

TRANSPLANTACE KOSTNÍ DŘENĚ

Přehled základních pojmů, typy transplantací, indikace, vlastní provedení

^{1,2}Ladislav SLOVÁČEK, ^{1,2}Ladislav JEBAVÝ, ²Martin BLAŽEK, ²Miloslav KMONÍČEK, ²Pavel ŽÁK
¹Univerzita obrany, katedra válečného vnitřního lékařství Fakulty vojenského zdravotnictví v Hradci Králové
²Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové

Souhrn

Autoři v přehledném článku popisují problematiku transplantace kostní dřeně, jednotlivé typy transplantací, indikace a vlastní provedení transplantace kostní dřeně.

Klíčová slova: Transplantace kostní dřeně a krvetvorných buněk; Onemocnění krvetvorby; Nádorová onemocnění.

Bone Marrow Transplantation. Summary of Basic Terms, Types of Transplantations, Indications, and Proper Technique

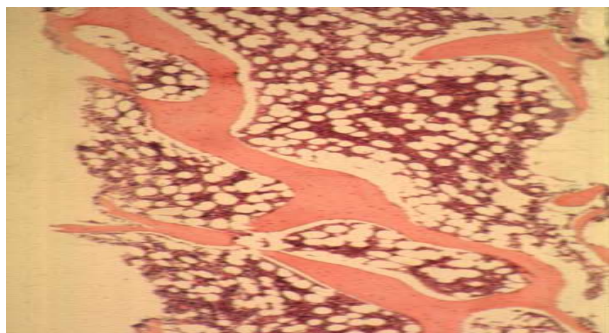
Summary

The authors describe a problem of the bone marrow and blood stem cell transplantation. They describe separate types of indications to the bone marrow transplantation and the transplantation itself.

Key words: Bone marrow and blood stem cell transplantation; Blood diseases; Malignant diseases.

Úvod

Krvetvorná kostní dřeň je u dospělého člověka vytvářena ve spongiózní části krátkých a plochých kostí. Nosným základem krvetvorné kostní dřeně je retikulární vazivo vytvářející síť se zabudovanými ostrůvky krvetvorné tkáně a sítě sinusoidních kapilár. Do dřeně se rovněž zanořují výběžky kostní tkáně s osteoblasty a příp. i osteoklasty. Vedle těchto buněk jsou v krvetvorné kostní dřeni ještě tukové buňky. Dalšími buňkami jsou volné vazivové buňky, tzv. žírné buňky (makrofágy). V okách nosného retikula je síť jemných krevních sinusoidních kapilár, do kterých se otevírají přírodní tepny. Krevní cévy jsou doprovázeny nervovými vlákny (obr. 1).



Obr. 1: Mikroskopický obraz aspirované kostní dřeně

Všechny uvedené komponenty pak vytvářejí příhodné klima pro krvetvorbu (1, 2, 6, 8, 12).

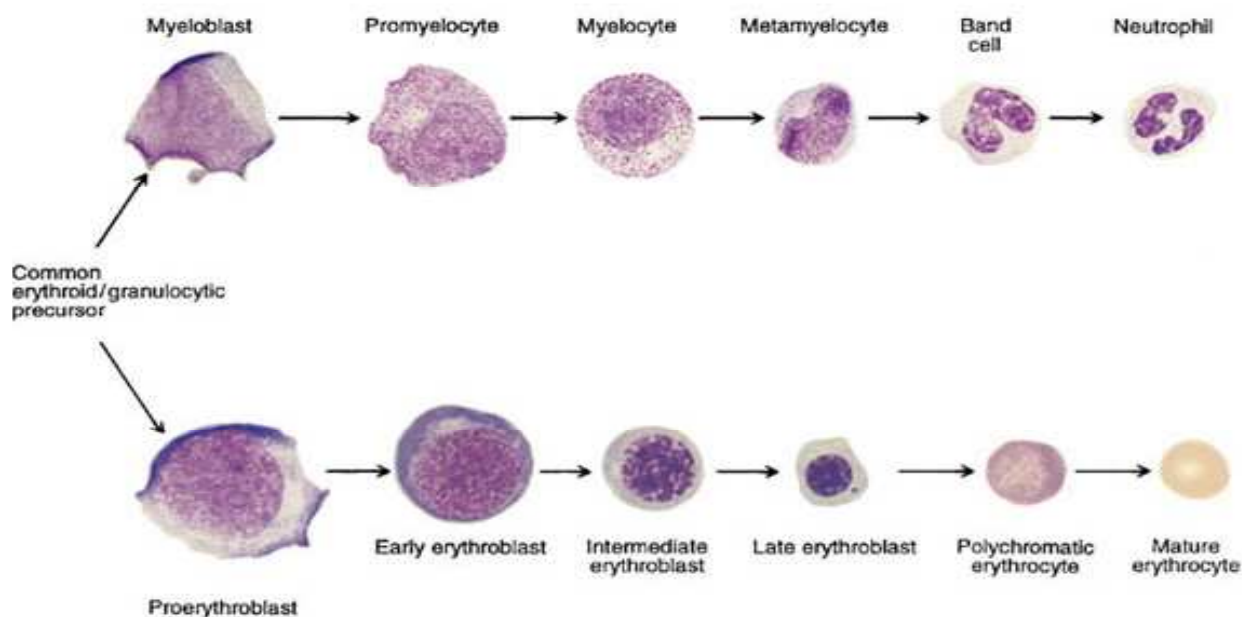
Období dřeňové krvetvorby začíná asi od 10. týdne intrauterinního života, přičemž se postupně zvyšuje a po narození během fyziologického vývoje zcela nahradí krvetvornou činnost jiných orgánů, vyjma lymfatických orgánů (brzlík, slezina, apod.) a lymfatické tkáně, ve kterých lymfopoéza pokračuje nadále (1, 8, 14, 15, 21).

V kostní dřeni probíhá **erytropoéza**, nejprve megaloblastová a později normoblastová, **granulopoéza a tvorba monocytů**, **lymfopoéza**, **megakaryopoéza a trombopoéza**.

Vlastním základem krvetvorby jsou málo diferencované kmenové krevní buňky, jejichž další diferenciací vznikají buněčné linie jednotlivých krevních řad (podrobněji viz obr. 2). Kmenové buňky jsou rozdělovány na:

1. nediferencované – pluripotentní,
2. progenitorové – již diferencované určitým směrem,
3. prekurzorové – jsou výchozími buňkami pro příslušnou řadu.

Denní produkce krevních buněk kostní dřeně u dospělého člověka je více než 215 miliard buněk. Regulace dřeňové krvetvorby je multifaktoriální (8, 26, 27, 28).



Obr. 2: Krvetvorné kmenové buňky a jejich diferenciaci

Transplantace krvetvorných buněk – základní pojmy, typy transplantací

Pojem transplantace krvetvorných buněk zahrnuje transplantaci kostní dřeně (*BMT – Bone Marrow Transplantation*), transplantaci kmenových (progenitorových) buněk z periferní krve (*PBPC – Peripheral Blood Progenitor Cells*) odebírané opakovanými cytaferézami po předchozí stimulaci hemopoetickými faktory a/nebo po tzv. primingu cytostatikou léčbou (nejvýhodněji však po stimulaci oběma způsoby), transplantaci pupečnickové krve (*CBT – Cord Blood Transplantation*) (1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 16, 17, 27, 28).

Podle dárce lze transplantace krvetvorných buněk rozdělit na:

1. **Syngenní transplantace krvetvorných buněk**
Dárce je jednovaječné dvojče. Podle Atkinsona (3) má tento typ transplantace výhodu v tom, že genetická identita nevyvolává odhojovací reakci.
2. **Alogenní transplantace krvetvorných buněk**
Převod od jiného člověka. Dárce může být HLA kompatibilní sourozenec či rodič (tzv. příbuzenecká alogenní transplantace) nebo HLA kompatibilní nepříbuzný dárce (tzv. MUD – Matched Unrelated Donor, tzv. nepříbuzenecká alogenní transplantace). Vyhledávání kompatibilního dárce

je prováděno cestou českého a/nebo mezinárodního registru pro transplantace kostní dřeně.

3. **Autologní transplantace krvetvorných buněk** (*ASCT – Autologous Stem Cell Transplantation*)
Dárce krvetvorných buněk je samotný pacient. Krvetvorné buňky jsou nemocnému odebírány výše zmíněnou cytaferézou v období remise onemocnění a po konzervaci a zmrazení se uchovávají až do okamžiku vlastního převodu nemocnému.

Rozdíl mezi autologní a alogenní transplantací krvetvorných buněk je zásadně v tom, že autologní transplantace nese s sebou riziko kontaminace transplantátu (přítomnost nádorových buněk), neboť protinádorový účinek je zajištěn pouze předtransplantační vysokodávkovanou chemoterapií. Naproti tomu, alogenní transplantace toto riziko nenese. Alogenní transplantát není kontaminován a navíc obsahuje lymfocyty schopné identifikovat přežívající nádorové buňky příjemce (3, 8).

Indikace k transplantaci krvetvorných buněk

Již v úvodu bylo řečeno, že transplantace krvetvorných buněk je moderní léčebnou modalitou

užívanou nejen v léčbě hematologických malignit, ale i v léčbě solidních tumorů (karcinom prsu, malobuněčný karcinom plic, testikulární nádory, karcinom ledvin, karcinom ovaria, neuroblastom) (1, 3, 8, 16, 18, 21), v léčbě nenádorových onemocnění (roztroušená skleróza mozkomíšní, systémová sklerodermie, systémový lupus erythematoses) a některých hereditárních onemocnění (Fanconiho anémie, vrozené enzymatické defekty) (1, 3, 8, 19, 20, 22, 23).

O vhodnosti transplantace krvetvorných buněk v léčbě daného onemocnění vždy rozhoduje tým odborníků, tzv. transplantační tým (skupina), neboť transplantace krvetvorných buněk nemusí vždy být optimální léčebnou metodou u daného onemocnění (3, 4, 8, 16, 17).

Z hematologických malignit jsou k transplantaci krvetvorných buněk indikováni nemocní s akutními leukémiemi (myeloidní a lymfoblastická) a chronickou myeloidní leukémií, s myelodysplastickými syndromy, mnohočetným myelomem, Hodgkinovým lymfomem a non-Hodgkinovým lymfomem a aplastickou anémií (20, 21). U akutních leukémií se většinou užívá alogenní transplantace krvetvorných buněk (příbuzenecká a nepříbuzenecká) (3, 8, 26, 27, 28). U akutní lymfoblastické leukémie je doporučována transplantace až ve druhé remisi (1). U nemocných s rizikovými faktory je zvažována už v první dosažené remisi. U akutní myeloidní leukémie se většinou transplantuje v první remisi. U chronické myeloidní leukémie je jediným dostupným kurativním přístupem podle Atkinsona (3) právě alogenní transplantace krvetvorných buněk (příbuzenecká či nepříbuzenecká), která je indikována zejména v chronické fázi, u nemocných mladších 55 let, do jednoho roku od stanovení diagnózy. U myelodysplastických syndromů je k transplantaci vhodná forma RAEB (refrakterní anémie s excesem blastů), forma RAEB-t (refrakterní anémie s excesem blastů v transformaci) a forma RA (refrakterní anémie s těžkou trombocytopenií a leukopénií). V případě Hodgkinova lymfomu (20, 21) je transplantace krvetvorných buněk doporučována tehdy, nebylo-li dosaženo remise při hybridním nebo alternujícím protokolu nebo dojde-li po této léčbě k relapsu do jednoho roku, popřípadě po opakovaných relapsech. U non-Hodgkinových lymfomů jsou transplantováni nemocní zejména s lymfomem se středním nebo vysokým stupněm malignity ve druhé či další kompletní remisi nebo nemocní, u nichž nebylo dosaženo kompletní remise adekvátní léčbou (1, 3, 8, 19, 20, 21, 22, 24, 25). Transplantace krvetvorných bu-

ňek je považována za vhodnou metodu také u folikulárních lymfomů a u rizikových nemocných v první kompletní remisi. V léčbě mnohočetného myelomu je používána autologní transplantace krvetvorných buněk, často prováděná ve dvou etapách, tzv. tandemová transplantace (3, 4, 16).

Ze solidních tumorů byl nejčastější indikací k transplantaci krvetvorných buněk karcinom prsu, zejména pak autologní transplantace v adjuvantní léčbě u vysoce rizikových pacientek (II.–III. stadium onemocnění). Z dalších solidních tumorů vhodných k transplantaci krvetvorných buněk lze jmenovat karcinom ovaria, Grawitzův tumor ledviny, neuroblastom, testikulární tumory, malobuněčný karcinom plic (1, 3, 16). Souhrnný přehled indikací k transplantaci krvetvorných buněk uvádí tabulka 1. Uvedený přehled indikací poukazuje na to, že klinické využití transplantace krvetvorných buněk je značné, o čemž vypovídají také počty provedených transplantací v Evropě, včetně České republiky (viz grafy 1–4).

Pro úplnost je nutno uvést, že transplantační pracoviště v Evropě, včetně ČR, jsou sdružena v organizaci European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). EBMT shromažďuje data o počtu, typech a indikacích provedených transplantací na jednotlivých transplantačních pracovištích a tato data centrálně zpracovává. Dále EBMT vydala kritéria k získání akreditace pro transplantační pracoviště a zásady současných názorů na indikace k transplantacím krvetvorných buněk.

V České republice existuje orgán výborů Hematologické a Onkologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně zvaný Transplantační sekce, který se zabývá transplantacemi krvetvorných buněk. V této sekci jsou zastoupena akreditovaná transplantační pracoviště (Praha, Plzeň, Hradec Králové, Brno a Olomouc).

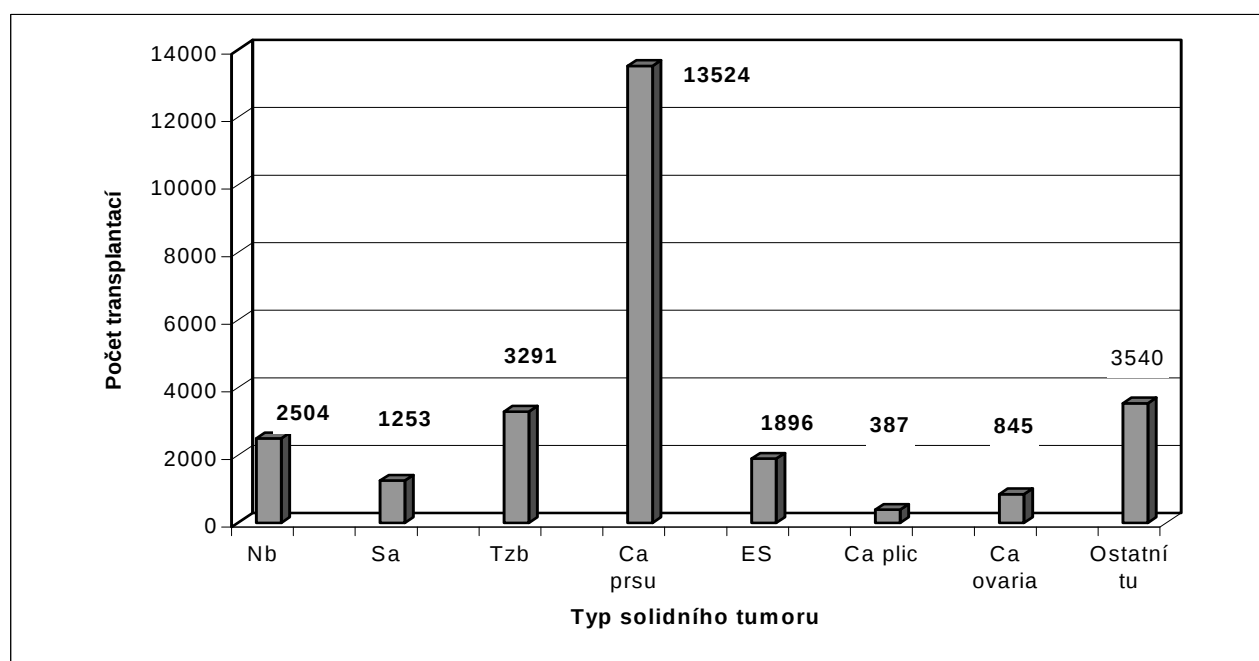
Provedení transplantace krvetvorných buněk

Odlišnost u jednotlivých typů transplantace krvetvorných buněk je dána zejména druhem transplantátu, naopak jejich společnou vlastností je předtransplantační příprava (přípravný režim) spočívající ve vysokodávkované chemoterapii (samotné či kombinované s celotělovou aktinoterapií), jejíž význam spočívá zejména v eliminaci zbytkové nádorové populace v kostní dřeni, a zabránit tak rozvoji relapsu onemocnění.

Tabulka 1

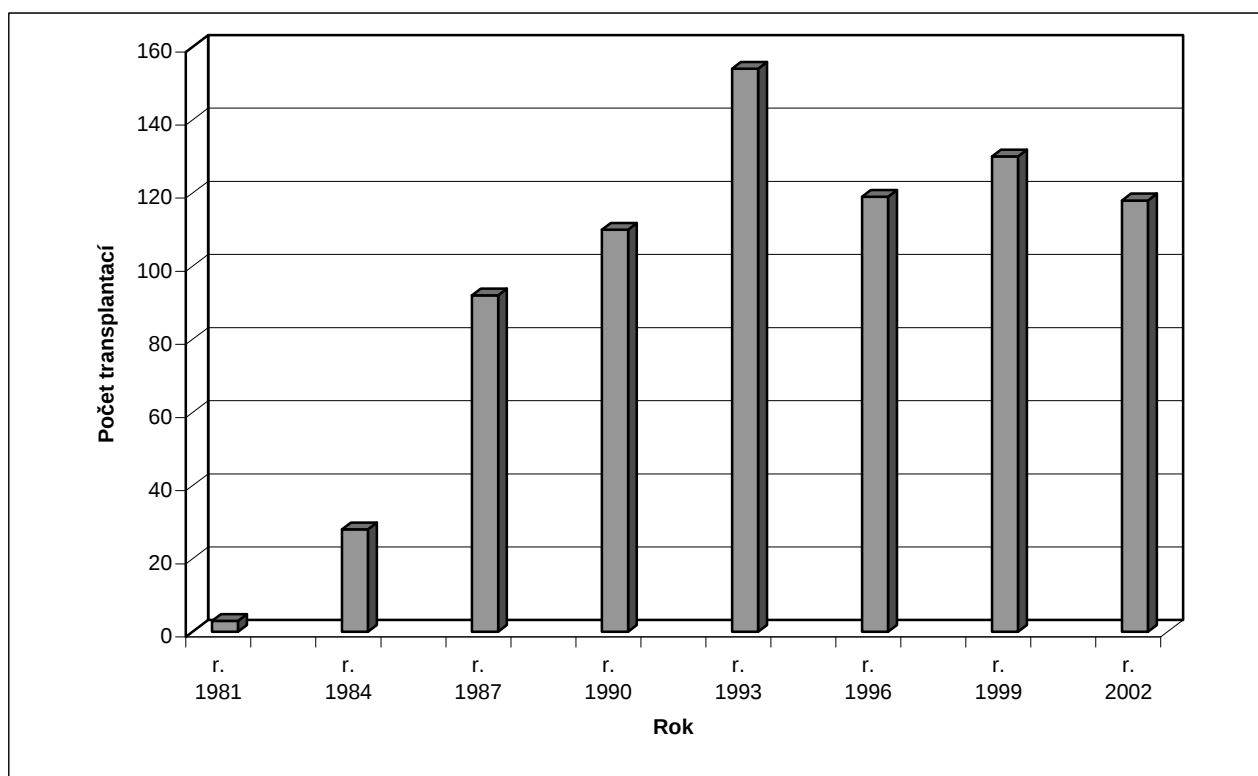
Přehled indikací k transplantaci krvevorných buněk
(modifikováno podle Anděla, 2001; Atkinsona, 1998 a Giralta, 2000) (1, 3, 8)

Typ transplantace krvevorných buněk	Indikace
Alogenní transplantace krvevorných buněk	těžká aplastická anémie u mladých pacientů neodpovídajících na imunosupresi chronická myeloidní leukémie v chronické fázi u pacientů pod 60 let věku akutní myeloblastová leukémie rizikového typu v první remisi u pacientů pod 60 let věku akutní myeloblastová leukémie ve druhé a následující remisi u pacientů pod 60 let věku akutní lymfoblastová leukémie s Ph-chromozomem u pacientů pod 60 let věku akutní lymfoblastová leukémie ve druhé remisi u pacientů pod 60 let věku myelodysplastický syndrom u pacientů pod 55 let věku těžké metabolické vady s imunitními deficity (m. Gaucher, adrenoleukodystrofie,...), Fanconiho anémie pokročilá stadia maligního Hodgkinova lymfomu i non-Hodgkinových lymfomů u pacientů pod 60 let věku
Autologní transplantace krvevorných buněk	non-Hodgkinovy maligní lymfomy ve druhé remisi maligní Hodgkinův lymfom ve druhé remisi akutní myeloidní leukémie v první nebo druhé remisi mnohočetný myelom karcinom prsu testikulární tumory ve druhé remisi malobuněčný karcinom plic karcinom ovaria sclerosis multiplex systémový lupus erythematosus systémová sklerodermie

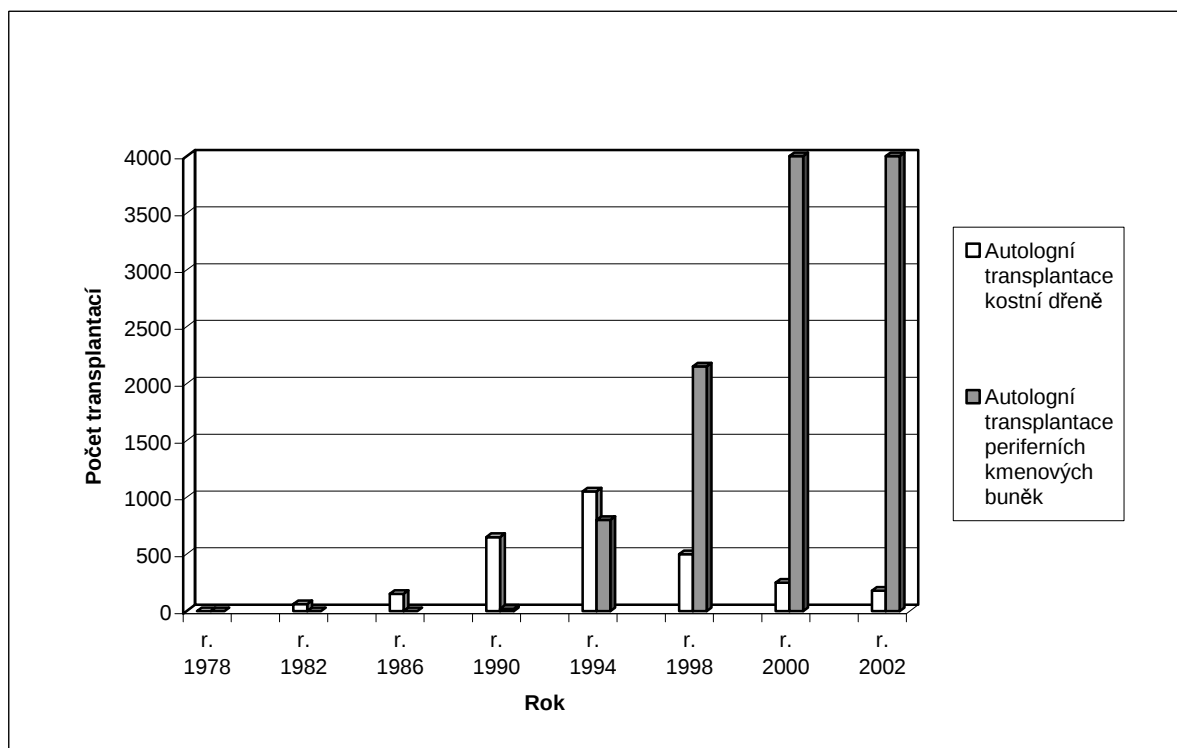


Nb – neuroblastom, Sa – sarkomy, Tzb – tumory ze zárodečných buněk, Ca prsu – karcinom prsu, ES – Ewingův sarkom, Ca plic – karcinom plic, Ca ovaria – karcinom ovaria, Ostatní tu – ostatní tumory

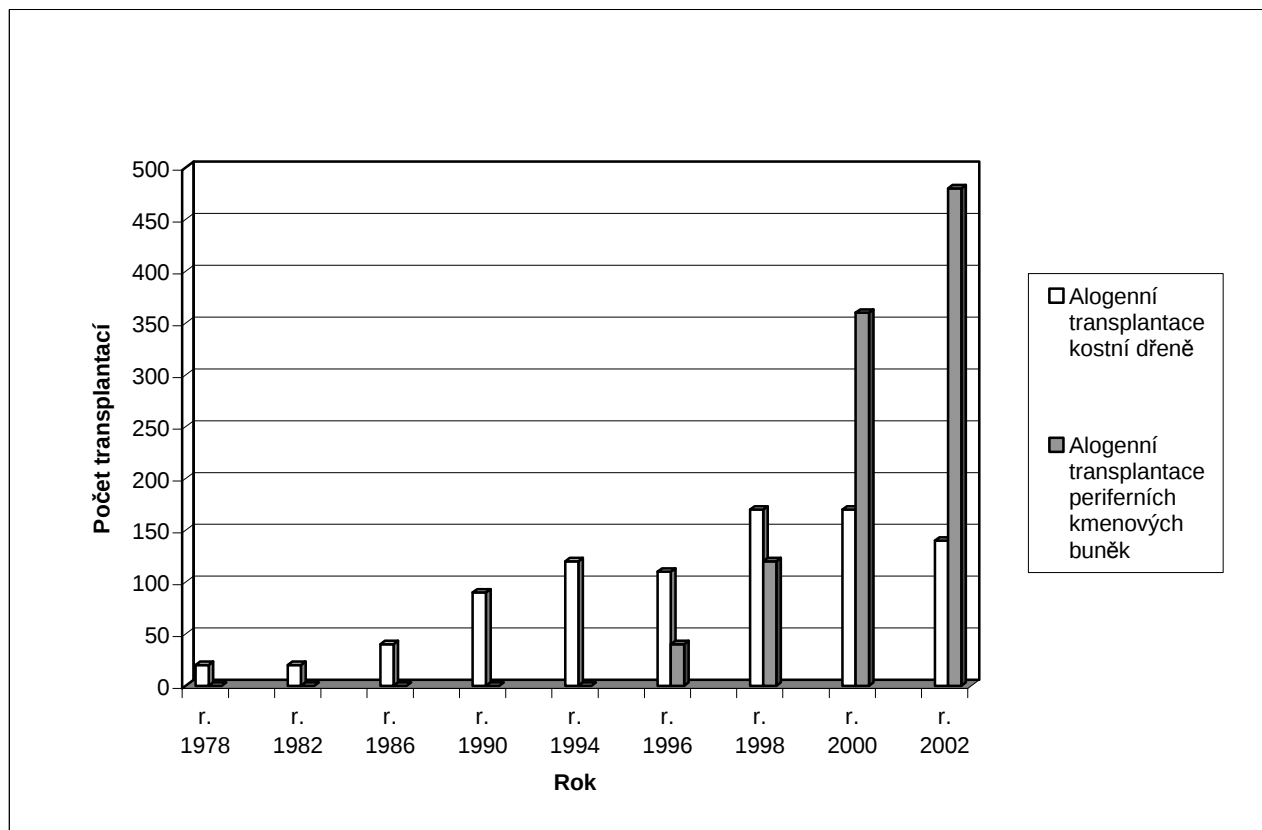
Graf 1: Vývoj počtu transplantací krvevorných buněk u nemocných se solidními tumory v Evropě podle European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) v letech 1991–2002



Graf 2: Vývoj počtu transplantací krvinek u nemocných s hemoglobinopatií v letech 1981–2002 podle EBMT



Graf 3: Vývoj počtu autologních transplantací u nemocných s maligním lymfomem v letech 1978–2002 podle EBMT



Graf 4: Vývoj počtu alogenních transplantací u nemocných s maligním lymfomem v letech 1978–2002 podle EBMT

Význam vysokodávkované chemoterapie je trojí:

1. masivní imunosuprese,
2. výrazný protinádorový efekt
3. podíl na „vytvoření“ místa pro přijetí nové kostní dřeně (1, 2, 3, 10, 11, 16, 24, 25).

Předtransplantační režim lze podle Atkinsona (3) a Giralta (8) rozdělit na **myeloablativní** a **nemyeloablativní**. **Myeloablativní** předtransplantační režim zahrnuje vysokodávkovanou chemoterapii (tzv. High Dose Chemotherapy) s/bez celotělové radioterapie (Total Body Irradiation) s celkovou dávkou 10 až 15 Gy (0,05 Gy/min). Nejčastěji užívaným cytostatikem v případě vysokodávkové chemoterapie je Cyklofosfamid v dávce 60–120 mg/kg/den (dvoudenní aplikace) nebo jeho kombinace s Busulfanem v dávce 16 mg/kg/den.

Nemyeloablativní předtransplantační režim je charakteristický tím, že jsou užívány střední dávky cytostatik a imunosuprese (8). Podle Giralta (8) je jedním z nejčastěji užívaných nemyeloablativních předtransplantačních režimů kombinace fludarabine v dávce 30 mg/m²/den (šestidenní aplikace) s busulfanem

v dávce 4 mg/kg/den (dvoudenní aplikace) a antitymocytním globulinem v dávce 20 mg/kg/den (čtyřdenní denní aplikace). Antitymocytní globulin se podílí na intenzivní imunosupresi, která je důležitá zejména před alogenní transplantací krvinek (příbuzenecká či nepříbuzenecká) a je nezbytným předpokladem připojení transplantátu a zamezení jeho rejekce (odhojení). Tento přípravný režim je užíván zejména u nemocných s akutní myeloidní a lymfoblastickou leukémií, chronickou myeloidní leukémií, myelodysplastickým syndromem, mnohočetným myelomem, nehodgkinskými lymfomy, aplastickou anémií, Fanconiho anémií, s beta-thalasémií a Gaucherovou chorobou (3, 8). U maligních lymfomů a chronické lymfatické leukémie jsou z nemyeloablativních přípravných režimů používány režim FC (fludarabine 25 mg/m²/den – třídní aplikace v kombinaci s cyklofosfamidem v dávce 300–750 mg/m²/den – třídní aplikace) a režim PFA (cisplatina 25 mg/m²/den – čtyřdenní aplikace v kombinaci s fludarabine v dávce 30 mg/m²/den – dvoudenní aplikace a cytarabine v dávce 500–1000 mg/m²/den – dvoudenní aplikace).

Zásadní rozdíl v obou typech přípravných předtransplantačních režimů je v tom, že myeloablativní režim charakteristický vysokodávkovanou chemoterapií je podle Atkinsona (3) a Gilralta (8) spojen s vysokým výskytem posttransplantační morbidity a mortality. V případě nemyeloablativního režimu jsou užívány střední dávky cytostatik, tento režim je málo myelosupresivní, ale výrazně imunosupresivní (8).

Vlastní podstatu transplantace krvetvorných buněk lze v zásadě shrnout do dvou základních záměrů (1, 3, 4, 8, 11, 15, 16, 23), a to:

1. Náhrada patologické kostní dřeně nemocného obsahující nádorové buňky kostní dřeně od zdravého dárce.
2. Obnova krvetvorby poškozené nebo zničené intenzivní protinádorovou léčbou.

Samotná transplantace krvetvorných buněk je v mnoha ohledech velmi náročná (ve smyslu medicínském, organizačním, ekonomickém, časovém) a je realizována v několika etapách:

- 1) přípravná fáze
- 2) fáze odběru a podání krvetvorných buněk
- 3) fáze posttransplantační

Ad 1) Přípravná fáze

Zahrnuje hledání vhodného HLA kompatibilního dárce v případě alogenní transplantace krvetvorných buněk, tj. jednovaječné dvojče, příbuzenecký dárce – sourozenci, rodiče, nepříbuzenecký dárce. Příjemce musí být připraven k přijetí transplantátu účinným potlačením jeho imunologických mechanismů prostřednictvím imunosupresivní léčby. V případě autologních transplantací krvetvorných buněk je cílem přípravného režimu eliminace zbytkové nádorové populace, která může být posléze zodpovědná za relaps onemocnění, prostřednictvím cytostatické léčby (1, 3, 8, 16, 20, 21). Nejčastěji užívané přípravné cytostatické režimy s/bez celotělového ozáření (TBI – Total Body Irradiation) jsou shrnuty v tabulce 2.

Ad 2) Fáze odběru a podání krvetvorných buněk

Tato fáze je z celého procesu transplantace krvetvorných buněk nejméně náročná. Odběr **dřeňové krve** od vhodného dárce je prováděn v celkové anestézii opakovanými aspiracemi z lopat kosti kyčelní do celkového množství 1–8krát 10^8 jaderných buněk na kilogram hmotnosti příjemce (přibližně 800

až 1500 ml) (3, 16). Dřeňový punktát se ukládá do heparinizovaného kultivačního média. U alogenní a syngenní transplantace se nitrožilní převod buněk provádí do 24 hodin. Pro autologní transplantaci se punktát s dimethylsulfoxidem kryokonzervuje tekutým dusíkem na teplotu -196°C . Před vlastním převodem se punktát rozmrazí v teplé lázni a posléze se aplikuje nitrožilně (1, 16, 20). Odběr **periferních kmenových buněk**, který v současné době převažuje, se provádí pomocí krevních separátorů. Objem získaného transplantátu je cca 200–300 ml. Vlastní načasování odběru periferních kmenových buněk je prováděno na základě sledování koncentrace CD 34+ mononukleárních buněk v periferní krvi pomocí flowcytometru. Pro stimulaci leukopoézy jsou užívány růstové faktory (G-CSF nebo GM-CSF) v dávkách 5–15 $\mu\text{g/kg}$ hmotnosti dárce. Správně bohatý transplantát obsahuje alespoň $2,5 \times 10^6$ CD 34+ mononukleárních buněk/kg hmotnosti příjemce (1, 3, 8).

Ad 3) Fáze posttransplantační

Nejnáročnější a nejrizikovější fází celého procesu transplantace krvetvorných buněk je fáze posttransplantační (1, 3, 5, 8, 14), kdy se mohou projevit toxické účinky vysokodávkované chemoterapie. Máme na mysli zejména projevy pancytopenie (zvýšená náchylnost k infekcím vzhledem k leukopenii, projevy anemického syndromu při anémii a v neposlední řadě krvácivé projevy vzhledem k trombocytopenii). Častá je mukozitida, gastroenteritida, průjmý, dermatitida, projevy neurotoxicity a kardiotoxicity, venookluzivní choroba s projevy těžké jaterní dysfunkce. Z výčtu těchto komplikací vyplývá nutnost intenzivní komplexní podpůrné léčby, zejména pak protinfekční opatření (systémová antibiotika a antimykotika) a aplikace hemopoetických růstových faktorů (1, 3, 8, 20, 21, 22, 23, 24).

K vlastnímu přihojení transplantátu dochází obvykle 7. až 14. den po jeho převodu (1, 3, 8, 10, 16, 21). Závažnou komplikací, zejména pak u alogenní transplantace krvetvorných buněk, je rejekce (odhojení) štěpu (transplantátu) a reakce štěpu proti hostiteli (GVHD – Graft Versus Host Disease). Rejekce štěpu vzniká na imunologickém podkladě, kdy imunologický systém příjemce rozpozná neidentické struktury v HLA a nonHLA antigenech v převedeném štěpu. Na druhé straně, buňky obsažené ve štěpu mohou rozpoznat antigeny příjemce a vyvolat reakci štěpu proti hostiteli (jedná se o imuno-

Tabulka 2

Přípravné předtransplantační cytostatické režimy
(modifikováno podle Atkinsona, 1998; Giralta 2000 a Klennera, 2002) (3, 8, 16)

Název režimu	Cytostatikum	Dávky	Indikace
Režimy s TBI			
CFA + TBI	Cyklofosfamid	120–200 mg/kg	akutní myeloidní leukémie, akutní lymfoblastická leukémie, chronická myeloidní leukémie, non-Hodgkinův lymfom, mnohočetný myelom
	TBI	800–1320 cGy	
VP-16/CY/	VP-16 (etopozid)	30 mg/kg	akutní myeloidní leukémie, akutní lymfoblastická leukémie, chronická myeloidní leukémie, non-Hodgkinův lymfom, mnohočetný myelom
	Cyklofosfamid	120 mg/kg	
TBI	TBI	1200 cGy	
Režimy bez TBI			
BU/CY	Busulfan	16 mg/kg	akutní myeloidní leukémie, akutní lymfoblastická leukémie, chronická myeloidní leukémie, non-Hodgkinův lymfom, mnohočetný myelom
	Cyklofosfamid	120–200 mg/kg	
BEAM	BCNU	300 mg/m ²	maligní lymfomy
	Etopozid	800–1600 mg/m ²	
	Cytosinarabinosid	800 mg/m ²	
	Melfalan	140 mg/m ²	
Mel-200	Melfalan	200 mg/m ²	mnohočetný myelom
ICE	Ifosfamid	16–20 mg/m ²	myelodysplastické syndromy maligní lymfomy, solidní tumory
	Karboplatina	1,8 g/m ²	
	VP-16 (etopozid)	1,5–3 g/m ²	

logickou reakci lymfocytů dárce s HLA-antigeny příjemce). Ta je z hlediska časového rozlišována na formu hyperakutní (rozvíjející se v průběhu několika hodin), akutní (rozvíjející se v průběhu prvních tří měsíců po transplantaci) a chronickou (1, 2, 3, 4, 8, 16, 21). Za rozvoj akutní GVHD zodpovídá tzv. cytokinová bouře, tj. podle Atkinsona (3) a Giralta (8) kaskáda reakcí a interakcí tzv.

zánětlivých cytokinů, zejména pak TGF-alfa, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IFN-gama. Klinické projevy akutní a chronické GVHD shrnuje tabulka 3.

Principem profylaxe a léčby GVHD je navození imunologické tolerance (1, 3, 8, 20, 21). K tomu jsou využívány imunologické metody, např. vyvolání deplece T-lymfocytů v dárcovské dřeni účinkem monoklonálních protilátek (viz antiCD 20 – ri-

Tabulka 3

Klinické projevy akutní a chronické GVHD
(modifikováno podle Atkinsona, 1998 a Giralta, 2000) (3, 8)

Forma GVHD	Klinické projevy dané formy GVHD
Akutní GVHD	Febrilní stavy, průjmy, elevace jaterních aminotransferáz, kožní změny. <u>Časná období</u> : plicní komplikace (nebakteriální intersticiální pneumonie, cytomegalovirová pneumonie, pneumocystová pneumonie). <u>Pozdní období</u> : katarakta, paradentóza, poškození gonád, dysfunkce štítné žlázy, retardace růstu u dětí, druhotné malignity.
Chronická GVHD	Sklerodermie, xerostomie, dermatóza podobná lichen ruber planus, orální mukositida, chronická hepatitida, malabsorpce. Reakce štěpu proti nádoru (GVTR – graft versus tumor reaction), reakce štěpu proti leukémii/lymfomu (GVLR – graft versus leukemia/lymphoma reaction), postižení vnitřních orgánů, tj. gastrointestinální trakt, játra a plíce.

tuximab, antiCD 20 konjugovaná s ^{90}Y – ibrituxomab, antiCD 52 – campath-1H apod.), aplikací lymfocytárního globulinu nebo imunotoxinu antiCD 25. Podle Atkinsona (3) je nejúčinnější profylaxí GVHD histokompatibilita mezi dárce a příjemcem. V medikamentózní profylaxi je lékem první volby cyklosporin (1, 3, 16, 27, 28), který sám o sobě nezasahuje do rozvoje GVHD, ale maximálně snižuje závažnost poškození. Dále jsou využívány chimérické monoklonální protilátky působící jako antagonisté receptoru IL-2R alfa, např. daclizumab, basiliximab apod. a v neposlední řadě cytostatika (azathioprin, methotrexát, cyklofosfamid apod.) a thalidomid inhibující syntézu IFN-gama a TNF-alfa s potlačením exprese některých adhezivních molekul (1, 3, 27, 28).

Závěr

Mezi základní metody protinádorové léčby patří léčba chirurgická, chemoterapie, hormonální terapie a aktinoterapie. V klinické praxi jsou tyto metody doplňovány různými modalitami biomodulační léčby, které posilují účinnost základních metod. Vedle těchto metod jsou však k dispozici i specifitější protinádorové léčebné metody, jako je transplantace krevetvorných buněk. Transplantace krevetvorných buněk je moderní léčebnou metodou užívanou nejen v léčbě hematologických malignit, ale i v léčbě solidních tumorů, v léčbě nenádorových onemocnění a některých hereditárních onemocnění. Pohled

na jedince po transplantaci krevetvorných buněk, která je mimo jiné v mnoha ohledech velmi náročná, nebývá mnohdy jednotný, tj. z hlediska lékařského, psychologického a sociálního. Společně však mají to, že život nemocných po transplantaci krevetvorných buněk je obrovským handicapem, který by měl být zřejmým zájmem zejména odborné, ale i laické veřejnosti.

Literatura

- ANDĚL, M., aj. *Vnitřní lékařství. Díl IIIb – Hematologie*. Praha, Galén, 2001.
- ANDRYKOWSKI, MA., et al. Quality of life following bone marrow transplantation: finding from a multicentre study. *J. Cancer*, 1995, vol. 71, no. 6, p. 1322–1329.
- ATKINSON, K., et al. *The BMT Data Book: A Manual for Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. England, Cambridge University Press, 1998. 582 p.
- BAKER, F., et al. Reintegration after bone marrow transplantation. *Cancer Pract.*, 1999, vol. 7, no. 4, p. 190–197.
- BYAR, KL. – NUSS, S. Self-reported quality of life post-autologous transplant for Hodgkins and non-Hodgkins lymphoma (HD and NHL). http://www.ons.org/xp6/ONS/Convention.xml/Abstracts.xml/Abstracts_2001
- DANCEY, J., et al. Quality of life (QOL) analysis of a randomized trial of high-dose chemotherapy (HDCT) with peripheral stem cell transplant (PSCT) versus standard chemotherapy (SCT) in women with metastatic breast cancer (MBC): *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study (NCIC CTG) MA-16*.
- DURAES, MIC. Influencia da fonte de célula (progenitora periférica ou medula óssea) na qualidade de vida de pacientes onco-hematológicos submetidos ao transplante alogé-

- nico de medula óssea. *Rev. Bras. Haematol. Hemoter.*, 2002, vol. 24, no. 1, p. 63–64.
8. GIRALT, S. – SLAVIN, S. *New Frontiers in Cancer Therapy: Non-Myeloablative Stem Cell Transplantation (NST)*. England, Darwin Scientific Publishing, 2000. 159 p.
 9. GODDER, KT. – HENSLEE-DOWNEY, PJ. Colony-stimulating factors in stem cell transplantation: effect on quality of life. *J. Hematother. Stem Cell Res.*, 2001, vol. 10, no. 2, p. 215–228.
 10. GREINER, W. – SCHULENBURG, J. – GRAF, M. Ansätze der Lebensqualitätsmessung bei Leber und Nierentransplantationsempfängern. *Transplantationsmedizin, ökonomische, ethische, rechtliche und medizinische Aspekte*. Baden-Baden (German), 1995, Suppl. S. 79–114.
 11. HACKER, ED. Quantitative measurement of quality of life in adult patients undergoing bone marrow transplantation or peripheral blood stem cell transplantation: a decade in review. *Oncol. Nurs Forum*, 2003, vol. 30, no. 4, p. 613–629.
 12. HEINONEN, H., et al. Gender-associated differences in the quality of life after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant.*, 2001, vol. 28, no. 5, p. 503–509.
 13. HEINONEN, H., et al. Quality of life and factors related to perceived satisfaction with quality of life after allogeneic bone marrow transplantation. *Ann. Hematol.*, 2001, vol. 80, no. 3, p. 137–143.
 14. IISU, C., et al. Survival-weighted health profile for long-term survivors of acute myelogenous leukemia. *Qual Life Res.*, 2003, vol. 12, no. 5, p. 503–517.
 15. KISS, TL., et al. Long-term medical outcomes and quality of life assessment of patients with chronic myeloid leukemia followed at least 10 years after allogeneic bone marrow transplantation. *J. Clin. Oncol.*, 2002, vol. 20, no. 9, p. 2334–2343.
 16. KLENER, P., aj. *Klinická onkologie*. Praha, Galén, 2002.
 17. KLENER, P., aj. *Vnitřní lékařství – díl II*. Praha, Karolinum, 1995.
 18. LEE, SJ., et al. Development and Validation of scale to Measure Symptoms of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2002, vol. 8, no. 8, p. 444–452.
 19. MCGUIRE, DB., et al. The 20 item oral mucositis index: reliability and validity in bone marrow and stem cell transplant patients. *Cancer Invest.*, 2002, vol. 20, no. 7/8, p. 893–903.
 20. MOUNIER, N., et al. Quality of life adjusted survival analysis of high-dose therapy with autologous bone marrow transplantation versus sequential chemotherapy for patients with aggressive lymphoma in first complete remission. Groupe d'Étude les Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*, 2000, vol. 95, no. 12, p. 3687–3692.
 21. NORUM, J., et al. Treatment costs in Hodgkins disease: a cost-utility analysis. *Eur. J. Cancer.*, 1996, vol. 32A, no. 9, p. 1510–1517.
 22. SO, WK. – DODGSON, J. – TAI, JW. Fatigue and quality of life among Chinese patients with hematologic malignancy and bone marrow transplantation. *Cancer Nurs*, 2003, vol. 26, no. 3, p. 211–219.
 23. SOUZA, CA., et al. Quality of life in patients randomized to receive a bone marrow or a peripheral blood allograft. *Haematologica*, 2002, vol. 87, no. 12, p. 1281–1282.
 24. UYL-DE GROOT, CA., et al. Cost-effectiveness of ABMT in comparison with CHOP chemotherapy in patients with intermediate and high-grade malignant non-Hodgkins lymphoma (NHL). *Bone Marrow Transplantation*, 1995, vol. 16, no. 8, p. 463–470.
 25. VAN AGTHOVEN, M., et al. Cost analysis and quality of life assessment comparing undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation or autologous bone marrow transplantation for refractory or relapsed non-Hodgkins lymphoma or Hodgkins disease, a prospective randomised trial. *Eur. J. Cancer*, 2001, vol. 37, no. 14, p. 1781–1789.
 26. VELLENGA, E., et al. Randomised placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J. Clin. Oncology*, 1996, vol. 14, no. 2, p. 619–627.
 27. WANG, WQ. – LIN, GW. Study on quality of life in long-term survivors with acute leukemia in Shanghai. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2003, vol. 24, no. 11, p. 1049–1051.
 28. WONG, R., et al. Reduced-intensity conditioning for unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation as treatment for myeloid malignancies in patients older than 55 years. *Blood*, 2003, vol. 102, no. 8, p. 3052–3059.
- Korespondence: Mjr. MUDr. Ladislav Slováček
Katedra válečného vnitřního lékařství
Vojenská lékařská akademie J.E. Purkyně
Hradec Králové, 500 01
e-mail: Ladislav.Slovacek@seznam.cz
- Do redakce došlo 9. 7. 2004