CML, ke změně pohledu na některé indikace dřívější. Zároveň dříve doporučovaná kritéria pro věk a celkový stav nemocného, vyplývající z rizika transplantaci mortality, doznala zásadních změn zavedením aloSCT s redukovanou transplantací přípravou (RIC). Změnil se pohled na alternativní zdroje krvetvorných buněk, periferní krvetvorné buňky, buňky od nepříbuzných a haploidentických dárců, pupečnickovou krev. Současným cílem autorů je proto přinést aktualizovaný pohled na transplantaci indikace, vycházející z běžné praxe transplantaci center v Evropě v roce 2006 a z již opakovaně zveřejněných indikačních doporučení EBMT (2-6). Cílem není přinést rozsáhlý přehled literatury a argumentaci pro a proti indikaci transplantace u konkrétního nemocného v jeho konkrétní klinické situaci. Stejně tak je mimo možnosti tohoto sdělení rozdělovat indikace podle transplantaci přípravy (redukováná, standardní), či detailně rozdělovat indikace dle zdroje krvetvorných buněk (kostní dřeň, periferní krvetvorné buňky, pupečnicková krev). U každého nemocného vstupuje do hry příliš mnoho faktorů (věk, přidružené choroby, dostupnost dárce, stav základní nemoci), které ovlivňují závěrečné indikační rozhodnutí a které je nemožné zahrnout do rámce tohoto sdělení. Nicméně autoři věří, že aktualizované shrnutí standardní evropské klinické praxe v roce 2006 pomůže především hematologickým a onkologickým pracovištím, která transplantace neprovádějí, pomýšlet na indikaci transplantaci léčby správně a včas, což je základním předpokladem pro optimální léčebný výsledek u každého konkrétního nemocného.

Vysvětlení transplantaci pojmů, kategorizace transplantaci a transplantaci indikace

Transplantaci krvetvorných buněk (SCT)

SCT se rozumí jakýkoliv postup, umožňující podání krvetvorných buněk z jakéhokoli zdroje a jakéhokoli dárce příjemci s cílem obnovit nebo nahradit plně nebo částečně jeho krvetvorný systém. Krvetvorné buňky mohou být získány z kostní dřeně, periferní krve nebo pupečnickové krve. U aloSCT může být obnovení/náhrada krvetvorných buněk měřena vyšetřením chimér. Cíl zvoleného postupu by měl být stanoven předem a před zahájením léčby by měl být získán informovaný souhlas nemocného (a dárce).

Věk

Věk nemocného zůstává jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů pro aloSCT i autoSCT. Velice zjednodušeně lze pro jednotlivé transplantaci výkony doporučit následující věkové hranice:

1. Alogenní transplantaci s HLA identickým sourozencem 65 let
2. Alogenní transplantaci s HLA shodným dárcem (definice shody viz níže) - nepříbuzenské transplantaci 65 let
3. Autologní transplantaci 70 let

Je nezbytné zdůraznit, že uvedené věkové limity jsou orientační a hrubě zveřejňující. V žádném případě je nelze považovat za striktní. Prognosticky významným faktorem je biologický, nikoliv kalendářní věk nemocného. U řady nemocných je tak plně oprávněně uvedené věkové hranice překročit, u jiných je transplantaci odmítnuta i přes to, že věkový limit splňují, ale jejich biologický věk je kontraindikací k tomuto výkonu. Nemocní ve věku do 18 let jsou v tomto sdělení klasifikováni jako děti.

Klasifikace dárců

Sourozenecká transplantaci: dárcem je HLA identický sourozenec (bratr nebo sestra). Tento dárcem je definován jako genotypově identický dárcem. Transplantaci od jiného rodinného příslušníka, který se liší od nemocného pouze v jednom HLA antigenu, je považována za prognosticky stejnou transplantaci jako za použití geneticky identického bratra nebo sestry jako dárce.

Transplantaci s HLA neidentickým rodinným příslušníkem, který se liší od nemocného ve více než 1 HLA antigenu je považována za transplantaci nepříbuzenskou.

Dobře shodná nepříbuzenská transplantaci: je transplantaci, kdy dárcem není příbuzný s pacientem a jejich vzájemná HLA shoda je při vyšetření HLA antigenů molekulárně vysokým rozlišením na úrovni 9/10 nebo 10/10.

Neshodná nepříbuzenská transplantaci: neshodný nepříbuzný dárcem je definován na základě HLA shody 6-8/10 při vyšetření HLA antigenů vysokým rozlišením.

Haploidentická transplantaci: použití haploidentického dárce pro aloSCT je v současnosti indikováno v situaci, kdy nemůže být nalezen jiný dárcem a současně neexistuje žádný jiný kurativní léčebný postup. Variant přípravy štěpu od HLA neshodného (haploidentického) dárce je více. Principem je významné snížení počtu lymfocytů (CD3+) při vyšším počtu kmenových buněk (CD34+). Riziko reakce štěpu proti hostiteli je nízké, významně však narůstá riziko pomalé imunologické rekonstituce. Vysoká je incidence virových infekcí a snížen je i efekt štěpu proti leukémii. Haploidentický štěp by měl obsahovat více než 5×10^6 CD34 pozitivních buněk/kg váhy příjemce.

Infúze dárcovských lymfocytů (DLI)

DLI je definována jako infúze lymfocytů (nebo jejich subpopulace) získaných od předchozího dárce alogenních krvetvorných buněk odběrem z primárního štěpu, plné krve nebo lymfocytaferézou za účelem posílit příhojení štěpu, posunout poměr mezi krvetvorbou dárce a příjemce ve prospěch dárce, předcházet odmítnutí štěpu a za účelem léčby či předcházení relapsu základní nemoci. Cíl postupu by měl být stanoven předem a před zahájením postupu by měl být získán písemný souhlas nemocného a dárce.

Zdroje krvetvorných buněk

Standardními zdroji krvetvorných buněk jsou kostní dřeň a periferní krvetvorné buňky (PBPC). U autoSCT se PBPC staly upřednostňovaným zdrojem s ohledem na dosažení rychlejší obnovy krvetvorby. Obě metody mají ale své výhody a nevýhody. PBPC dosahují rychlejší obnovy krvetvorby u příjemce, existuje však odůvodněná obava zvýšeného výskytu chronické reakce štěpu proti hostiteli po jejich podání ve srovnání s kostní dřeví. Třebaže některými studii bylo doloženo podáním alo-PBPC snížení transplantaci mortality a zlepšení doby přežití bez nemoci u pacientů s pokročilejším stádiem choroby, nebyly podobné výsledky dosaženy u nemocných transplantovaných v časně fázi choroby. Za určitých situací, jako např. při potřebě získání bohatě buněčného štěpu u haploidentických transplantaci, mohou být PBPC zřetelnou výhodou. Předběžné výsledky nedokládají také žádnou výhodu PBPC ve srovnání s kostní dřeví u nemocných s těžkou aplastickou anémií, kde vyšší riziko chronické reakce štěpu proti hostiteli může dokonce ústít ve zhoršení celkového přežití. V každém případě při volbě zdroje krvetvorných buněk musí být jednoznačně respektováno přání a rozhodnutí dárce.

Obecně lze konstatovat, že standardním zdrojem krvetvorných buněk jsou také buňky získané z pupečnickové krve (CB). Tento zdroj je však využíván spíše v situacích, kdy není dostupný vhodný dárcem kostní dřeň či PBPC nebo když situace nemocného vyžaduje rychlé provedení transplantaci nedovolující prodloužení nezbytné k vyhledání dárce. CB trans-

plantace je považována za efektivní transplantační způsob zvláště u dětí, neboť pro transplantaci je doporučováno podání dávky alespoň 2×10^7 jaderných buněk/kg váhy příjemce. Nicméně CB transplantace jsou stále častěji se slibnými výsledky prováděny i u dospělých pacientů, zvláště pokud dávka buněk dosahuje požadovaných parametrů. HLA shoda je samozřejmě upřednostňována, ovšem HLA neshoda nepřesahující 2 HLA antigeny bývá běžně akceptována. Výběr CB štěpu má být prvořadě prováděn s ohledem na dávku buněk podaných na kilogram váhy příjemce, teprve v druhé řadě s ohledem na úroveň HLA shody.

Alogenní transplantace s redukovanou intenzitou transplantační přípravy (RIC)

Transplantační přípravy se liší svojí intenzitou, podle které mohou být klasifikovány jako standardní transplantační příprava, redukováná transplantační příprava nebo intenzifikovaná transplantační příprava. Redukovaná příprava může u aloSCT měnit poměr mezi rizikem transplantační mortality a rizikem relapsu. RIC transplantace jsou ve stále vyšší míře využívány v léčbě jak zhoubných, tak nezhooubných chorob. V posledních letech je zhruba 25% všech aloSCT prováděnou s redukovanou přípravou. Nejčastějšími indikacemi hlášenými do EBMT registru jsou lymfomy, mnohočetný myelom, akutní myeloblastické leukémie, chronická myeloidní leukémie, chronická lymfatická leukémie a akutní lymfoblastické leukémie. Transplantačních příprav s redukovanou intenzitou bylo publikováno a je používáno široké spektrum a zatím neexistuje obecně přijímaná shoda, od jakého okamžiku lze přípravu označit za redukovanou. Dosavadní výsledky však jasně prokazují, že RIC transplantace významně snižují riziko časně transplantační mortality a umožňují tak transplantaci u nemocných ve vyšším věku a s řadou přidružených chorob, které byly dříve považovány za transplantační kontraindikaci. U mnoha nemocných je tento typ transplantace jedinou dostupnou kurativní léčbou, přičemž byly publikovány výsledky těchto transplantací u nemocných s příbuzným dárce do věku 75 let a nepříbuzným dárce do věku 70 let. Publikované zkušenosti s nepříbuznými dárce zatím dokládají stejné výsledky jako s dárce příbuznými. Transplantace se standardní přípravou tak zůstávají možností volby u mladších nemocných bez jiných přidružených chorob. RIC transplantace naopak nejsou indikovány u nemocných s progredující nebo rezistentní chorobou.

Darování od nezletilého dárce

Dárcovství nezletilých je ve světě regulováno. V roce 2002 bylo právně upraveno i v České republice dle zákona 275/2002 Sb. O darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů. K darování je nezbytný souhlas rodičů či právních zástupců dítěte a kladné vyjádření dle tohoto zákona ustavené speciální etické komise. Přihlíží se i k vyjádření nezletilého dárce. Podle tohoto zákona lze použít nezletilého dárce výhradně k transplantaci pro vlastního sourozence.

Dárcovství při významném negativním váhovém nepochybně mezi dárce a příjemcem je možno řešit opakovaným odběrem se zaměřením části štěpu. U starších dětí je již možno použít stimulační růstovými faktory s následným odběrem PBPC, ale tento výkon pro většinu z nich znamená nutnost zavedení centrálního žilního katetru, což zvyšuje rizika komplikací. Další alternativou je krátkodobá stimulace dárce růstovými faktory v nižší dávce než před aferézou s následným odběrem kostní dřeně. Takto stimulovaná kostní dřeň obsahuje více progenitorových buněk (CD34+). U malých dětí, kde jsou plánovány odběry významného objemu kostní dřeně, je podáván preventivně erythropoetin ve snaze minimalizovat nutnost podání transfúze cizí krve po odběru.

Kategorie transplantačních indikací

Indikace k transplantační léčbě jsou rozděleny do čtyř kategorií.

Jeich definice jsou následující:

1. Standardní indikace: jde o indikace, u nichž jsou transplantační výsledky obecně dobře doloženy a jsou prokazatelně lepší ve srovnání s jakýmkoliv jiným léčebným postupem. Kategorie standardní indikace však přesto neznamená, že transplantace je pro konkrétního pacienta nezbytně optimální léčbou za všech okolností. Nicméně nepomýšlení na transplantační léčbu (nikoliv její výsledné neprovedení), je nutné považovat za chybu. Jiný léčebný postup je obvykle oprávněn pouze v případech, kdy není nalezen vhodný dárce, existuje srovnatelná alternativní léčba (např. Glivec u CML), nemocný překračuje věkový limit, má jinou závažnou chorobu kontraindikující transplantační zátěž včetně RIC zátěže či transplantaci vědomě odmítá. Od okamžiku stanovení diagnózy má být v těchto indikacích vždy zahájeno intenzivní vyhledávání vhodného dárce.

2. Individuální indikace: jde o indikace, kdy lze předpokládat, že transplantační léčba má obecně přinejmenším stejné výsledky jako jiný léčebný postup. Pro konkrétního pacienta pak transplantační léčba může objektivně přinést výsledek podstatně lepší, nicméně stejný závěr není možné učinit obecně pro celou skupinu nemocných s danou diagnózou. Dnes dostupné transplantační techniky a nový pohled na faktory jako věk a přidružené choroby činí stanovení této indikace velice komplexním. Např. snížení časné transplantační mortality zavedením RIC transplantační podstatně změnilo analýzy rizika/profitu alogenních transplantací ve srovnání k jiným léčebným možnostem. Správné stanovení individuální indikace tak vyžaduje pečlivé posouzení a zvážení řady individuálních faktorů, dostupnosti dárce, zdroje krvetvorných buněk, typu přípravného režimu apod. Nicméně i v případě této indikace by mělo být zahájeno co nejčasnější vyhledávání vhodného dárce a v případě dostupnosti dárce by mělo být obratem konzultováno transplantační centrum ohledně definitivního posouzení indikace a posouzení doby provedení transplantace.

3. Transplantace podle klinického protokolu: jde o indikace, kdy za současného stavu poznání není možné jednoznačně definovat přínos a význam transplantační léčby ve srovnání s jinými léčebnými možnostmi. Lze však předpokládat, že transplantační výsledky nejsou horší a zároveň existují důvody předpokládat, že transplantační léčba by v dané situaci mohla přinést prospěch. Zároveň neexistuje jiná léčba, která by nemocnému nabízela signifikantně větší pravděpodobnost zvládnutí nemoci. Tyto transplantace by měly být prováděny v rámci klinických protokolů. Protokol studie musí být schválen etickou komisí a musí odpovídat současným národním standardům.

4. Transplantace není indikována: jedná se o indikaci, kdy je transplantace zamýšlena pro chorobu ve fázi nebo stádiu, kdy nemocní nejsou běžně transplantováni. Tato kategorie také zahrnuje časná stádia nemoci, kdy výsledky netransplantační, konvenční léčby neopravňují vystavit nemocného dodatečnému riziku transplantační mortality. Nebo kdy nemoc je naopak tak pokročilá, že naděje na úspěšnost transplantace je do té míry malá, že riziko odběru zdravého dárce je těžko ospravedlnitelné. Samozřejmě je nutné předpokládat určitou míru překrývání se mezi kategoriemi vývojové a neindikované transplantace.

Uvedená definice neplatí pro situace, kdy je dostupný syngenní dárce.

Komentář k transplantačním indikacím u jednotlivých nemocí u dospělých

1. Akutní myeloidní leukémie (AML)

Nemocní s AML v první klinické remisi jsou obvykle indikováni k aloSCT nebo auto SCT na základě individuální indikace (nebo na základě klinického protokolu). V první remisi není doporučováno indikovat aloSCT u nemocných s příznivým cytogenetickým podtypem AML: t(8; 21), inv(16) a t(15;17). Výjimkou jsou nemocní s M3 s přetrvávající molekulární pozitivitou PML/RAR po konsolidaci nebo záchranné chemoterapii. V těchto případech je doporučována aloSCT s HLA identickým sourozencem nebo nepříbuzným dárce. Nemocní v první remisi s jinými cytogenetickými abnormalitami nebo s normálním karyotypem jsou indikováni k aloSCT s HLA identickým sourozencem. Zbývající nemocní v první remisi klasifikovaní s ohledem na specifické cytogenetické abnormality (např. monosomie 7) jako „vysoce riziková skupina“ jsou indikováni k aloSCT s HLA identickým sourozencem nebo nepříbuzným dárce. Nemocní, kteří nedosáhli kompletní remise jedním cyklem indukční chemoterapie jsou indikováni k aloSCT s HLA identickým sourozencem, pokud dovolí čas, pak i s nepříbuzným dárce. K aloSCT jsou indikováni rovněž nemocní v časném relapsu, v druhé nebo pozdější remisi. AloSCT není indikována u nemocných v rozvinutém relapsu choroby. K autoSCT jsou indikováni nemocní v první remisi, není-li dostupný vhodný dárce. RIC transplantace jsou indikovány u starších nemocných nebo u nemocných, u kterých celkový stav nedovoluje plnou transplantační přípravu, je-li leukémie v remisi.

Akutní lymfoblastické leukémie (ALL)

V současnosti některá pracoviště indikují k aloSCT všechny nemocné s ALL v první remisi, je-li dostupný HLA identický sourozec. Nicméně za standardní lze pokládat indikaci k aloSCT s HLA identickým i nepříbuzným dárce pouze u nemocných s ALL se špatnými prognostickými faktory, např. t(9;22) nebo t(4;11), prodlouženou dobou k dosažení remise, či s přetrvávající minimální residuální chorobou po indukci a konsolidaci. Rovněž nemocní v druhé kompletní remisi naplňují standardní kritérium pro aloSCT s HLA identickým příbuzným i nepříbuzným dárce. Obdobně jako nemocní s AML i nemocní s ALL, kteří nedosáhnou kompletní remise po prvním cyklu indukční chemoterapie jsou indikováni po dosažení remise k aloSCT s HLA identickým sourozencem a dovolí-li čas, i s nepříbuzným dárce.

Chronická myeloidní leukémie (CML)

I přes zavedení imatinibu do léčby CML zůstává aloSCT jedinou kurativní léčbou této nemoci. Současná data naznačují, že k aloSCT jsou indikováni následující nemocní v první chronické fázi (po zhodnocení prognostického rizika podle Sokala a/nebo Hasforda, léčebné preference nemocného a stanovení rizika aloSCT dle EBMT kritérií): pacienti léčení imatinibem, kteří nedosáhli hematologické remise po 3 měsících léčby, žádné cytogenetické odpovědi po 6 měsících léčby, velké cytogenetické odpovědi po jednom roce a nemocní, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi, k léčebnému selhání imatinibu nebo k progresi choroby. U nemocných s přidruženými chorobami nedovolujícími standardní transplantační přípravu je indikována RIC transplantace. EBMT rizikové skóre (Gratwohlho skóre) je vhodné k identifikaci nemocných s vysokým rizikem transplantační mortality, u kterých by měla být spíše zvažována RIC transplantace nebo jiná než transplantační léčba. RIC transplantace není indikována mimo chronickou fázi nemoci. Nemocní v akceleraované fázi a blastické krizi by měli podstoupit transplantaci se standardní přípravou. AutoSCT není v současnosti u nemocných s CML indikována.

Myeloproliferativní choroby jiné než CML

Třebaže zkušenosti s transplantací u nemocných s pravou polycytémií, primární myelofibrózou a jinými myeloproliferativními chorobami jsou zatím pouze částečné, měla by být u nemocných s vysokým rizikem zvažována aloSCT i autoSCT jako individuální indikace. AloSCT je dnes jedinou kurativní léčbou. V ideálním případě by nemocní neměli vykazovat vyšší než 10% blastickou infiltraci.

Myelodysplastický syndrom (MDS)

AloSCT zůstává u MDS jedinou kurativní léčbou a je indikována standardně nebo individuálně dle typu MDS a rizika nemoci dle IPSS. U nemocných s RA je aloSCT standardní metodou u nemocných s intermediárním II. rizikem dle IPSS (těžká cypenie a nepříznivé změny karyotypu), jinak jde u této skupiny o výkon přísně individuální. U nemocných s RAEB a RAEB-T je aloSCT standardní metodou, přičemž nejlepších výsledků je dosahováno zejména v případech, kdy je předchozí chemoterapií dosaženo redukce blastů pod 10%. AutoSCT je indikována u nemocných, kteří dosáhli klonální remise po chemoterapii.

Chronická lymfatická leukémie (CLL)

AloSCT přichází v úvahu jako léčebná možnost u mladších, dříve již léčených nemocných s nepříznivou prognózou definovanou klinickým a cytogenetickým vyšetřením, u nemocných refrakterních na léčbu fludarabinem nebo relabujících po této léčbě do 12 měsíců od jejího ukončení a u pacientů relabujících do 24 měsíců po provedení autoSCT. AloSCT je zatím stále jedinou léčbou s kurativním potenciálem. Na rozdíl od konvenční léčby může poskytnout dlouhodobou remisi i u geneticky nepříznivých a refrakterních forem a je tak jasně přínosnější než jakákoliv jiné záchranná terapie i přes zvýšenou transplantační mortalitu při standardní přípravě. Stejných výsledků lze dosáhnout i u nemocných ve vyšším věku RIC transplantací. Zatím nebyly zaznamenány žádné přesvědčivé důkazy o zhoršení transplantačních výsledků při použití nepříbuzného dárce. V uvedených situacích lze proto aloSCT považovat za standardní indikaci. AutoSCT může být zvažována jako individuální indikace u nemocných s vysokým rizikem choroby v kompletní nebo nodulární parciální remisi.

Hodgkinův lymfom (HL)

AutoSCT je standardní indikací pro relabované nemocné. Transplantaci zatím nelze považovat za indikovanou u nemocných v první kompletní remisi ani v případech s rizikovými prognostickými faktory v době stanovení diagnózy. Za standardní indikaci lze považovat rovněž lymfogranulom refrakterní k první linii léčby a zároveň senzitivní k záchranné chemoterapii.

Nemocní s plně refrakterní chorobou mohou naplnit individuální indikaci pro tandemový protokol s úvodní autoSCT s cílem zmenšení rozsahu nádoru a následnou aloSCT s redukcí přípravou. Samotná aloSCT (zvláště za použití RIC protokolů) je individuálně indikována při relapsu nemocných se špatnými prognostickými faktory a při opakovaném relapsu včetně nemocných, kteří relabovali po autoSCT.

Nehodgkinovské lymfomy (NHL)

a) Folikulární lymfom - u nemocných s folikulárním NHL není indikována autoSCT v první linii léčby s výjimkou vysoce rizikových nemocných. AutoSCT se stává standardní indikací u relabujících nemocných. AloSCT naplňuje individuální indikaci u relabovaných nemocných při dostupnosti HLA kompatibilního příbuzného či nepříbuzného dárce.

b) Difúzní velkobuněčný B-NHL - autoSCT je považována za standardní indikaci u relabujících vysoce maligních B-NHL. Indikaci autoSCT v první linii léčby lze považovat za individuální indikaci u nemocných s kumulací nepříznivých

prognostických faktorů. Nemocné relabující po autoSCT lze individuálně indikovat k aloSCT za použití RIC protokolů, je-li dostupný HLA identický nebo příbuzný či nepříbuzný dárcem. AutoSCT není indikována u refrakterních nemocných.

c) NHL z pláštových buněk - vzhledem k nepříznivé prognóze tohoto lymfomu lze považovat časnou intenzifikaci první linie léčby pomocí autoSCT za indikaci standardní, pomocí aloSCT za indikaci individuální.

d) Lymfoblastický lymfom - nemocní s lymfoblastickým lymfomem mohou být individuálně konsolidováni autoSCT. Mladší nemocní mohou být individuálně indikováni k aloSCT po dosažení první remise choroby.

e) T-NHL - nemocní s T-NHL mají obvykle horší až špatnou prognózu. AutoSCT může být proto individuálně zvažována jako konsolidační léčba po první linii léčby. Při dostupnosti HLA shodného dárcem lze individuálně indikovat i aloSCT s RIC protokolem.

Mnohočetný myelom (MM)

AutoSCT je považována za dosud nejúčinnější léčebnou metodu u všech vhodných nemocných s nově diagnostikovaným MM. Doporučenou věkovou hranicí pro provedení autoSCT je věk do 65 let, ale hranice není striktní. Tandemová autoSCT má lepší výsledky než jednoduchá autoSCT u nemocných, kteří nedosáhnou CR nebo VGPR (pokles po 10% vstupní hladiny paraproteinu) po první autoSCT. Míra léčebné odpovědi před transplantací nemá žádný prognostický význam. Pro rezistentní nemocné na vstupní indukční léčbu je urychlené provedení autoSCT jedinou šancí na dlouhodobé přežití. AloSCT má pravděpodobně větší kurativní potenciál, nicméně je zatížena vysokou transplantací mortalitou. AloSCT lze tak individuálně indikovat u nemocných s relabujícím onemocněním, u kterého je i velmi účinné opakování autoSCT. Výhradně v klinických studiích se zkoumá přínos aloSCT či kombinace autoSCT s následnou aloSCT s RIC přípravou u nově diagnostikovaných nemocných s MM.

Speciální přístup vyžaduje amyloidóza. AutoSCT je u této diagnózy více riziková než u MM zvláště díky známému či skrytému orgánovému poškození amyloidem. V řadě případů vyžaduje stav redukci dávky myeloablativního režimu, není-li autoSCT kontraindikováno.

Získaná těžká aplastická anémie (SAA)

AloSCT s HLA identickým sourozencem je standardní indikací u nemocných s SAA ve věku pod 40 let. Poslední data ukazují, že aloSCT s nepříbuzným dárcem provedená po RIC přípravě dosahuje u této věkové kategorie stejných výsledků jako imunosuprese. Starší nemocní nebo nemocní bez dostupnosti HLA identického dárcem jsou léčeni kombinací ATG a CSA. Medián doby odpovědi po této léčbě je 2-3 měsíce. Definitivní zhodnocení odpovědi na uvedenou imunosupresivní léčbu by proto mělo být provedeno až zhruba po 4 měsících od jejího zahájení, zvláště je-li zvažována následná aloSCT s nepříbuzným dárcem.

Solidní nádory

Přínos transplantace v léčbě solidních nádorů zůstává obtížně zhodnotitelný. S přihlédnutím k dostupným datům lze pokládat za odůvodnitelnou individuální indikaci autoSCT u určitých skupin nemocných s neuroblastomem, Ewingovým sarkomem a extranodálním germinálním nádorem. Řada rozsáhlých, randomizovaných studií sledujících význam autoSCT u karcinomu prsu, a to jak ve smyslu adjuvantní léčby či vysoce dávkované chemoterapie u metastazovaného nádoru, neprokázala žádný přínos. Do současnosti také neexistuje žádná prospektivní randomizovaná studie prokazující přínos transplantace u nemocných s ovariálním karcinomem, malobuněčným plicním karcinomem a germinálním nádorem. AutoSCT u solidních nádorů tak mají

indikační opodstatnění pouze v rámci klinických protokolů. Zájem o léčbu solidních nádorů aloSCT se zvýšil zavedením RIC transplantací, zvláště po popsání dosažení kompletních remisí u některých nemocných. Některé druhy solidních nádorů, jako např. renální karcinomy, se mohou stát možnou transplantační indikací. Rovněž tuto léčbu je však nutné provádět v rámci klinických protokolů.

Autoimunní choroby

AutoSCT po vhodné zvolené transplantační přípravě s cílem dosáhnout co největší imunodeprese může být zvažována pro vybrané nemocné s těžkou roztroušenou sklerózou, systémovou sklerodermií, revmatoidní artritidou, systémovým lupus erythematoses, autoimunní cypopénií a Crohnovou chorobou. Transplantační indikace se pohybuje na rozmezí individuální a podle klinického protokolu dle případu. Pro ostatní autoimunní choroby lze autoSCT považovat v současnosti za indikaci podle klinického protokolu. Stejně tak aloSCT nutno v současnosti považovat u některých nemocných s velice nepříznivou prognózou za indikaci podle klinického protokolu.

Komentář k transplantačním indikacím u jednotlivých nemocí u dětí

Akutní myeloidní leukémie (AML)

Nemocní s AML v první hematologické remisi nejsou indikováni k autoSCT. K alogenní transplantaci v první remisi jsou standardně indikováni pouze nemocní, kteří nedosáhli kompletní remise po druhém bloku chemoterapie, pacienti s prognosticky nepříznivými změnami karyotypu (např. monosomie chromozomu 7) a pacienti se sekundární AML. K aloSCT od jakéhokoliv vhodného dárcem jsou indikováni rovněž nemocní v druhé nebo pozdější remisi. AloSCT není indikována u nemocných v rozvinutém relapsu choroby. Alogenní transplantace s použitím haploidentického dárcem je indikována individuálně.

Akutní lymfoblastické leukémie (ALL)

AloSCT u dětí s ALL standardního rizika není v první remisi indikována. K aloSCT od sourozeneckého i nepříbuzného dárcem jsou v první remisi indikováni pacienti s pomalou odpovědí na indukční léčbu (pozdní dosažení remise, nedosažení kompletní remise, vysoká minimální residuální nemoc) a ALL s t(9;22) či t(4;11). Rovněž nemocní v druhé i třetí kompletní remisi naplňují standardní kritérium pro aloSCT s HLA identickým příbuzným i nepříbuzným dárcem. AloSCT není indikována u nemocných dětí, které nejsou v době transplantace v hematologické remisi. Alogenní transplantace s použitím haploidentického dárcem u pacientů v remisi ALL je indikována individuálně jen v rámci klinického protokolu. Autologní SCT není u dětí s ALL indikována.

Chronická myeloidní leukémie (CML)

I přes zavedení imatinibu do standardní léčby CML zůstává aloSCT jedinou kurativní léčbou této nemoci. Děti jsou indikovány k aloSCT po dosažení klidové chronické fáze časně v průběhu nemoci. Před transplantací je indikována léčba Glicemem. Standardní předtransplantační přípravou je myeloablativní režim, použití RIC je omezeno na klinické protokoly či individuální indikaci s ohledem na komorbiditu pacienta v době transplantace. AloSCT u nemocných v pokročilejším stádiu není na rozdíl od dospělých v pediatrii kontraindikována, ale je posuzována individuálně. AutoSCT není v současnosti u dětí s CML indikována. Alogenní transplantace s použitím haploidentického dárcem je indikována individuálně.

Myeloproliferativní choroby jiné než CML

Tato onemocnění jsou v pediatrii vzácná. Třebaže zkušenosti s transplantací u nemocných s pravou polycytemií, primární

myelofibrósu a jinými myeloproliferativními chorobami jsou zatím pouze částečné, měla by být u nemocných s vysokým rizikem zvažována aloSCT jako individuální indikace. AloSCT je dnes jedinou kurativní léčbou.

Tabulka č. 1: Návrh indikací k transplantaci krvetvorných buněk u dospělých (nezahrnuje nemocné s dostupností syngenního dárce)

Dg.	Stav choroby	Allo			Auto	
		Sourozencec	Nepřib. době shodná	Nepřib. neshodná		
AML	CR1 (střední/vysoké riziko)	S	I	K	S	
	CR2, CR3, počínající relaps	S	S	I	N	
	M3 molekul. persistence	S	I	K	N	
	M3 druhá molekul. remise	S	I	K	S	
	relabující/refrakterní	I	K	K	N	
ALL	nízké riziko CR1	N	N	N	N	
	vysoké riziko CR1	S	S	I	N	
	CR2, počínající relaps	S	S	I	N	
	relabující/refrakterní	I	K	N	N	
CML	chronická fáze	S	S	N	N	
	akcelerovaná fáze	S	S	I	N	
	blastická krize	N	N	N	N	
Myeloproliferativní choroby (mimo CML)		I	I	K	I	
MDS	RA, RAEB	S	S	I	I	
	RAEB-t, sAML v CR1, CR2	S	S	I	N	
CLL	vysoké riziko	S	S	K	I	
B-NHL						
Difúzní velkobuněčný CR1		N	N	N	I	
chemosenzit. relaps, CR2 a více refrakterní		K	K	N	S	
MCL		I	I	K	S	
chemosenzit. relaps, ≥ CR2		S	S	K	S	
LB		I	K	N	I	
chemosenzit. relaps, ≥ CR2 refrakterní		I	I	K	I	
Folikulární		N	N	N	I	
chemosenzit. relaps, CR2 a více		I	I	N	S	
T-NHL		I	I	N	I	
chemosenzit. relaps, CR2 a více refrakterní		I	I	K	I	
K		K	K	N	K	
HL		N	N	N	N	
chemosenzit. relaps, CR2 a více refrakterní		I	I	N	S	
I		I	I	K	I	
MM		I	I	K	S	
SAA		S	N	N	N	
nově diagnostikovaná relabující/refrakterní		S	S	I	N	
Ca prsu		N	N	N	K	
metastazující chemosenzit.		K	K	N	K	
Germinární nádory		N	N	N	I	
senzit. relaps refrakterní a nepříznivá prognóza		N	N	N	I	
Ovariální Ca		N	N	N	K	
MRD refrakterní		K	K	N	N	
Malobuněčný Ca plic		K	K	N	N	
metastazující		K	K	N	N	
Renální Ca		K	K	N	N	
metastazující		K	K	N	N	
Imunní cypopénie		K	N	N	I	
Revmatoidní artritida		K	N	N	I	
SR		K	N	N	I	
SLE		K	N	N	I	
Systémová sklerodermie		K	N	N	I	
Crohnova nemoc		N	N	N	I	

S = standardní indikace; I = individuální indikace; K = klinický protokol; N = není indikována,

CR 1, 2 = kompletní remise 1, 2; MRD = minimální reziduální nemoc; MCL = NHL z pláštových buněk; SR = roztroušená skleróza; SLE = systémový lupus erythematosus

Myelodysplastický syndrom (MDS)

AloSCT včetně použití nepříbuzného dárce je u dětí standardně indikována jako léčebná možnost první volby u nemocných s MDS. AutoSCT není v současnosti u nemocných dětí s MDS indikována. Allogenní transplantace s použitím haploidentického dárce je indikována individuálně.

Hodgkinův lymfom (HL)

AutoSCT je standardní indikací pro nemocné s relapsem LG. Transplantaci zatím nelze považovat za indikovanou u nemocných v první kompletní remisi ani v případech s rizikovými prognostickými faktory v době stanovení diagnózy. Za standardní indikaci k autoSCT lze považovat rovněž lymfogranulom refrakterní k první linii léčby a zároveň senzitivní k záchranné chemoterapii. AloSCT s použitím HLA shodného sourozence je individuálně indikována při relapsu nemocných se špatnými prognostickými faktory a při opakovaném relapsu včetně nemocných, kteří relabovali po autoSCT. AloSCT s použitím nepříbuzného dárce je považována za vývojovou.

Tabulka č. 2: Návrh indikací k transplantaci krvetvorných buněk u dětí

Dg.	Stav choroby	Allo			Auto	
		Sourozencec	Nepřib. době shodná	Nepřib. neshodná		
AML	CR1 nízké riziko	N	N	N	N	
	CR1 vysoké riziko	S	S	S	N	
	CR2, CR3	S	S	S	I	
	sAML	S	S	S	N	
ALL	nízké riziko CR1	N	N	N	N	
	vysoké riziko CR1	S	S	I	N	
	CR2, CR3	S	S	I	N	
	mimo CR	N	N	N	N	
CML	chronická fáze	S	S	S	N	
	akcelerovaná fáze	S	S	I	N	
	blastická krize	I	I	I	N	
Myeloproliferativní choroby (mimo CML)		I	I	K	N	
MDS	RA/RC	I	I	N	N	
	ostatní	S	S	S	N	
NHL	CR1	N	N	N	I	
	CR2/CR3	S/I	S/I	N	I	
HL	CR1	N	N	N	I/N	
	relaps, CR2	I	K	K	S	
Solidní tumory		K	K	K	I	
Ewingův sarkom		I	N	N	I	
Neuroblastom high risk, relabující		I	K	N	S	
SAA	nově diagnostikovaná relabující/refrakterní	S	N	N	N	
	S	S	S	I	N	
Vrozené poruchy metabolismu, aj.						
mukopolysacharidóza I. typu (Hurler)		S	S	I	N	
adrenoleukodystrofie (COALD)		S	S	I	N	
maligní osteopetróza		S	S	S	N	
ostatní		K	K	K	N	
Primární těžké imunodeficiencie (SCID, WAS, FHL,...)		S	S	S	N	
Vrozené kombinované imunodeficiencie (CID)		I	I	N	N	
Vrozené poruchy krvetvorby/hemoglobinopatie		S	I	N	N	
Autoimunita						
Revmatoidní artritida		N	N	N	I	
SM		N	N	N	I	
SLE		N	N	N	I	

S = standardní indikace; I = individuální indikace; K = klinický protokol; N = není indikována,

CR 1, 2, 3 = kompletní remise 1, 2, 3;

Nehodgkinovské lymfomy (NHL)

Dětsí pacienti s NHL mají velmi dobrou prognózu při léčbě chemoterapií a radioterapií. Při částečné odpovědi na primární

chemoterapii či v případě chemosenzitivního relapsu je indikována autoSCT (Burkitt, DLBCL, ALCL). Nemocné relabující po chemoterapii či po autoSCT lze indikovat k aloSCT (např. ALCL, T/preB LL), je-li dostupný HLA shodný rodinný či nepříbuzenský dárce.

Získaná těžká aplastická anémie (SAA)

AloSCT s HLA identickým sourozencem je standardní indikací u nemocných dětí s SAA. Transplantace je indikována co nejdříve po stanovení diagnózy. Pacienti, u kterých není dostupný HLA identický sourozenec, jsou léčeni kombinací antilymfocytárního globulinu (ALG) a cyklosporinu A (CSA). Medián doby odpovědi po této léčbě je 2-3 měsíce. Definitivní zhodnocení odpovědi na uvedenou imunosupresivní léčbu by proto mělo být provedeno až zhruba po 4 měsících od jejího zahájení, zvláště je-li zvažována následná aloSCT s nepříbuzným dárce. Aplastická anémie vzniklá na podkladě Fanconioho anémie je pak indikací k alogenní transplantaci s redukovanou intenzitou předtransplantační přípravy od shodného rodinného i od jiného nepříbuzného dárce, a to bez předchozí imunosupresivní léčby.

Solidní nádory

Přínos transplantace v léčbě solidních nádorů zůstává obtížně zhodnotitelný. S přihlédnutím k dostupným datům lze pokládat za standardní indikaci autoSCT u neuroblastomu vysokého rizika a individuální indikaci u Ewingova sarkomu. AutoSCT u solidních nádorů mají indikační opodstatnění pouze v rámci klinických protokolů, resp. jako vývojová indikace. Zájem o léčbu některých solidních nádorů v dětském věku aloSCT se zvýšil zavedením RIC transplantací, zvláště po popsání dosažení kompletních remisí u některých nemocných. Některé druhy solidních nádorů, jako např. renální karcinomy či měkkotkáňové sarkomy, se mohou stát možnou transplantační indikací. Rovněž tuto léčbu je však nutné provádět v rámci klinických protokolů a indikaci považovat za vývojovou. Výjimkou je vysoce rizikový či relabující neuroblastom, kde je možno individuálně indikovat aloSCT s použitím shodného sourozence. Alogenní transplantace s použitím haploidentického dárce je indikována individuálně jen v rámci klinického protokolu.

Poruchy imunity

K aloSCT jsou standardně neprodleně indikovány děti s těžkou formou vrozené imunodeficiencie (7). V některých pří-

padech je možno takové pacienty transplantovat i bez použití myeloablativního režimu s použitím RIC či dokonce bez jakékoliv přípravy. Předpokladem úspěchu je mj. především včasné provedení transplantace, proto je klíčová rychlá identifikace možného dárce včetně jakéhokoliv nepříbuzného dárce. Závazná kritéria a indikace k transplantacím aktualizují evropské společnosti (EBMT, ESID).

Vrozené poruchy metabolismu, aj.

K aloSCT jsou standardně neprodleně indikovány děti v dosud dobrém klinickém stavu s mukopolysacharidózou I typu (Hurler), adrenoleukodystrofií (COALD) a maligní osteopetrózou (8). Těžké poškození pacienta nepříznivým průběhem onemocnění či při pozdním stanovení diagnózy je kontraindikací transplantace, neboť jejím očekávaným efektem u metabolických poruch je zástava degenerativních většinou ireverzibilních změn. Proto i v těchto případech je předpokladem úspěchu především včasné provedení transplantace, klíčová je tedy rychlá identifikace možného dárce včetně jakéhokoliv nepříbuzného dárce. Indikace k aloSCT u ostatních onemocnění v této skupině je individuální až vývojová v rámci klinických protokolů.

Vrozené poruchy krvevotvorby (IBMF)

K aloSCT jsou indikovány děti s nepříznivým průběhem (dlouhodobá závislost na častých transfuzích krve) vrozené poruchy krvevotvorby, například Diamondovy-Blackfanovy anémie, vrozené hemoglobinopatie, amegakaryocytární trombocytopenie,...). Indikace k alogenní transplantaci od HLA vhodného dárce (sourozenec, nepříbuzenský) je individuální. Hlavním kritériem je posouzení rizik a výhod transplantace proti podpurné léčbě.

Autoimunní choroby

AutoSCT po vhodně zvolené transplantační přípravě s cílem dosáhnout co největší imunosuprese může být zvažována pro vybrané nemocné, u kterých selhala veškerá v současné době dostupná kombinovaná imunosupresivní léčba (těžká roztroušená skleróza, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematoses, apod.). Transplantační indikace se pohybuje na rozmezí individuální a vývojové indikace dle případu. Pro ostatní autoimunní choroby lze autoSCT považovat v současnosti za indikaci vývojovou. Stejně tak aloSCT nutno v současnosti považovat u některých nemocných s velice nepříznivou prognózou za indikaci vývojovou.

Literatura :

1. Koza V., Indrák K., Ivašková E. et al.: Indikace k alogenním a autologním transplantacím krve a kostní dřeni. Doporučení Hematologické společnosti ČLS JEP a Onkologické společnosti ČLS JEP. Praktický lékař 1997, 77 (10): 476-481.
2. Schmitz N., Gratwohl A., Goldman J.M.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1996 and proposals for an operational classification. Bone Marrow Transplant 1996, 17: 471-477.
3. Goldman J.M., Schmitz N., Niethammer D., Gratwohl A.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1998. Bone Marrow Transplant 1998, 21: 1-7.
4. Gratwohl A., Hermans J., Baldomero H. et al.: Indications for haemopoietic precursor cell transplants in Europe. Br J Haematol 1996, 92: 35-43.
5. Urbano-Ispizua A., Schmitz N., de Witte T. et al.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2002, 29: 639-646.
6. Ljungman P., Urbano-Ispizua A., Cavazzana-Calvo M. et al.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2006, 37: 439-449.
7. Grunebaum E., Mazzolari E., Porta F. et al: Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. JAMA 2006, 295 (5): 508-518.
8. Steward C.G., Jarisch A.: Haemopoietic stem cell transplantation for genetic disorders. Arch Dis Child 2005, 90 (12): 1259-1263.

Došlo: srpen 2006.
Přijato: říjen 2006.