

## 19. Autologní a alogenní transplantace krvetvorných buněk a přehled jejich indikací v České republice v roce 2023

Pavel Jindra, Michal Karas, Daniel Lysák, Marta Krejčí, Jiří Mayer

### 19.1 Úvod

**Transplantace krvetvorných buněk** (*hematopoietic stem cell transplantation, HSCT*) je efektivní léčebná procedura pro mnoho získaných i vrozených onemocnění krvetvorby, včetně některých vzácných poruch imunitního systému a enzymatických metabolických onemocnění (*Gratwohl, 2010; Passweg, 2022; Snowden 2022*). Transplantaci předchází podání přípravného předtransplantačního režimu (nejčastěji jde o kombinaci cytostatik, případně i celotělového ozáření), který má za cíl zničit stávající neefektivní či patologickou krvetvorbu a eradikovat zbylé maligní buňky. V případě alogenní transplantace má zároveň potlačit imunitní systém pacienta, aby bylo možné bezproblémové přihojení krvetvorného a imunitního systému dárce. Aplikace přípravného režimu (*conditioning*) je zatížena hematologickou a nehematologickou toxicitou. Vysoké dávky cytostatik využívané při transplantacích krvetvorných buněk vedou k dlouhodobému až ireverzibilnímu útlumu kostní dřeně pacienta (u alogenních transplantací není silná cytotoxická příprava podmínkou a v některých případech může být pouze imunosupresivní) a rekonstrukce krvetvorby po transplantaci je umožněna podáním štěpu krvetvorných buněk. Uchycení krvetvorných buněk, obnova krvetvorby a reparace krevního obrazu (tzv. engraftment) nastává zpravidla do 2-3 týdnů po transplantaci. Kinetika přihojení je ovlivněna typem transplantátu a rychlejší je po podání periferních kmenových buněk v porovnání s kostní dření (*Schmitz 2006*).

Rozlišujeme **dva základní typy transplantací:**

**Autologní transplantace** znamená, že pro transplantaci jsou použity vlastní krvetvorné buňky nemocného, odebrané zpravidla ve stadiu remise nebo minimální aktivity základní nemoci. Léčebný efekt spočívá v podání vysocedávkované chemoterapie a infuze autologního transplantátu slouží pouze k obnově vlastní krvetvorby pacienta zničené myeloablativní chemoterapií.

**Alogenní transplantace** znamená, že pro transplantaci jsou použity krvetvorné buňky jiného člověka, nejčastěji je to HLA kompatibilní sourozenec nebo nepříbuzenský dobrovolník z registru dárců. Předpokladem je shoda transplantačních (HLA) znaků mezi dárce a

příjemcem, nicméně možné jsou v současné době i příbuzenecké transplantace s částečně shodným tzv. haploidentickým dárcem.

Na rozdíl od autologní transplantace, jejíž princip spočívá v prostém obnovení krvetvorby po vysocedávkované chemoterapii, je kurativní efekt alogenní transplantace mnohem komplexnější. Alogenní transplantace spoléhá na interakci mezi imunitním systémem dárce a nádorem resp. tkáněmi příjemce. Kromě přípravného protokolu jsou klíčovými faktory T-lymfocyty dárce schopné rozpoznat přežívající nádorové buňky příjemce, které pak jsou imunitními mechanizmy likvidovány. Jde o tzv. reakci štěpu proti nádoru (*graft-versus-leukemia, GVL*), která může eradikovat reziduální nemoc resp. bránit relapsu nádorového onemocnění. Imunokompetentní buňky dárce tak hrají zásadní roli v efektivitě alogenní transplantace a alogenní HSCT je *de facto* **buněčnou imunoterapií**. GVL efekt bývá ovšem často spjatý s reakcí štěpu proti hostiteli (*graft-versus-host disease, GVHD*), která naopak poškozuje tkáň a orgány hostitele (nejčastější bývá postižení kůže, jater, sliznice gastrointestinálního traktu, dále dutiny ústní a očí).

Léčba pomocí transplantace krvetvorných buněk je standardně v České republice (ČR) prováděna od devadesátých let 20. století. Postavení autologní i alogenní transplantace v léčebných algoritmech se průběžně mění, zejména v souvislosti s příchodem nových cílených léků či rozvojem imunoterapeutických postupů. Přesto zůstává provedení HSCT u celé řady onemocnění, především některých hematologických malignit (90 % všech HSCT indikací), nenahraditelnou terapeutickou modalitou, která umožňuje vyléčení jinak neřešitelného a smrtelného onemocnění. Na druhé straně je třeba si uvědomit, že tento terapeutický výkon s sebou nese řadu možných závažných komplikací, které mohou vést v některých případech i k úmrtí pacienta. Zatímco nerelapsová mortalita spojená s autologní transplantací je nízká (do 5 %), v případě alogenní transplantace se pohybuje kolem 20 % (*Jantunen 2006, Barret 2018*).

Provedení HSCT jednoznačně spadá do kompetence center intenzivní a specializované hematologické péče (CIHP), respektive transplantačních hemato-onkologických center, kterých je v současné době v ČR deset (rok 2023). Jedná se o specializovaná pracoviště v těchto nemocnicích: FN Plzeň (dospělí, auto/aloHSCT), VFN Praha (dospělí, autoHSCT), ÚHKP Praha (dospělí, aloHSCT), FN Brno (dospělí, auto/aloHSCT), FN Motol Praha (děti, auto/aloHSCT), FN Královské Vinohrady Praha (dospělí, autoHSCT), FN Hradec Králové (dospělí, auto/aloHSCT), FN Olomouc (dospělí, auto/aloHSCT), FN Ostrava (dospělí, auto/aloHSCT), FN Brno (děti, auto/aloHSCT).

**Hlavní současné HSCT indikace** podle zprávy Evropské skupiny pro transplantace kostní dřeně za rok 2020 (*European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT*) představují **myeloidní malignity** (98 % alogenních a 2% autologních), **lymfoidní malignity a mnohočetný myelom** (19% alogenních a 81% autologních) (*Passweg 2022*).

**Počty transplantací krvetvorných buněk v Evropě** dosud stále narůstají, v roce 2020 bylo v Evropě provedeno více než 45 000 HSCT, z toho bylo 41 % alogenních (18 796 případů) a 59 % autologních (26 568 případů). Nejčastější indikací pro alogenní transplantaci zůstává akutní myeloidní leukémie, pro autologní pak mnohočetný myelom. Díky novým netransplantačním postupům mírně klesá počet alogenní transplantací provedených pro aplastickou anémii, výrazněji pak pro chronickou lymfocytární leukémii, NHL/HL či mnohočetný myelom. Podobně u autologních transplantací je patrný mírný relativní výkonů provedených u pacientů s autoimunitními onemocněními a NHL.

Jednoznačným trendem posledních několika let je změna struktury dárců využívaných k alogenní transplantaci. Dochází k poklesu počtu transplantací provedených s HLA shodnými sourozenci a dramaticky klesá podíl transplantací s pupečnickovou krví. Významný rozvoj naopak zaznamenávají nepříbuzenské a haploidentické transplantace. Všechna výše uvedená data však mohou být modifikována COVID-19 pandemií, která transplantace globálně ovlivnila. (*Passweg 2022*).

V ČR je v posledních letech prováděno kolem 700 HSCT ročně, například v roce 2022 bylo v ČR provedeno 724 transplantací krvetvorných buněk, z toho bylo 35 % alogenních (z toho 13 % haploidentických) a 65 % autologních.

Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk jsou pravidelně publikovány Transplantační sekci České hematologické společnosti a České onkologické společnosti ČLS JEP, naposledy v roce 2016 (*Krejčí, 2016*). Tato doporučení jsou aktualizována na základě závěrů a doporučení EBMT (viz kapitola 19.3.)

Rozhodnutí k provedení transplantační léčby se řídí celou řadou faktorů na straně pacienta (celkový klinický stav, přítomnost přidružených onemocnění, věk) a jeho onemocnění (stav základní nemoci, prognostické faktory). Při zvažování alogenní transplantace vstupuje do hry ještě dostupnost a kvalita dárce. Všechny tyto okolnosti ovlivňují závěrečné indikační rozhodnutí. Proces posouzení indikace transplantace krvetvorných buněk je vysoce komplexní a individuální a patří do kompetence transplantačních center. Některé pojišťovny vyžadují posouzení indikace nepříbuzenské alogenní transplantace dokonce Meziústavní indikační komisí, kterou tvoří odborníci z center provádějících alogenní transplantace.

Autoři věří, že aktualizované shrnutí standardní evropské klinické praxe v roce 2022 může

pomoci především hematologickým a onkologickým pracovištím, která transplantace standardně neprovádějí, pomýšlet na možnou indikaci transplantační léčby správně a včas, což je základním předpokladem pro optimální léčebný výsledek u každého konkrétního nemocného.

## **19.2 Definice transplantace, kategorie dárců, zdroje krvetvorných buněk**

### **19.2.1 Transplantace krvetvorných buněk (HSCT)**

**Definice:** HSCT je dle recentní definice EBMT rozumí **jakákoliv procedura, při které jsou hemopoetické krvetvorné buňky od kteréhokoliv dárce a z libovolného zdroje podány příjemci s cílem částečně či úplně nahradit a obnovit jeho krvetvorbu** (Snowden, 2022).

*Krvetvorné* buňky mohou být získány z kostní dřeně, periferní krve nebo pupečnickové krve. Cíl provedení HSCT by měl být stanoven předem a celá procedura musí být prováděna v příslušném etickém rámci jak u příjemce, tak u dárce (nezbytné informované souhlasy apod.)

### **19.2.2 Klasifikace a kategorie dárců, typy transplantací**

**Základní typy dárců jsou následující: autologní, syngenní (jednovaječná dvojčata), alogenní. Kategorie alogenní dárce se dále rozděluje na příbuzenského a nepříbuzenského.**

HLA shoda u páru příjemce/alogenní dárce se obvykle vyjadřuje poměrem shody v klinicky relevantních HLA genech k neshodným, např. shoda 10/10 je kompletní shodu, analogicky shoda 9/10 je neshoda v 1 HLA genu (lokusu), analogicky shoda 5/10 je neshoda v polovině z HLA znaků (typicky u haploidních dárců, viz dále).

Optimální alogenní dárce má s pacientem shodné všechny důležité, klinicky relevantní HLA antigeny na úrovni jednotlivých HLA alel (tzv. HLA-identický dárce nebo plně shodný nepříbuzenský dárce – MUD). V současnosti se za klinicky nejvíce relevantní považují HLA antigeny kódované geny HLA-A,-B,-C,-DRB1 a proto je v těchto shoda vyžadována především. Nicméně pro optimální výsledek transplantace má význam i shoda v genech HLA-DQB1 a –DPB1.

#### **19.2.2.1 Příbuzenský dárce**

Může být buď **HLA shodný (genoidentický) sourozenec** (MSD = matched sibling donor, shodný 10/10) nebo **částečně HLA shodný příbuzný** (sourozenec, rodič, potomek či vzdálenější příbuzný). Tito částečně HLA shodní mají s příjemcem společný sdílený HLA haplotyp a nazývají se souhrnně **haploidentičtí dárce**. **Druhý nesdílený haplotyp je buď zcela neshodný, či má „náhodně“ některé antigeny shodné.** Tito haploidentičtí dárce mají typicky shodu 5/10, ale mohou mít některé HLA znaky shodné i na nesdíleném haplotypu a pak je shoda vyšší (6/10, 7/10).

#### 19.2.2.2. Nepříbuzenský dárce

Rozlišujeme „dobře“ (plně) shodné nepříbuzné dárce a částečně shodné nepříbuzné dárce.

Jako **dobře shodný nepříbuzenský dárce (MUD, well-matched unrelated donor)** je tedy definován dárce se shodou s příjemcem v 10/10

Jako **nepříbuzenský dárce s neshodou (MMUD, mismatched unrelated donor)** je definován dárce, který má s příjemcem alespoň jednu neshodu v antigenech/alelách HLA-A, -B, -C, -DR, respektive HLA-DR.

Haploidentičtí dárce a nepříbuzní dárce s neshodou (MMUD) se často zahrnují do společné skupiny nazývané **neshodní alternativní dárce (MMAD – mismatched alternative donors)**. Do této skupiny se řadí i pupečnicková krev, která je obvykle také částečně HLA neshodná.

**Podle typu dárce krvetvorných buněk tedy rozeznáváme tyto čtyři základní typy transplantací (Snowden, 2022):**

**A) Sourozenecká alogenní transplantace:** dárce je **HLA identický sourozenec** (bratr nebo sestra), tedy genotypově HLA identický dárce.

**B) Alogenní transplantace od dobře shodného nepříbuzného dárce (MUD)** – shoda 10/10

**C) Alogenní HSCT od alternativního neshodného dárce (MMAD)** – tato kategorie zahrnuje (1) částečně shodného nepříbuzného dárce (MMUD – definice výše) nebo (2) haploidentického dárce, popřípadě transplantaci pupečnickové krve.

**D) Autologní HSCT** – dárce a pacient jsou jedna a tatáž osoba.

#### 19.2.2.3. Vyhledávání dárce

Vyhledávání dárce by mělo začít co nejdříve od stanovení diagnózy, kde je potenciální nutnost provedení alogenní HSCT, což jsou typicky akutní leukémie. Zde je doporučeno provést typizaci úzké rodiny (sourozenci, rodiče děti) prakticky ihned po stanovení diagnózy. Získáme tak informaci jednak o přítomnosti/absenci HLA identického sourozence a současně i o potenciálních haploidentických dárcech.

Dárce první volby je HLA (geno)identický sourozenec, kterého však nalezneme pouze u menší části nemocných, navíc s rostoucím věkem transplantovaných logicky stoupá i věk sourozenců a to kompromituje jejich únosnost k odběru.

Nemá-li pacient HLA identického sourozence, zahajuje se vyhledávání v registrech dobrovolných dárců krvinečných buněk. V ČR se tak děje prostřednictvím 2 fungujících registrů: Českého národního registru dárců dřeně v Plzni a Českého registru dárců krvinečných buněk v Praze. Ty zajistí vyhledání dárce nejen ve svých databázích, ale současně organizují a koordinují i případné vyhledávání v registrech zahraničních. Děje se tak prostřednictvím sítě registrů, které dárce sdílejí v celosvětové databázi WMDA Search&Match. Současně oba registry zajišťují i transport krvinečných buněk ze zahraničí do transplantačních center. Aktuálně lze nalézt dobře shodného nepříbuzného dárce (MUD) pro cca 70-90% pacientů a to v horizontu 1-3 měsíců. Samotné darování krvinečných buněk je bezplatné, veškeré náklady spjaté s vyhledáním vhodného dárce a získáním štetu krvinečných buněk jsou v ČR hrazeny zdravotní pojišťovnou pacienta. Vlastní provedení transplantace krvinečných buněk (autologní i alogenní) u konkrétního nemocného je rovněž standardně v ČR hrazeno zdravotními pojišťovnami.

#### **19.2.2.4. Volba typu dárce, preference a hierarchie dárců**

Aktuálně lze konstatovat, že prakticky pro každého pacienta nalezneme potenciálního dárce:

- pro 10-20% HLA shodného sourozence
- pro 70-90% dobře HLA shodného nepříbuzného dárce (MUD)
- pro takřka 100% nalezneme MMAD (neshodného alternativního dárce), buď haploidentického příbuzného, nebo částečně neshodného nepříbuzenského (MMUD), popřípadě pupečnickovou krev (CB)

I když nalezneme dárce pro každého pacienta, problémem zůstává včasné nalezení a provedení vlastní transplantace, dále pak identifikace toho optimálního dárce. Je totiž zřejmé, že pro daného pacienta obvykle volíme mezi více dárce různého typu (MUD vs. MMUD vs. haploidentický příbuzný), případně více dárce stejného typu (několik MUD, několik haploidentických). Jednoznačný a definitivní konsensus v preferenci a hierarchii dárců není stanoven a je předmětem diskuzí, které jsou nad rámec účelu textu. Volba dárce je primárně ovlivněna typem a stádiem základního onemocnění, dále i řadou nemedicínských či logistických faktorů. Obecně existuje následující shoda v doporučeních:

- dárce 1. volby je HLA identický sourozenec
- dobře HLA shodný nepříbuzný dárce (MUD) je volbou č. 2.

- při nedostupnosti výše uvedených jsou alternativou MMAD – tedy buď částečně shodný nepříbuzný (MMUD) či haploidentický příbuzný
- pupečnicková krev je v rámci ČR používána minimálně, prakticky pouze u pediatrických nemocných

Výše uvedená hierarchie není absolutní a je modifikována konkrétním kontextem individuálního pacienta. Např. mladý zdravý MUD může být preferován před starším nemocným shodným sourozencem anebo urgentnost transplantace vede k preferenci rychle dostupného haploidentického dárce před MUD apod. Podrobnější údaje o problematice lze nalézt v literatuře (*Snowden 2022, Lee 2017, Ciurea 2019*)

### 19.2.3 Infúze dárcovských T-lymfocytů a imunoterapie

Infuze dárcovských lymfocytů (DLI) je charakterizovaná jako **podání T-lymfocytů (nebo jejich subpopulace) získaných od původního dárce alogenních krvetvorných buněk**, buď kryokonzervací části primárního štěpu, nebo dodatečně z plné krve pomocí leukaferézy. Důvodem k podání DLI je nejčastěji potransplantační relaps nádorového onemocnění, přetrvávající reziduální nemoc nebo smíšený chimérismus (přítomnost původní pacientovo krvetvorby po transplantaci). Podání DLI není jedinou imunoterapií, kterou je možné u transplantovaných pacientů provádět. Další nejčastější metodou je infuze mesenchymálních kmenových buněk k léčbě GVHD. Aplikovat je možné také různé selektované nebo geneticky modifikované populace lymfocytů, které se využívají v léčbě komplikací (virové infekce) či relapsů.

### 19.2.4 Zdroje krvetvorných buněk

Standardními zdroji krvetvorných buněk jsou **kostní dřev** (*bone marrow, BM*) a **periferní krvetvorné buňky** (*peripheral blood stem cells, PBSC*). V případě autologních transplantací jsou PBSC dominantním zdrojem krvetvorných kmenových buněk a využívají se u více než 99 % výkonů. Výhodou je jednodušší metoda odběru a zpracování, nižší riziko kontaminace transplantátu maligními buňkami a také možnost získat dostatečné dávky kmenových buněk k případnému zajištění opakovaných vysocedávkovaných chemoterapií (typicky pacienti s mnohočetným myelomem). Pro mobilizaci PBSC do periferní krve se využívá růstový faktor granulopoezy (filgrastim, G-CSF) v dávkách kolem 10 µg/kg/den, zpravidla v kombinaci s chemoterapií. Někteří pacienti nevyplaví po této mobilizaci dostatečné

množství kmenových (CD34+) buněk a označují se jako tzv. „poor“ mobilizéři. Situaci pacientů, jejichž PBSC nebyly dostatečně mobilizovány při standardní mobilizaci, je možné řešit využitím plerixaforu, který v kombinaci s G-CSF zlepšuje mobilizaci hematopoetických kmenových buněk (*DiPersio, 2009*).

Vlastní odběr periferních krvetvorných buněk se provádí pomocí separátorů krevních buněk. Optimální načasování odběru PBSC se řídí sledováním koncentrace CD34+ buněk v periferní krvi pomocí flowcytometrického vyšetření. Získaný transplantát se kryokonzervuje a uchovává se v tekutém dusíku, kde je možné jej dlouhodobě skladovat (měsíce až roky). Bezpečný transplantát autologních krvetvorných buněk obsahuje minimálně  $2 \times 10^6$  CD34+ buněk na kg hmotnosti příjemce (*Mohty 2014*).

Pro alogenní transplantace se využívají oba typy transplantátů získaných od zdravých dárců. PBSC se mobilizují G-CSF a odebírají aferézou, kostní dřeň se získává opakovanými aspiracemi z lopaty kosti kyčelní v celkové anestezii. Odlišná kompozice obou typů transplantátů nabízí určité výhody a nevýhody. PBSC dosahují rychlejšího obnovení krvetvorby a zkracují tak období útlumu kostní dřeně v potransplantačním období (*Sureda, 2015*). Naopak příjemci kostní dřeně mají menší riziko vzniku akutní a zejména chronické reakce štěpu proti hostiteli, díky menšímu obsahu T-lymfocytů ve štěpu (*Schmitz, 2006*). Transplantace PBSC může být spojena s méně častými relapsy základního onemocnění právě díky akcentaci GVHD, nicméně ve výsledku však nebývá statisticky významný rozdíl v přežití pacientů při porovnání obou typů transplantátů, a to jak u transplantací s redukovanou, tak myeloablativní přípravou (*Holtick 2015*). Vzhledem k tomu, že chronická GVHD může výrazně limitovat kvalitu života transplantovaného pacienta, je snaha její výskyt omezit, a to již vhodným výběrem dárce či typu transplantátu. Přestože jsou PBSC preferovaným typem štěpu (80–90 % alogenních transplantací), je stále častěji zvažována kostní dřeň. Samozřejmě se při volbě zdroje krvetvorných buněk musí být respektovat přání a rozhodnutí dárce.

Dalším možným zdrojem krvetvorných buněk jsou **buňky získané z pupečnickové krve** (*cord blood, CB*). Transplantace pupečnickové krve může být zvažována zejména u pediatrických pacientů s ohledem na omezené množství kmenových buněk v transplantátu. Nicméně CB transplantace mohou být prováděny i u dospělých pacientů, zpravidla využitím dvou nebo tří jednotek pupečnickové krve. Při výběru vhodné jednotky se sleduje nejen HLA shoda, kdy je možné akceptovat neshodu nepřesahující 2 HLA antigeny, ale také dávka kmenových buněk. Tento typ transplantátu se historicky využíval zejména v situacích, kdy nebyl dostupný



vhodný alogenní dárce kostní dřeně či PBSC. **Aktuálně se místo pupečnickové krve stále více prosazují haploidentické transplantace** a transplantace CB představují pouze do 2 % všech alogenních transplantací (*Snowden 2022*).

### **19.3 Faktory ovlivňující výsledek transplantace krvetvorných buněk a samotná indikace k transplantaci**

V rámci indikace k HSCT je třeba vyhodnotit přínos a rizika transplantačního postupu a pochopitelně pacient, potenciální kandidát transplantační léčby, musí být informován, že transplantační postup je indikován s cílem vyléčení základního onemocnění, nicméně i přes provedení HSCT trvá určité riziko progresu/relapsu základního onemocnění a že transplantační postup může být spojen s rizikem rozvoje potransplantačních komplikací.

#### **19.3.1 Faktory ovlivňující výsledek transplantace**

Výsledek HSCT je ovlivněn řadou faktorů. K základním faktorům ovlivňujícím výsledek transplantační léčby patří věk, celkový stav a komorbidity pacienta. Dalšími zásadními faktory ovlivňujícími výsledek HSCT jsou faktory související s charakteristikou základního onemocnění, mezi které patří typ a stav základního onemocnění, doba od diagnózy do provedení transplantace. Výsledek alogenní HSCT dále zásadně ovlivňuje HLA dárce, typ, pohlaví a věk dárce, CMV status dárce a příjemce. Mezi další faktory ovlivňující výsledek transplantační léčby patří zkušenosti transplantačního centra, přetížení železem apod.

##### **19.3.1.1 Faktory na straně pacienta**

Ještě před vlastním provedením HSCT u konkrétního nemocného jsou hodnocena rizika a faktory, ovlivňující peritransplantační mortalitu (non-relapse mortality, NRM), tedy úmrtnost v souvislosti s provedením HSCT, a tím i celý výsledek a přežití po transplantaci. K nejčastěji používaným skórovacím systémům patří tzv. **EBMT risk skóre** (*Gratwohl, 1998, 2009*) a **HSCT-CI** tzn. komorbiditní index spojený s transplantací krvetvorných buněk (*Sorror 2005*). Hlavní faktory důležité pro výsledek alogenní HSCT po myeloablativní přípravě na základě **EBMT risk skóre** jsou uvedeny v tabulce 19.3.1. V tabulce 19.3.2 a 19.3.3 jsou pak uvedena rizika NRM a celkového přežití (OS) pro jednotlivé diagnózy na základě EBMT risk skóre.

Tabulka 19.3.1 EBMT risk skóre (upraveno podle Gratwohl, 2009)

Faktor	Hodnoty	Body
Věk	<20	0
	20-40	1
	>40	2
Stav základního onemocnění*	časný	0
	intermediární	1
	pokročilý	2
Interval Dg.-HSCT	< 12 měsíců	0
	≥ 12 měsíců	1
Dárce	HLA shodný příbuzný	0
	Jiný	1
Pohlaví dárce a příjemce	dárce žena – příjemce muž	1
	jiné	0

\* Stav onemocnění. Časný = AL v 1.CR, MDS 1.CR, neléčený, CML 1.CP, NHL/MM 1.CR, neléčený. Intermediární = AL v 2.CR, CML mimo akcelorovanou nebo blastickou fázi, MDS v 2.CR nebo PR, NHL/MM v 2.CR, PR, stabilní onemocnění. Pokročilý = AML v ostatních fázích, CML v akcelorované nebo blastické fázi, MDS v ostatních fázích, NHL/MM v ostatních fázích. U aplastické anémie se nehodnotí stav onemocnění.

Tabulka 19.3.2 Pravděpodobnost (%) NRM v 5 letech dle EBMT risk skóre (upraveno podle Gratwohl, 2009)

Body	0	1	2	3	4	5	6-7
AML	14	20	25	30	36	40	41
ALL	15	23	24	30	40	47	53
CML	15	22	30	38	45	52	55
AA	18	26	40	49	52		
MDS	25	28	30	35	38	46	50
MM			29	35	40	42	52
NHL	15	24	28	30	34	36	38

Tabulka 19.3.3 Pravděpodobnost (%) OS v 5 letech dle EBMT risk skóre (upraveno podle Gratwohl, 2009)

Body	0	1	2	3	4	5	6-7
AML	68	59	52	38	30	23	18
ALL	66	52	43	38	22	16	14
CML	76	72	60	51	39	26	14
AA	81	72	60	49	45		
MDS	56	52	46	40	35	28	25
MM			48	40	36	22	17
NHL	75	59	50	48	43	40	38

Se zavedením režimů s redukovanou intenzitou do klinické praxe a zlepšením podpůrné péče v potransplantačním období rostou počty transplantací i u pacientů staršího věku a s přítomností komorbidit. Ke zhodnocení potransplantačního rizika byl vytvořen HSCT-

specifický index přítomnosti přidružených chronických onemocnění, která mají význam pro predikci peritransplantační mortality, a tedy pro celkové přežití po transplantaci, tzv. **index komorbidit** (*HSCT-specific co-morbidity index, HCT-CI skóre*) (Sorrer, 2005). Prediktivní možnosti prognostického modelu pak dále byla zlepšena doplněním věku jako dalšího hodnoceného faktoru (Sorrer, 2014). V tabulce 15.3.4 jsou uvedeny komorbidity a jejich definice pro hodnocení HCT-CI. Na základě získaného skóre jsou pacienti zařazeni do skupin s nízkým (0 bodů), intermediárním (1-2 body) a vysokým (3 a více bodů) rizikem. Například pacienti, kteří mají hodnotu HCT-CI skóre 0, mají pravděpodobnost úmrtí ve 2 letech po alogenní HSCT 9 %. Pacienti, kteří mají hodnotu HCT-CI skóre 4 a více, mají pravděpodobnost úmrtí ve 2 letech po alogenní HSCT 43%

**Samotný věk** nemocného je jedním z důležitých prognostických faktorů u HSCT, podstatný je však spíše biologický než kalendářní věk, obecně však čím vyšší věk, tím větší riziko. Velmi zjednodušeně lze doporučit pro provádění autologních i alogenních transplantací krvetvorných buněk věkovou hranici 65-70 let, je ovšem nutný individuální přístup a v případě dobrého klinického stavu pacienta s nepřítomností zásadních komorbidit lze provádět transplantační léčbu i u pacientů do věku 75 let. Je třeba zdůraznit, že uvedené věkové limity pro provedení HSCT jsou orientační a nelze je považovat za striktní. Vždy je třeba zohlednit přínos a rizika HSCT v kontextu dalších skutečností (základní onemocnění, dostupnost a typ dárce, komorbidita, celkový stav a výkonnost pacienta atd.) a s ohledem na prognózu nemocného v případě neprovedení transplantace. U řady nemocných je tak plně oprávněné doporučené věkové hranice překročit a u jiných je naopak provedení transplantace odmítnout i přes mladší věk, jelikož jejich celkový klinický stav a přítomnost dalších komplikujících onemocnění neumožňuje bezpečné provedení transplantace nebo její přínos nevyvažuje rizika HSCT. Nemocní ve věku do 18 let jsou v tomto sdělení klasifikováni jako děti.

Tabulka 19.3.4 HSCT-CI (upraveno podle Sorror, 2005, 2014)

Komorbidita/definice	Body
Věk $\geq$ 40let	1
Arytmie/FS, flutter síní, sick-sinus syndrom, ventrikulární arytmie	1
Kardiální/koronární onemocnění, kongestivní srdeční selhání, stav po IM, EF<50%	1
Zánětlivé onemocnění GIT/Chrohnova nemoc, ulcerózní kolitida vyžadující léčbu	1
Diabetes/insulinoterapie, PAD v 4 týdnech před HSCT	1
Cerebrovaskulární/CMP, TIA	1

Psychiatrické/deprese, úzkost, jiné vyžadující léčbu	1
Lehké jaterní/bilirubin < 1,5xnorm.hodnota, AST nebo AST/ALT < 2,5x norm.hodnota, prodělaná HBV, HCV	1
Obezita/BMI > 35 kg/m <sup>2</sup>	1
Předchozí infekce/infekce při přijetí k HSCT vyžadující léčbu do převodu	1
Střední plicní/DLCO a/nebo FEV1 66-80%	2
Revmatologické/systémový lupus, revmatoidní artritida, polymyositida, revm.polymyalgie, onemocnění poj.tkání	2
Peptický vřed/endoskopicky nebo gastrokopicky diagnostikovaný	2
Renální/kreatinin > 176 umol/l, dialýza, předchozí Tx ledvin	2
Předchozí tumor/s vyjímkou non melanomových kožních nádorů	3
Chlopenní vada/diagnostikovaná s vyjímkou prolapsu mitrální chlopně	3
Těžké plicní/ DLCO a/nebo FEV1 ≤ 65%, klidová dušnost, domácí oxygenoterapie)	3
Střední či těžké jaterní/ bilirubin ≥ 1,5xnorm.hodnota, AST nebo AST/ALT ≥ 2,5x norm.hodnota	3

### 19.3.1.2 Faktory na straně základního onemocnění

Výsledky HSCT souvisí s riziky základního onemocnění (typ onemocnění, rizikové faktory, chemorezistence, kvalita remise atd.), protože jejich přítomnost zvyšuje v potransplantačním období riziko progresu či relapsu základního onemocnění. Stanovení rizika základního onemocnění umožňuje zvážit intenzitu předtransplantační přípravy, složení a dobu podávání imunosupresivní léčby či zvážení dalších postupů (DLI, léčba HMA, TKI atd.) k minimalizaci rekurence malignity po HSCT. V případě alogenní HSCT se v současnosti široce používá prognostický index vycházející ze stavu a stádia základního onemocnění, tzv. **rizikový index základního onemocnění** (Disease risk index /DRI) (Armand, 2012, 2014). Toto prognostické skóre klasifikuje riziko základního onemocnění do 4 rizikových skupin s různým rizikem relapsu, OS a NRM. Uvedené skóre a rozdělení do skupin ukazuje tabulka 19.3.5.

Tabulka 19.3.5 DRI (upraveno podle Armand, 2012, 2014)

Riziko	Onemocnění
Nízké	AML s příznivou cytogen., CLL, CML, indolentní B-NHL
Střední	AML a MDS s intermed.cytogen., MPN, MM, HL, DLBCL/transformovaný indolentní B-NHL, MCL, T-NHL nodální
Vysoké	AML a MDS s nepříznivou cytog.,

		extranodální T-NHL	
<b>Riziko</b>		<b>Stádium</b>	
Nízké		CR1, CR $\geq$ 2, PR1, neléčený, PR $\geq$ 2 (RIC), CML CP	
Vysoké		PR $\geq$ 2 (MAC), selhání indukce, aktivní relaps, CML AP/BP	
<b>Onemocnění</b>	<b>Stádium</b>	<b>Celkové riziko</b>	<b>OS v 4 letech</b>
nízké	nízké	nízké	64% (56-70%)
nízké	vysoké	střední	46% (42-50%)
střední	nízké		
střední	vysoké	vysoké	26% (21-31%)
vysoké	nízké		
vysoké	vysoké	velmi vysoké	6% (0-21%)

### 19.3.2 Indikace k alogenní transplantaci

#### 19.3.2.1 Kategorie transplantačních indikací

Indikace k transplantační léčbě jsou rozděleny do čtyř základních kategorií a tří stupňů doporučení. Definice jednotlivých kategorií je následující (*Krejčí, 2016; Snowden 2022*):

**1) Standardní indikace (standard of care; S)** jde o indikace, u nichž je provedení transplantace krvetvorných buněk (HSCT) standardním léčebným přístupem. Výsledky transplantační léčby jsou u těchto indikací obecně dobře doloženy (na základě klinických studií, obvykle randomizovaných) a jsou prokazatelně lepší ve srovnání s jinými léčebnými postupy. Kategorie standardní indikace však přesto neznamena, že transplantace je pro konkrétního pacienta nezbytně optimální léčbou za všech okolností. Jiný léčebný postup je obvykle oprávněn v těchto případech: není nalezen vhodný dárce; existuje srovnatelná alternativní léčba; nemocný významně překračuje doporučený věkový limit (65-70 let); nemocný má jiné závažné onemocnění; které je kontraindikací provedení transplantační léčby; celkový klinický stav pacienta je natolik závažný, že neumožňuje provedení HSCT; nemocný provedení HSCT vědomě odmítá.

**2) Individuální indikace – klinická možnost (clinical option; CO):** jde o indikace, kdy lze předpokládat, že transplantační léčba má obecně přinejmenším stejné výsledky jako jiný léčebný postup na základě publikovaných klinických studií. U některých vzácných onemocnění jsou však počty pacientů nízké a nelze proto provádět randomizované klinické studie. Provedení HSCT je v těchto případech indikováno individuálně po důkladném zvážení

rizik, ale i benefitů u konkrétního pacienta. Dle doporučení EBMT (Snowden, 2022) se hodnotí provedení transplantace v této indikaci jako cenná terapeutická možnost pro individuálního pacienta po pečlivém posouzení a zvážení řady prognostických faktorů (dostupnost a typ dárce, zdroj krvetvorných buněk, typ přípravného režimu, přítomnost komorbidit apod.)

**3) Vývojové indikace, transplantace podle klinického protokolu (developmental; D):** jde o indikace, kdy zkušenost je omezená, je nutný další výzkum k přesnějšímu definování role HSCT u těchto indikací. Dosud není možné jednoznačně definovat benefit transplantační léčby ve srovnání s jinými léčebnými možnostmi. Tyto transplantace by měly být prováděny pouze v rámci definovaných klinických protokolů (lokálních či multicentrických). Tyto protokoly musí být schváleny lokální etickou komisí a musí odpovídat současným národním, případně mezinárodním standardům. Centra provádějící tyto transplantace by měla větší zkušenost s HSCT a strukturu programu definovanou mezinárodními standardy (JACIE)

**4) Transplantace není indikována, transplantace není všeobecně doporučována (generally not recommended, GNR):** Tato kategorie zahrnuje onemocnění, či jejich fáze, kdy provedení HSCT není indikováno, či není všeobecně doporučováno, protože nepřináší jasný benefit nemocnému. Tato kategorie zahrnuje i časná stadia nemoci, kdy výsledky netransplantační léčby neopravňují vystavit nemocného riziku transplantační mortality. Nebo situace, kdy nemoc je naopak tak pokročilá, že naděje na úspěšnost transplantace je do té míry malá, že riziko odběru zdravého dárce je těžko ospravedlnitelné. U části případů se mohou kategorie „D“ a GNR“ částečně překrývat. Kategorie GNR nemusí v centrech s velkou zkušeností automaticky vylučovat provedení transplantace a v rámci jasně definovaného výzkumu mohou být tito nemocní transplantováni.

Stupně doporučení jednotlivých kategorií jsou následující (Snowden 2022):

- 1) **Stupeň I:** doporučení vychází z alespoň jedné dobře provedené randomizované studie.
- 2) **Stupeň II:** doporučení vychází z alespoň jedné dobře provedené studie bez randomizace, ze studií s kontrolovanou kohortou, více studií v čase, ze zásadních výsledků provedené experimentální studie
- 3) **Stupeň III:** doporučení vychází především z názorů respektovaných autorit na základě klinické praxe, reportů nebo doporučení odborných skupin

Samozřejmě je nutné předpokládat určitou formu překrývání se mezi kategoriemi (především D a GNR), probíhající klinické studie budou upřesňovat tyto indikační kategorie. Definitivní rozhodnutí o provedení či neprovedení HSCT u konkrétního pacienta v ČR spadá plně do

kompetence jednotlivých transplantačních center, ve kterých jsou transplantace krevetvorných buněk prováděny.

### **19.3.2.2 Samotné indikace k transplantaci dle jednotlivých onemocnění**

Nejčastější současné indikace k autologním a alogenním transplantacím krevetvorných buněk v ČR v roce 2022 jsou shrnuty v **tabulkách 15.3.6-15.3.10**. Tato doporučení vycházejí z recentní praxe evropských transplantačních center, založené na dosavadních výsledcích klinických studií týkajících se transplantací krevetvorných buněk (*Snowden, 2022*). Dalším návodem mohou být doporučení transplantační sekce ČHS ČLS JEP publikované v roce 2016 (*Krejčí, 2016*).

Tabulka 19.3.6. Indikace k transplantacím krvetvorných buněk u dospělých – leukémie, myeloproliferativní onemocnění a myelodysplastický syndrom (upraveno dle Snowden, 2022)

Diagnóza	Stav nemoci	Alogenní			Autologní
		Dárce sourozenec	Nepříbuzenský shodný dárce MUD	Alternativní neshodný dárce MMAD	
AML	CR1 (nízké riziko, MRD-)	GNR/II	GNR/II	GNR/II	CO/I
	CR1 (nízké riziko, MRD+)	S/II	CO/II	CO/II	GNR/II
	CR1 (střední riziko)	S/II	CO/II	CO/II	CO/I
	CR1 (vysoké riziko)	S/II	S/II	S/II	GNR/I
	CR2	S/II	S/II	S/II	CO/II
	APL druhá molekulární remise	S/II	CO/II	GNR/III	S/II
	relabující/refrakterní AML	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III
ALL	Ph-negativní, CR1 (standardní riziko, MRD-)	GNR/II	GNR/II	GNR/III	CO/III
	Ph-negativní, CR1 (standardní riziko, MRD+)	S/II	CO/II	CO/II	GNR/III
	Ph-negativní, CR1 (vysoké riziko)	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
	Ph-pozitivní, CR1, MRD-	S/II	S/II	CO/II	CO/III
	Ph-pozitivní, CR1, MRD+	S/II	S/II	S/II	GNR/II
	CR2	S/II	S/II	S/II	GNR/II
	relabující/refrakterní ALL	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III
CML	1.CP – selhání 2. nebo 3.linie TKI	S/II	S/II	CO/III	GNR/II
	Akcelerovaná, blast. fáze nebo > 1.CP	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
Myelofibróza	Primární nebo sekund. se středním-2 nebo vysokým DIPSS skóre	S/II	S/II	S/III	GNR/III
CMML	CMML-2 nebo myeloprol.forma	S/II	S/II	S/II	GNR/III
	CMML-0 či-1 s risk faktory	S/II	S/II	S/II	GNR/III
MDS	Velmi nízké a nízké riziko (IPSS-R)	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III
	Střední riziko bez přidavných faktorů (IPP-R)	CO/II	CO/II	CO/II	CO/II
	Střední riziko s přidavnými faktory (IPP-R)	S/II	S/II	S/II	GNR/III
	Vysoké, velmi vysoké riziko	S/II	S/II	S/II	GNR/III
	sAML v CR1 nebo CR2	S/II	S/II	S/II	GNR/III
CLL	vysoké riziko, refrakterní či relabující, netransformovaná	CO/II	CO/II	GNR/III	GNR/III
	Richterův sy	S/II	S/II	S/II	CO/III

#### Vysvětlivky a zkratky:

**S** = standardní indikace transplantace; **CO** = individuální indikace transplantace, klinická možnost; **D** = transplantace v rámci klinického protokolu, vývojové indikace; **GNR** = transplantace není indikována či není všeobecně doporučována;

**Nepříbuzenský shodný dárce – MUD:** dárce 10/10 nebo 8/8 (pokud se nezahrnuje DQB1);

**Alternativní neshodný dárce – MMAD:** nepříbuzenský dárce s 1 a více neshodami, haploidentický dárce, dárce pupečnickové krve;

**DIPSS** –dynamický mezinárodní prognostický skórovací systém; **CLL**-chronická lymfocytární leukémie. **Ph-Philadelphia chromosom:** přítomnost translokace (9;22); **IPSS-R** – revidovaný mezinár. prognostický index pro MDS

**CR 1,2,3** = kompletní remise 1.,2., 3.; **TKI** – tyrozinkinázové inhibitory; **Kategorie nízké, střední, vysoké riziko u akutních leukémií** – založené na počtu leukocytů, cytogenetice a molekulárních markerech přítomných při diagnóze nemoci, dále na době do dosažení remise a dále na vývoji minimální reziduální nemoci (MRN)

**Přidavné faktory** u MDS zahrnují >5% blastů, nepříznivý karyotyp, výraznou cytopenii, či těžkou fibrózu dřeně. U CMML mutace ASXL1, RUNX1, SETBP1, N-RAS, těžká cytopenie/proliferace, extramed. postižení



Tabulka 19.3.7 Indikace k transplantacím krvetvorných buněk u dospělých – lymfoidní malignity a mnohočetný myelom (upraveno dle Snowden, 2022)

Diagnóza	Stav nemoci	Alogenní			Autologní
		Dárce sourozenec	Nepříbuzenský shodný dárce MUD	Alternativní neshodný dárce MMAD	
DLBCL	CR1 (střední/vysoký IPI při dg.)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/I
	Netestovaný relaps	GNR	GNR	GNR	GNR
	chemosenzitivní časný relaps $\geq$ CR2	CO/II	CO/II	D/III	CO/I
	chemosenzitivní pozdní relaps relaps $\geq$ CR2	CO/II	CO/II	D/III	S/II
	Chemosenzitivní rel. po selhání autoSCT	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III
	refrakterní onemocnění	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/I
	Primární CNS lymfom	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/II
MCL	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/I
	CR/PR > 1, předchází auto-HSCT ne	CO/III	CO/III	D/III	CO/II
	CR/PR > 1, předchází auto-HSCT ano	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II
	refrakterní onemocnění	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II
Folikulární lymfom	CR1, netransformovaný	GNR/III	GNR/III	GNR/II	D/II
	CR1, transformovaný do high-grade lymfomu	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/III
	Chemosenzitivní relaps, $\geq$ CR2	CO/III	CO/III	GNR/III	S/II
	$\geq$ CR2 po selhání auto-HSCT	S/II	S/II	D/III	GNR/III
	Refrakterní	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III
WM	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	Chemosenzit. relaps, $\geq$ CR2	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
	vysoké riziko	CO/II	CO/II	D/III	GNR/III
PTCL	CR1	CO/II	CO/II	GNR/III	CO/II
	chemosenzitivní relaps, $\geq$ CR2	S/II	S/II	CO/III	CO/II
	refrakterní	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II
Primární CTCL	EORTC/ISCL I-IIA	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	EORTS/ISCL IIB-IV	CO/III	CO/III	D/III	GNR/III
HL	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/I
	chemosenzit. relaps, bez předchází auto-HSCT	D/III	D/III	GNR/III	S/I
	chemosenzit. relaps, s předchází auto-HSCT	S/II	S/II	CO/III	CO/III
	Refrakterní	D/II	D/II	D/III	CO/III
MM	primoléčba – stand. riziko	CO/II	CO/II	GNR/III	S/I
	primoléčba – vysoké. riziko	S/III	S/III	CO/II	S/I
	chemosenzit. relaps, s předchází auto-HSCT	CO/II	CO/II	CO/II	S/II
AL amyloidóza		CO/III	CO/III	GNR/III	CO/II

**Vysvětlivky a zkratky:**

**DLBCL** – difúzní velkobuněčný B-lymfom; **MCL** –lymfom z pláštěvých buněk; **WM** – Waldenströmova makroglobulinémie; **TCL** – T-buněčný lymfom; **HL** –Hodgkinův lymfom; **MM** –mnohočetný myelom, **AL-amyloidóza** – amyloidóza z lehkých řetězců; **CR 1,2** = kompletní remise 1. nebo 2.; **PR**-parciální remise;

Tabulka 19.3.8. Indikace k transplantacím krvetvorných buněk u dospělých – ostatní onemocnění (upraveno podle Snowden, 2022)

Diagnóza	Stav nemoci	Alogenní			Autologní
		Dárce sourozenec	Nepříbuzenský shodný dárce MUD	Alternativní neshodný dárce MMAD	
Získaná AA/PNH	nová diagnóza	S/II	CO/II	GNR/III	NA
	relabující/refrakterní	S/II	S/II	CO/III	NA
Konstituční SAA	Fanconioho anémie, BDA Kongenitální dyskeratóza	S/II	S/II	CO/II	NA
Hemolytická PNH		GNR/II	GNR/II	GNR/II	NA
Karcinom prsu	Adjuvantní, vysoké riziko	N/A	N/A	N/A	D/CO/I
	metastazující, chemosens.	D/II	N/A	N/A	D/CO/II
Germinální tumory	druhá linie léčby, vysoké riziko	GNR/III	N/A	N/A	CO/II
	primární refrakterní, druhý a další relaps	GNR/III	N/A	N/A	S/II
Ovariální karcinom	vysoké riziko, rekurentní	GNR/II	N/A	N/A	GNR/I
Malobuněčný CA plic	limitovaný	N/A	N/A	N/A	GNR/I
Meduloblastom	po operaci, vysoké riziko	N/A	N/A	N/A	CO/III
Ewingův sarkom	lokálněpokročilý/metastazující, chemosenzitivní	D/III	N/A	N/A	CO/II
Karcinom ledvin	metastatický, cytokin-refrakt.	D/II	N/A	N/A	N/A
Karcinom pankreatu, střeva	pokročilý, metastatický	D/III	N/A	N/A	N/A
Sclerosis multiplex	forma relabující/remitující rezistentní ke standardní léčbě	D/III	GNR/III	GNR/III	S/I
	Progresivní s aktivní zánětlivou komponentou a agresivní	D/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
	Progresivní bez zánětlivé komponenty	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
Systémová sklerodermie		D/III	GNR/III	GNR/III	S/I
SLE		D/III	GNR/III	GNR/III	CO/I
Crohnova nemoc		D/III	D/III	D/III	CO/II
RA		D/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
Vaskulitidy		GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
Imunní cytopenie		CO/II	CO/II	CO/III	CO/II
Neuromyelitis optica		D/III	D/III	D/III	CO/II
DM I. typu		GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
Juvenilní idiopatická artritida		CO/II	CO/II	CO/III	CO/II
Primární imunodeficiencie		CO/II	CO/II	CO/II	NA

Vysvětlivky a zkratky:

SAA –těžká aplastická anémie, AA – aplastická anémie, PNH-paroxysmální noční hemoglobinurie, RA- revamtooidní artritida, SLE – systémový lupus erythematodes

Tabulka 19.3.9 Indikace k transplantacím krvetvorných buněk u dětí – hematologické malignity (upraveno podle Snowden, 2022)

Diagnóza	Stav choroby	Alogenní			Autologní
		Dárce sourozenec	Nepříbuzenský shodný dárce MUD	Alternativní neshodný dárce MMAD	
AML	CR1 nízké riziko	GNR/II	GNR/II	GNR/III	GNR/II
	CR1 vysoké a velmi vysoké riziko	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
	CR2	S/II	S/II	S/II	GNR/II
	> CR2	S/II	CO/II	CO/II	GNR/II
ALL	nízké riziko CR1	GNR/II	GNR/II	GNR/III	GNR/II
	vysoké riziko CR1	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
	CR2	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
	> CR2	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
CML	chronická fáze, selhání 2. nebo 3. generace TKI	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
	akcelerovaná nebo blastická fáze	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
MDS a JMML		S/II	S/II	CO/III	GNR/III
NHL	CR1 (nízké riziko)	GNR/II	GNR/II	GNR/II	GNR/II
	CR1 (vysoké riziko)	CO/II	CO/II	CO/II	CO/II
	CR2	S/II	S/II	CO/II	CO/II
HL	CR1	GNR/II	GNR/II	GNR/II	GNR/II
	první relaps, CR2	CO/II	CO/III	CO/III	S/II

**Vysvětlivky a zkratky:**

**S** = standardní indikace transplantace;

**CO** = individuální indikace transplantace, klinická možnost;

**D** = transplantace v rámci klinického protokolu, vývojové indikace;

**GNR** = transplantace není indikována či není všeobecně doporučována;

**Nepříbuzenský shodný dárce – MUD:** dárce 10/10 nebo 8/8 (pokud se nezahrnuje DQB1);

**Alternativní neshodný dárce – MMAD:** nepříbuzenský dárce s 1 a více neshodami, haploidentický dárce, dárce pupečnickové krve;

**AML** – akutní myeloidní leukémie, **ALL** – akutní lymfoblastická leukémie, **CML** – chronická myeloidní leukémie, **JMML** – juvenilní myelomonocytární leukémie. **NHL** – non-hodgkinské lymfomy, **HL** – Hodgkinův lymfom;

**CR** – kompletní remise.

**Kategorie nízké, vysoké riziko u akutních leukémií** – založené na počtu leukocytů, cytogenetice a molekulárních markerech přítomných při diagnóze nemoci, dále na době do dosažení remise.

Tabulka 19.3.10. Indikace k transplantacím krvetvorných buněk u dětí – vybraná nemaligní onemocnění a solidní tumory (upraveno podle Snowden, 2022)

Diagnóza		Alogenní			Autologní
		Dárce - sourozenec	Nepříbuzenský shodný dárce MUD	Alternativní neshodný dárce MMAD	
Primární imunodeficeience	SCID	S/II	S/II	S/II	NA
	Non-SCID CID	S/II	S/II	S nebo CO/II	NA
	Primární HLH	S/II	S/II	S/II	NA
	Jiné primární ID	S/II	S/II	CO/II	NA
Thalasémie a SCD		S/II	CO/II	CO/II	NA
Aplastická anémie získaná		S/II	S/II	CO/II	NA
IBMFS (Fanconiho anémie dyskeratosis congenita, BDA)		S/II	S/II	CO/II	NA
Mukopolysacharidózy (MPS)	MPS -1H	S/II	S/II	S/II	NA
	Wolmanova nemoc	CO/III	CO/III	CO/III	NA
	MPSII-VII	CO/II	CO/II	CO/II	NA
	Metachromatická leukodystrofie	S/II	S/II	CO/II	NA
PSD	X-ALD	S/II	S/II	CO/II	NA
Maligní osteopetrosa		S/II	S/II	S/II	NA
Autoimunitní nemoci		CO/II	CO/II	CO/II	CO/II
Germinální tumory		CO/II	CO/II	CO/II	CO/II
Sarkomy	Ewingův sarkom (vysoké riziko nebo > CR1)	D/II	D/III	D/III	S/II
	Sarkom měkkých tkání (vysoké riziko nebo > CR1)	D/II	D/II	D/III	CO/II
	Osteogenní sarkom	GNR/III	GNR/III	GNR/III	D/II
Neuroblastom	> CR1, vys. riziko	CO/II	CO/II	D/III	S/II
Wilmsův tumor > CR1		GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
Tumory mozku		GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II

**Vysvětlivky a zkratky:**

**BDA** –Blackfan-diamondova anémie

**IBMFS** – inborn bone marrow failure syndromes – vrozené syndromy selhání kostní dřeně

**SCD** – sickle cell disease

**SCID** – těžký kombinovaný imunodeficitní syndrom

**PSD** –peroxisomální střídavá nemoc, **X-ALD** –X vázaná adrenoleukodystrofie.

## 19.4 Stručný souhrn transplantační problematiky

Problematika autologních a alogenních transplantací krvetvorných buněk je široká a svým rozsahem zásadně překračuje rozsah této publikace. Mezi jednotlivé specifické oblasti týkající se transplantací krvetvorných buněk lze ve stručnosti zařadit:

- detailní rozhodovací proces k samotné indikaci transplantace, předtransplantační vyšetření pacienta
- vhodná volba dárce, jeho optimální výběr, volba štěpu
- odběr kostní dřeně nebo mobilizace a sklizeň periferních krvetvorných buněk
- způsob zpracování štěpu, jeho manipulace, kryokonzervace
- dispenzarizace dárce po odběru
- přípravný předtransplantační protokol
- hodnocení přihojení štěpu, postup při rejekci transplantátu
- hodnocení stavu základního onemocnění, jeho monitorace a případná prevence či léčba relapsu včetně podání DLI či další buněčné terapie včetně retransplantace
- prevence, diagnostika a léčba akutní a chronické GVHD
- prevence, diagnostika a léčba infekčních komplikací včetně revakcinací
- prevence, diagnostika a léčba časných i pozdních potransplantačních komplikací
- podpůrná léčba zahrnující zajištění žilního přístupu, nutriční podporu, transfuzní podporu, kvalitní rehabilitaci, psychologickou podporu atd.

## 19.5 Závěr

Transplantace krvetvorných buněk dlouhodobě představují významnou terapeutickou modalitu, a i v současné době stále patří u celé řady hematologických nádorových i nenádorových onemocnění mezi důležité a nenahraditelné léčebné přístupy. Provedení HSCT je zatíženo řadou možných závažných zdravotních komplikací, proto tyto výkony spadají do kompetence vysoce specializovaných hematologických center. Provedení transplantace krvetvorných buněk představuje u některých typů hematologických malignit, ale i u nenádorových hematologických onemocnění jedinou léčebnou metodu s kurativním potenciálem.

## 19.6 Literatura

- 1) Armand P, Gibson CJ, Cutler C, et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120:905-913.
- 2) Armand P, Kim HT, Logan BR, et al. Validation and refinement of the disease risk index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;123:3664-3671.
- 3) Barrett JI. Why is a 3-year NRM following allogeneic transplantation still stuck at approximately 20%? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018;31:414-419.
- 4) Ciurea SO et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0499-z>
- 5) DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009;113:5720–5726.
- 6) Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S. et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022;[doi.org/10.1038/s41409-022-01691-w](https://doi.org/10.1038/s41409-022-01691-w)
- 7) Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*. 1998;352:1087–1092.
- 8) Gratwohl A, Stern A, Brand R, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A retrospective analysis. *Cancer*. 2009; 115: 4715-4726
- 9) Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA*. 2010;303:1617–1624.
- 10) Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, et al. Comparison of bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adults — a systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2015; 94: 179-188.
- 11) Jantunen E1, Itälä M, Lehtinen T, Kuittinen O, Koivunen E, Leppä S, Juvonen E, Koistinen P, Wiklund T, Nousiainen T, Remes K, Volin L. Early treatment-related mortality in adult autologous stem cell transplant recipients: a nation-wide survey of 1482 transplanted patients. *Eur J Haematol*. 2006 Mar;76(3):245-50. Epub 2006 Jan 12.
- 12) Krejčí M, Sedláček P, Jindra P et al. Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných bunek v CR v roce 2016: doporučení Transplantacní sekce České hematologické společnosti CLS JEP a České onkologické společnosti CLS JEP. *Transfuze Hematol Dnes* 2016; 2: 127-150.
- 13) Lee CJ, Savani BN, Mohty M et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017, 102: 1810-1822.
- 14) Mohty M, Hübel K, Kröger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49:865-72.
- 15) Passweg JR, Baldomero H, Chabannon Ch et al. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2020: a report from the EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant* 2022; [doi.org/10.1038/s41409-022-01604-x](https://doi.org/10.1038/s41409-022-01604-x)
- 16) Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, et al. Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2006;108: 4288–4290.
- 17) Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106:2912–2919.
- 18) Sorror M, Storb RF, Sandmaier BM, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32:3249–3256.