SOUHRNNÉ/EDUKAČNÍ PRÁCE

Vývoj transplantací hematopoetických buněk v posledních 25 letech

Cetkovský P.
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Transfuze Hematol. dnes, 25, 2019, No. 1, p. 26–29

SOUHRN

V článku je uveden přehled změn, které vedly k rozšíření programů HCT a zlepšení výsledků. Jedná se především o následující změny: transplantační týmy získaly zkušenosti umožňující rychlejší rozpoznání a lepší terapii potenciálně smrtelných komplikací, byly zavedeny citlivé diagnostiky komplikací a jsou k dispozici nové účinné léky, používání hematopoetických buněk získaných po mobilizaci z kostní dřeně, rozšíření spektra dárců (včetně haploidentických), lepší pochopení patogeneze některých komplikací, změna spektra diagnóz i intenzity předtransplantační přípravy.

KLÍČOVÁ SLOVA

transplantace hematopoetických buněk

SUMMARY

Cetkovský P.
Developments in haematopoietic stem cell transplantation over the past 25 years
This article reviews the changes that have led to a broadening of the HCT program and have improved its results. These changes predominantly have involved the following: transplant teams have acquired greater experience enabling more rapid recognition and better treatment of potentially lethal complications; highly sensitive methods to diagnose complications and new drugs have been introduced; haematopoietic stem cells acquired via bone marrow mobilisation have been increasingly used; the spectrum of donors has been extended (to include haploidentical donors); there is now better understanding of the pathogenesis of certain complications and the spectrum of diagnoses as well as pre-transplant intensity have changed.

KEY WORDS

haematopoietic stem cell transplantation

ÚVOD

Funkce kostní dřeně („tvorba krvinek, které jsou vypouštěny do malých cév krevního oběhu“) byla objevena v roce 1868, kdy dva nezávislé týmy experimentálních patologů (z Německa a Itálie) popsaly svoje pozorování na zvířecím modelu [1, 2]. Poté bylo provedeno mnoho pokusů s léčebným podáním kostní dřeně (nejen per os, intramuskulárně či do dřeňových dutin, ale i „skutečných“ transplantací kostní dřeně intravenózně s dočasným úspěchem, umožňujících získání času pro návrat autologní krvetvorby u obětí atomových katastrof – prof. Mathé, 1958); zásadním průlomem v klinickém používání transplantací hematopoetických buněk (*hematopoietic cell transplantation*, HCT) byl objev HLA systému v 60. letech minulého století (Dausset 1965; a následná modifikace eseje umožňující praktické využití – Terasaki). Od této doby se datuje éra klinických HCT.

NEDÁVNÁ HISTORIE

(před více než 25 lety)

V letech 1970–1990 se HCT postupně stala **normální klinickou disciplínou.** Vzniklo mnoho transplantačních týmů po téměř celém světě, které stále zlepšovaly své praktické i teoretické dovednosti; jeden z prvních a nejvýznačnějších týmů byl vybudován v Seattlu pod vedením pozdějšího nositele Nobelovy ceny (v roce 1990) **prof. E. D. Thomase**. Zde byl, po zevrubném výzkumu na zvířecích modelech, poprvé stanoven dnes běžně používaný postup provádění HCT včetně odběru kostní dřeně, základů podpůrné terapie či profylaxe

proLékaře.cz | 6.11.2026

nemoci z reakce štěpu proti hostiteli (*graft-versus-host disease*, GvHD).

V tomto období rychlý rozvoj HCT umožnily zejména následující pokroky [3, 4]:

- vývoj a zavedení nových léků, např. cyklosporinu A, v prevenci a léčbě GvHD či antiinfekčních látek (acyklovir, nové generace antibiotik a antimykotik), což vedlo ke stálému **snižování morbidity a mortality**, a tedy i zlepšování celkových výsledků HCT;
- prevence GvHD **deplecí T-lymfocytů** ze štěpu (v analýzách se však zjistil vyšší počet relapsů a infekčních komplikací);
- vznikly a rozrůstaly se **registry zdravých dobrovolníků** ochotných darovat hematopoetické buňky (tehdy výhradně odebírané z kostní dřeně), např. Anthony Nolan Research Group v Londýně, Europdonor v Leidenu a North American Marrow Donor Pool (NAMDP) v USA, což vedlo ke stále se zvyšujícímu počtu HCT od nepříbuzných dárců, a více nemocných tak dostávalo šanci na vyléčení;
- byly provedeny první HCT (1988) s **využitím pupečníkové krve** (*umbilical cord blood*, UCB) jako zdroje hematopoetických buněk (HC) k provedení HCT;
- začala být aplikována **vysoce dávkovaná chemoterapie s následnou autologní HCT** v terapii lymfomů, mnohočetného myelomu a některých solidních nádorů;
- do praxe byly zaváděny **nové léky** v rámci předtransplantační přípravy a v programech autologních HCT se vyvíjely metody čištění kostní dřeně od reziduálních maligních buněk;
- začaly být k dispozici první **velké soubory nemocných pro validní analýzy**, na jejichž podkladě byly identifikovány rizikové faktory HCT u jednotlivých chorob nebo ve vztahu nemocný-dárce.

CO SE STALO ZA POSLEDNÍCH 25 LET?

Období od 90. let minulého století je spojeno s rychlým rozvojem HCT programů.

Zkušenosti

Transplantační týmy získaly **zkušenosti,** umožňující **rychlejší rozpoznání a lepší terapii potenciálně smrtelných komplikací**. K dispozici začaly být nové citlivé metody umožňující včasnou (profylaktickou či pre-emptivní) terapii infekčních či jiných, např. toxických, komplikací, eventuálně aktivní zásah v případě zvyšování nárůstu měřitelné zbytkové choroby (*minimal residual disease*, MRD) [5].

Změny v prostředí provádění HCT i podpůrné terapii

Došlo k úpravě prostředí, ve kterém by nemocní po HCT měli setrvávat. Na rozdíl od původního umístění v prostředí srovnatelném s operačními sály (tzv. *Life Islands*), je v současnosti podmínkou provádění alogenního HCT programu umístnění nemocných v jednolůžkových pokojích; navíc je vhodná speciální úprava vzduchu (nejlépe tzv. HEPA filtrace). A v některých zemích je již nejen autologní, ale i alogenní HCT program realizován ambulantně.

Zavedení **citlivé diagnostiky infekčních, hlavně virových, komplikací**, především cytomegaloviru (CMV) a **dostupnost nových antivirotik** (ganciclovir, foscarnet atd.), včetně upravených druhů léčby (profylaktická či pre-emptivní aplikace) výrazně snížily morbiditu i mortalitu HCT nemocných. Buněčná terapie (virus specifické T-lymfocyty) bude výsledky zřejmě nadále vylepšovat.

Objevila se také nová **antimykotika** (např. flukonazol, vorikonazol, posakonazol či isavukonazol, echinokandiny či na lipidy vázané deriváty amfotericinu B) či **antibiotika** a v současné době jsou septické komplikace v potransplantačním období jen málokdy příčinou mortality.

Používání HC mobilizovaných z kostní dřeně do periferní krve

Velkou změnou bylo zahájení používání hematopoetických buněk (HC) získaných po mobilizaci pomocí hematopoetických stimulačních faktorů (hlavně G-CSF): po aplikaci G-CSF jsou HC zvýšeně vyplavovány z kostní dřeně do periferní krve, z ní následně (pomocí aferézy) „sklizeny“ a použity k HCT. Zlepšení mobilizace lze dosáhnout látkami působícími přímo na vazbu HC v kostní dřeni (plerixafor). V programech autologní HCT nahradily prakticky HC získávané z periferní krve odběr kostní dřeně. Podobně je tomu v mnoha transplantačních centrech i u programů alogenních HCT.

Rozšíření zdrojů HC

V prvních dekádách byli jako dárci téměř výhradně používáni HLA shodní sourozenci (*matched sibling donors*, **MSD**). S rozvojem registrů dobrovolných dárců a zlepšováním technik testování HLA systému docházelo ke stále vyššímu podílu zastoupení shodných nepříbuzných dárců (*matched unrelated donors*, **MUD**) v programech jednotlivých transplantačních týmů, včetně zlepšování výsledků HCT od MUD. Především v dětských HCT programech docházelo k významnému zvyšování transplantace **UCB** štěpů; trend v posledních několika letech je již zase sestupný [6]. Se zlepšujícími se možnostmi GvHD profylaxe byli také stále více využíváni i zdraví dobrovolníci z registrů s akceptovatelnou HLA neshodou (1–2 z 10 testovaných znaků – tzv. 8/10 či 9/10, *mis-matched unrelated donors*, **MMUD**). Díky prevenci

proLékaře.cz | 6.11.2026

GvHD aplikací post-transplantačního cyklofosfamidu (*post-transplant cyclophosphamide*, PTCy) došlo k mohutnému rozvoji tzv. haploidentických HCT (**haplo HCT**).

Pochopení patogeneze GvHD

Pochopení podstaty GvHD a základních mechanismů účastnících se aloreaktivity a tolerance je stále zkoumáno v mnoha studiích a brzy lze očekávat nejen obvyklou globální imunosupresi aplikací farmak či neselektivní deplece T-lymfocytů, ale také nové postupy zaměřené na indukci specifické tolerance vedoucí k prevenci GvHD při regeneraci imunity, avšak s posílením reakce štěpu proti nádoru (*graft-versus-tumor effect*, GvT), což povede ke zlepšení výsledků HCT. Bohužel, markery hrozící GvHD zatím nejsou dostatečně citlivé, aby bylo možno zahájit terapii (netoxickou) dříve, než dojde k rozvoji typických klinických projevů GvHD (s poškozením obvyklých orgánů a tkání).

Reakce štěpu proti nádoru

GvT reakce byla experimentálně zkoumána od 80. let minulého století a v klinické praxi úspěšně využita při aplikaci dárcovských lymfocytů (*donor lymphocyte infusions*, DLI) u nemocných s chronickou myeloidní leukemií (CML). Stále však zůstává mnoho neznámého v pochopení tohoto jevu, stejně jako zatím selhávají pokusy separovat GvHD od GvT (největším problémem je zřejmě neschopnost identifikovat antigeny odpovídající za antileukemickou aloreaktivitu).

Pokroky v molekulární biologii

Pokroky v laboratorních technikách vedly k tomu, že je možno nejen určit prognózu nemocných, ale i sledovat MRD a na základě těchto informací uzpůsobovat terapii. Neméně důležité jsou pokroky v transfekci genů do lidských buněk. Tato tzv. genová terapie bude mít mnoho možných využití v kontextu HCT, a to od korekce vrozené genetické choroby až po produkci umělých konstruktů (např. tzv. chimérických antigenních receptorů, CAR) využívajících identifikaci a vazby na povrchové antigeny na nádorových buňkách, t. č. především v léčbě lymfoidních malignit.

Změna spektra transplantovaných diagnóz

Došlo rovněž ke změně spektra chorob, léčených prostřednictvím HCT [7, 8]. V minulosti nejčastější diagnózou indikovanou k alogenní HCT byla CML. S rozvojem moderní léčby (tyrozinkinázové inhibitory, TKI) se praxe zcela změnila a HCT se u této choroby provádějí jen zcela ojediněle u nemocných poměrně vzácně na TKI nereagující (či je netolerující). Rovněž v autologních programech došlo k posunu: téměř úplně se zastavil program autologních HCT u karcinomu prsu a s vývojem nových léků se rovněž diskutuje o pozici autologní HCT u některých dalších onemocnění.

Změna v přístupu k intenzitě předtransplantační přípravy

V teoretické rovině se úplně opustil původní postulát, podle kterého musí být eliminována příjemcova krvetvorba, aby se ve dřeni vytvořilo místo pro novou dárcovskou krvetvorbu. Bylo prokázáno, že vytvoření „prostoru“ není nutné a že obě krvetvorby, dárcova i příjemcova, mohou spolu koexistovat. To vedlo k zahájení programu dříve nazývaného tzv. „minitransplantace“, tedy HCT pro **nemyeloablativní** přípravě (*non-myeloablative*, NMA) či po **přípravě s redukovanou intenzitou** (*reduced intensity conditioning*, RIC). Tento méně toxický přístup umožnil provádění HCT i u nemocných dříve kontraindikovaných, ať již z důvodu vyššího věku nebo přítomných komplikací či komorbidit. Porovnávání výsledků s klasickými HCT po myeloablativní (MA) přípravě je obtížné vzhledem k odlišnému složení testovaných skupin nemocných i odlišně reagujících jednotlivých hematologických chorob. Obecně lze říci, že po NMA či RIC je méně komplikací a vyšší počet relapsů, proto potransplantační přežívání pacientů bývají často porovnatelná.

Budoucnost HCT jako léčebné metody

Je velmi pravděpodobné, že HCT v podobě, v jaké jsou prováděny v současnosti, nemohou v konkurenci netransplantačních technologií přežít dlouho do 21. století. Nevýhody HCT:

- ne vždy vede k vyléčení pacienta;
- provádění je omezeno pouze na nemocné s vhodným dárcem HC;
- počet relapsů v posledních letech výrazněji nepoklesl;
- finančně nákladná a komplikovaná léčebná procedura.

Aby HCT přežily i v 21. století (a uspěly v konkurenci „netransplantačních“ možností), tak musí překonat svoje limity a splnit následující požadavky:

- metoda musí mít méně komplikací;
- musí se snížit stupeň léčebného selhání (redukce relapsů, např. zvýšením GvT a úspěšnou optimalizací přípravného režimu);
- bude se muset jednat o finančně méně nákladnou léčebnou metodu (měly by být prováděny hlavně ambulantně);
- bude se muset rozšířit i do nových oblastí (např. autoimunitní choroby, genová terapie, regenerativní medicína aj.).

proLékaře.cz | 6.11.2026

Z dnešního pohledu je nepravděpodobné, že by HCT úplně zanikly a byly nahrazeny nějakou netransplantační technologií, např. chytrou cílenou léčbou. Jako nejvíce pravděpodobný se jeví scénář, v němž budou choroby léčeny kombinovanými postupy, a v nichž budou HCT i nadále hrát významnou roli [9].

LITERATURA

1. Neuman E. Uber die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung. Centralbl f d med Wissensch 1868;44:69.
2. Bizzozero G. Sulla funzione ematopoetica del midollo delle ossa. Gaz Med Ital Lombardia 1868;46:381–382.
3. Barrett AJ, Treleaven J. The clinical practice of stem-cell transplantation. Oxford, Isis Medical Media Ltd, 1998, 960 s.
4. Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG. Thomas' hematopoietic cell transplantation. 4th Edition. Oxford, Willey-Blackwell, 2011; 1752 s.
5. Vítek A, Vydra J, Marková-Šťastná M, Nováková L, Válková V, Cetkovský P. Transplantace krvetvorných buněk v Ústavu hematologie a krevní transfuze (1986–2016). Transfuze Hematol dnes 2017; 23(S1):50–62.
6. Cetkovský P, Kořístek Z, Starý J, Štěrba J, Žák P. Současnost a budoucnost alternativních zdrojů hematopoetických buněk včetně pupečníkové krve: perspektivy bank pupečníkové krve: závěry Panelu expertů. Transfuze Hematol dnes 2016;22(3):210–223.
7. Krejčí M, Sedláček P, Jindra P, et al. Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk v ČR v roce 2016: doporučení Transplantační sekce České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP. Transfuze Hematol dnes 2016;22(2):127–150.
8. Válková V, Cetkovský P. Současná role transplantace hematopoetických kmenových buněk v léčbě chronické lymfocytární leukemie. Transfuze Hematol dnes 2010;16(S1):81–87.
9. Cetkovský P, Mayer J, Starý J, Hričinová M, et al. Transplantace kostní dřeně a periferních hematopoetických buněk. 1. vyd. Praha, Galén, 2016; 460 s.

Čestné prohlášení

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Doručeno do redakce dne 22. 11. 2018.
Přijato po recenzi dne 12. 12. 2018.

prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA
Ústav hematologie a krevní transfuze
U Nemocnice 2094/1
128 00 Praha 2
e-mail: petr.cetkovsky@uhkt.cz