

## **Alogenní transplantace krvetvorných buněk jako nástroj nespecifické imunoterapie v léčbě hematologických malignit – zkušenosti a perspektivy**

MUDr. Veronika Válková, CSc, Ústav hematologie a krevní transfúze, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

Základním tématem je problematika alogenní transplantace krvetvorných buněk (alo-HSCT). Přes nesporný kurativní potenciál a významný pokrok na tomto poli v posledních dekadách, je tato metoda stále zatížena rizikem dlouhodobých komplikací. Významný pokrok přineslo zlepšení metod typizace HLA a tím posléze i širší použití alternativních dárců. Z hlediska snížení toxicity bylo velkým přelomem zavedení přípravných režimů redukované intenzity, které umožnilo provádění alo-HSCT i ve skupině starších pacientů, často s přítomností dalších komorbidit, kteří u hematologických malignit tvoří většinu. Bezpečnost a účinnost těchto režimů, stejně tak použití alternativních dárců jsme ověřili i v našich sestavách pacientů. Vzhledem k častému výskytu dlouhodobých komplikací, jsme se u těchto pacientů zaměřili také na kvalitu života. V roce 2016 jsme publikovali multicentrickou analýzu dat všech transplantačních center ČR, která se zabývala posouzením kvality života u pacientů po alo-HSCT. Tato analýza potvrdila kauzální vztah kvality života a rozvoje nemoci štěpu proti hostiteli (GVHD).

Hlavní část práce je věnována problematice minimální reziduální nemoci (MRD) u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML) a jejímu klinickému a prognostickému významu v souvislosti s alo-HSCT. Vzhledem k tomu, že pouze u části pacientů lze detekovat marker MRD specifický pro danou leukémii, rozhodli jsme se zaměřit výzkum na marker nespecifický, zato však přítomný u většiny pacientů. Od roku 2009, kdy byla na ÚHKZ zavedena standardizovaná metodika pro monitoraci exprese genu WT1, využíváme tento marker k monitoraci MRD u AML z periferní krve.

V roce 2013 jsme publikovali výsledky homogenní skupiny 42 pacientů s AML v první kompletní remisi, u nichž byla MRD před alo-HSCT monitorována pomocí WT1 a potvrdili jsme stěžejní význam MRD negativity pro celkové přežití. Naše data byla rovněž součástí rozsáhlé metaanalýzy společně publikované v roce 2017. V roce 2020 jsme publikovali práci shrnující naši 14-letou zkušenost s monitorací WT1 před i po alo-HSCT. Na souboru 147 pacientů s AML, transplantovaných v kompletní remisi, jsme potvrdili negativní prognostický význam WT1- MRD pozitivitu před alo-HSCT. Další část analýzy se týkala monitorace WT1 v potransplantačním sledování. Naše výsledky potvrzují vhodnost WT1 jako markeru MRD s dostatečnou senzitivitou i specifitou. Téměř u poloviny pacientů byl na základě WT1-MRD pozitivitu časně detekován hematologický relaps. Domníváme se, že časná detekce relapsu vedla i k poměrně povzbudivým výsledkům u těchto pacientů (OS ve 3 letech 33% u pacientů s hematologickým relapsem). Zhruba u 1/3 pacientů bylo možné incipientní relaps detekovat s předstihem, umožňujícím časnou terapeutickou intervenci ještě před rozvojem hematologického relapsu (OS ve 3 letech v této skupině bylo 46%).

Závěry a perspektivy: Detekce a monitorace MRD se ukazuje jako základní strategie v cílené a na pacienta adaptované léčbě AML. Speciální význam má právě po alo-HSCT, kdy lze využít možnosti imunomanipulace k prevenci relapsu. Na ÚHKZ byla zavedena a ověřena monitorace MRD u AML pomocí sledování exprese WT1, kterou lze použít u 90% nemocných a byla prokázána její účinnost jak pro stratifikaci rizika pacientů před alo-HSCT, tak jako užitečný nástroj pro časnou intervenci po alo-HSCT. Do budoucna lze pro monitoraci MRD u AML předpokládat širší využití metod NGS.

Alogenní transplantace krvetvorných buněk, jako nástroj nespecifické imunoterapie, představuje pro řadu hematologických malignit jedinou potenciálně kurativní léčebnou možnost, je ale stále zatížena vysokým rizikem dlouhodobých komplikací, zejména v souvislosti s GVHD. Cílem moderní buněčné terapie je specifická léčba nádorové populace, dosud dostupná jen u malé části pacientů.

### **Výběr prací autora:**

**VÁLKOVÁ, V.;** VYDRA, J.; MARKOVÁ, M.; CEROVSKÁ, E.; VRANÁ, M.; MARINOV, I.; ČECHOVÁ, H.; CETKOVSKÝ, P.; VÍTEK, A.; ŠÁLEK, C. WT1 Gene Expression in Peripheral Blood Before and After Allogeneic Stem Cell Transplantation is a Clinically Relevant Prognostic

Marker in AML - A Single-center 14-year Experience. *Clinical lymphoma myeloma & leukemia*. 2021, vol. 21, no. 2, s. e145-e151. ISSN 2152-2650.  
IF 2019 = 2.298

BUCKLEY, S.A.; WOOD, B.L.; MEGAN OTHUS, M.; HOURIGAN, C.S.; USTUN, C.; LINDEN, M.A.; DEFOR, T.E.; MALAGOLA, M.; ANTHIAS, C.; **VALKOVA, V.**; ET AL. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Haematologica*. 2017, vol. 102, no. 5, s. 865-873. ISSN 0390-6078. SJR: 3.063, rok: 2017; IF: 9.090

**VÁLKOVÁ, V.**; SCHWARZ, J.; VÍTEK, A.; MARKOVÁ, M.; POHLREICH, D.; BENEŠOVÁ, K.; MICHALOVÁ, K.; CETKOVSKÝ, P.; TRNĚNÝ, M. The effect of allogeneic stem cell transplantation on high risk chronic lymphocytic leukaemia: a single centre retrospective analysis. *Hematological oncology*. 2011, vol. 29, no. 1, s. 22-30. ISSN 0278-0232. SJR: 0.941, rok: 2011; IF: 2.475, rok: 2011.