

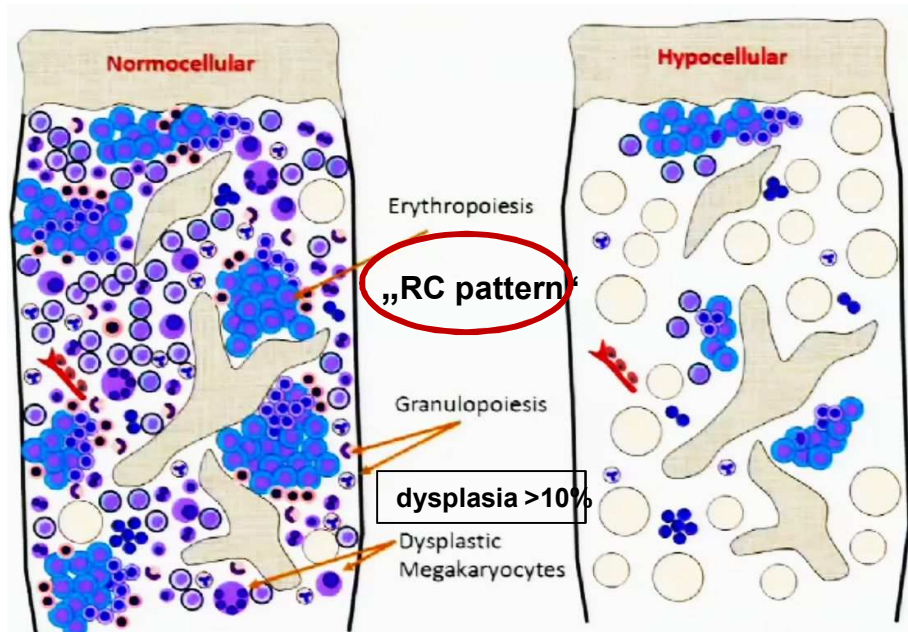
**Získané selhání kostní dřeně
doporučený postup pro diagnostiku a léčbu**

2022

M.Suková, J.Starý
podle EWOG-MDS

RCC a SAA – současná definice

RCC: podtyp MDS: periferní cytopenie 1-3 linie, dysplázie 1-3 linie, blasty PB <2%, BM <5%



klonální aberace (20-30% pac)

chromozomální: -7/7q-, +8
zárodečné predispozice: GATA2
SAMDL9
RUNX1,..

Hypoplastický RCC (75% pac)

- buněčnost dřeně <30%

Histopatologie – diskriminační kritérium

Těžká aplastická anemie (SAA)

perif. cytopenie 2 linie: tr < $20 \times 10^9/l$

ANC < $0,5 \times 10^9/l$

ARC < $20 \times 10^9/l$

absence chromozomálních aberací (s výjimkou +8)

+ hypopláze dřeně (buněčnost <25%)

Závěry retrospektivní analýzy: RCC+AA v ČR 2015-2021

- **RCC s parametry těžké aplastické anémie „SAA-like RCC“ je podle biologie variantou těžé poruchy krvetvorby jako AA - imunitně podmíněné selhání kostní dřeně (aBMF) kategorizace SAA/RCC pouze podle histopatologických kritérií otazná**
 - **léčebná strategie u SAA a „SAA-like“ RCC se neliší – odpověď na IST (~50%) je obdobná, závisí na intervalu k zahájení léčby**
 - **RCC s genetickými aberacemi je biologicky odlišná jednotka – odpovídá klonální poruše krvetvorby (MDS), vyžaduje jiný léčebný přístup (HSCT)**
 - **volba primární léčby u aBMF (IST - HSCT) musí být individuální – zohlednit tíži selhání kostní dřeně, dostupnost ATGAM či dárce pro HSCT**
 - **přístup k frontlane UD-HSCT uvážlivý (toxicita – GVHD, virové infekce, EBV-LPD) jednoznačná indikace při nonresponse na IST**
-
- **„non-SAA like RCC bez genetických aberací“ – heterogenní skupina (iniciální fáze SAA - indolentní porucha krvetvorby) - individuální přístup včetně w a w strategie**
- otázka do budoucna – charakteristika dle klonality? NGS?

Pancytopenie s hypoplastickou kostní dření

Doporučení pro diagnostiku - co je nového

- **vyhodnocení hematologických parametrů podle kritérií SAA**
- **trepanobiopsie KD** - je-li reprezentativní vzorek, dělá se **pouze 1x**
 - nutně požadavek na zhodnocení buněčnosti (procentuálně)
 - vždy vzorek pro druhé čtení – dr Campr (referenční patologie EWOG-MDS)
- **Cytogenetika STATIM** – cíleně FISH 7,8
- **materiál do CLIP** - 4 ml EDTA z každého vzorku (souběžně PK a dřeň)
 1. **průtoková cytometrie – subpopulace včetně PID panelu** (*M.Nováková, E.Mejstříková*)
 2. **izolace DNA - pro genetickou dg IBMF a MN–predispozic** (*E.Froňková, M.Svatoň*)
WES-PID/MDS panel se vyšetří pouze u familiárních, syndromických, susp. GATA2 fenotypu, aberací chr.7
- **HLA pacienta 2 vzorky + rodinná studie ASAP (do 5 dnů od dg)**
(HLA laboratoř ÚHKT + souhlasy nebo kopie výsledku tamtéž)
+ reference do centra pro potenc. HSCT - diagnosa „selhání kostní dřene“

Selhání kostní dřeně bez genetických aberací SAA a „SAA-like“ RCC

Léčebný postup nezávisle na definitivní histologii

- zásadním kritériem je hloubka a dynamika BMF a dostupnost léčebných modalit (prognostický faktor: interval k zahájení léčby)
- „indikační vizita“ pracoviště kde je pacient diagnostikován se zástupci Národního referenčního centra do 2 týdnů od diagnózy (ZOOM)
 - výsledky trepanobiopsie (buněčnost dřeně), cytogenetika, HLA studie (DEB test)
 - vyhodnocení tíže selhání dřeně (minim. hodnoty KO – tr, ANC, ARC)
 - klinika - infekce

Selhání kostní dřeně splňující kritéria SAA = indikace k léčbě ASAP

- MSD-HSCT
- imunosupresivní léčba (ATGAM) - zahájení do 3 týdnů od diagnózy
- MUD-HSCT (10/10 dárce), není-li dostupný ATGAM

Selhání kostní dřeně nesplňující kritéria SAA = „nonSAA-like“

– lze w a w, monitorace vývoje KO, ev. opak. biopsie

- indikace k léčbě při progresi (potřeba transfuzí, ANC<500/ul)

Léčebný postup

Symptomatická léčba do stanovení diagnózy

1. profylaxe TMP/SFX a antimykotika
2. při infekci širokospektrá baktericidní atb (dle tíže i 2-kombinace)
pokud je v cytogenetice vyloučena aberace 7 - zahájení GCSF 5ug/kg 1x denně
3. transfuze separ. trombo<10 tis nebo při krvácení, erymasa Hb<80 g/l

IST (ATG + CsA + MP) ATGAM 40 mg/kg/dávku 1.-4. den

Response na IST: den +30, 60, 90,120, 180 - periferní krev

- parametry KO+dif+ret. (hematologická kritéria)
- závislost na trf ve vztahu k udržování terap. hladin CsA (150-250 ng/ml)
- průtoková cytometrie – subpopulace, TCR repertoár
monitorace PNH klonu při primární negativě a 6 měsíců

Den +120: kostní dřeň + histologie, při nonresponse 2 místa + cytogenetika (sek.mutace?)

medián objevení se hematologické odpovědi v KO je den +60

D+90 - non response (závislost na trf/ ANC <200) - indikace MUD-SCT (shoda 9-10/10)

D+120 alespoň PR – pokračuje CsA (ev.+EPAG) - definitivní vyhodnocení response D+180

Hypocelulární kostní dřeň s přítomností genetických aberací

- Tito pacienti mají téměř vždy fenotyp RCC non-SAA-like
- Pacienti s germinální GATA2 mutací mají často monocytopenii, poruchu vyžívání B lymfocytů v FCM periferní krve, monosomii 7 nebo trisomii 8
- Pacienti s germinální SAMD9/9L mutací mají často monosomii 7
- **Nemusí mít (a většinou nemají) syndromické projevy**

- Diagnostika
- **Periferní krev ad FC** (M.Nováková, E.Mejstříková)
– **skrining GATA2 (požadavek PID panel)**
- Kostní dřeň - somatický a germline PID/ MDS panel **STATIM**
- HLA pacienta 2 vzorky + rodinná studie STATIM – urgent reference k HSCT
- Biopsii dřeně opakovat dle dynamiky vývoje cytopenie (klonální progrese?)

Pacienti s aberacemi chromozomu 7 jsou indikováni k HSCT vždy
jedinou výjimkou je RCC s germinální mutací SAMD(L)9

1. GATA2 germinální + aberace 7 – indikace k aloHSCT před progresí
2. SAMD9/9L germinální – možná spont. resoluce klonu - **w a w + monitorace klonálního vývoje** (cytogenetika a VAF ve dřeni a 2-3 měsíce)

Registr EWOG-SAA, EWOG-MDS - pro hlášení nadále platí

1. **EWOG-SAA:** primární diagnosa SAA u dětí ve věku od 6 měs do 18 let, vyloučení FA a dalších IBMF, vyloučení MDS, absence chromoz. Abnormit (s výjimkou +8)
2. **EWOG-MDS:** RCC definovaná podle histopatologického obrazu kostní dřeně