

Indicatiile Standard pentru Allotransplantul de Celule Stem Hematopoietice la Adulti si Copii

V 1.0 – Ianuarie 2018

Indicatii pentru allotransplantul de celule stem hematopoietice (HSCT) – urmatoarele diagnostice:

1. Leucemia Acuta Mieloblastica (LAM), in urmatoarele situatii:

- a. Esecul terapiei de inductie (> 1 ciclu de chimioterapie de inductie pentru a obtine remisiunea completa- RC1), la care s-a obtinut o remisiune morfologica (< 5% blasti in maduva osoasa MO)
- b. LAM secundara unui tratament anterior
- c. LAM secundara (sindrom mielodisplazic, boli mieloproliferative cronice)
- d. LAM de novo cu risc intermediar (citogenetic) sau risc inalt (citogenetic sau molecular) in prima remisiune complete (RC1)
- e. Clasificare FAB – LAM 6 sau LAM 7
- f. RC2 sau orice remisiune morfologica dupa recadere
- g. Recadere / boala refractara la care se obtine remisiune morfologica inainte de transplant
- h. Cazurile cu Index de Comorbiditati (HCT-CI) >4 si boala cu risc ctogenetic inalt , au prognostic extrem de nefavorabil si nu sunt considerati eligibili

2. Sindrom Mielodisplazic (SMD)

- a. Scor de risc IPSS-R intermediar sau inalt
- b. SMD secundar unui tratament anterior
- c. SMD cu risc citogenetic prost si foarte prost
- d. Cazurile cu Index de Comorbiditati (HCT-CI) >4 si boala cu risc ctogenetic inalt , au prognostic extrem de nefavorabil si nu sunt considerati eligibili

3. Leucemia Mieloida Cronica (LMC)

- a. Prima faza cronica, dupa esecul terapiei cu inhibitori de tirozinkinaza (TKI) (>/=2), cu mutatie rezistenta (ex T315I) sau cu intoleranta la terapia cu TKI
- b. Progresie catre faza accelerate sau blastica, dupa obtinerea remisiunii complete morfologice (< 5% blasti in MO), cu sau fara boala minima reziduala (BMR)
- c. Determinare extramedulara de boala, cu obtinerea remisiunii inainte de transplant

4. Leucemia acuta Limfoblastica (LAL) - adulti

- a. RC1 cu factori de prognostic nefavorabili
 - anomaliiile cromozomiale ca t(9;22), t(1;9), t(4;11), rearanjamente de gena MLL; cu sau fara boala minima reziduala (BMR)

- mutatia CRLF2 (cytokine receptor-like factor 2)
 - LAL T – cu celule precursorare
 - Numar de leucocite la diagnostic peste 30 000/ul
 - Esecul obtinerii remisiunii complete dupa 1 ciclu de chimioterapie de inductie
 - Determinare extramedulara de boala
- b. LAL in RC 2 sau oricare mai mare
- c. LAL in RC1, standard risc, cu boala minima reziduala

5. LAL la copii

- a. LAL in RC1
- i. Absenta RC in ziua 33
 - ii. t(4;11)
 - iii. hipodiplodie <44 cromozomi
 - iv. PPR (raspuns nefavorabil la cortizon in z 8) + LAL cu celula T
 - v. Boala minima reziduala in z 78
- b. LAL in RC2
- i. Grupa de risc S2 + boala minima reziduala pozitiva
 - ii. Grupa de risc S2 + recadere etramedulara (SNC sau teticulara)
 - iii. Grupele de risc S3 si S4
- c. LAL in > RC2

Referinte: EBMT Handbook, editia 2012

6. Limfoame Maligne

- a. Limfoame maligne (Hodgkin sau non-Hodgkin) cu recadere chimiosensibila (raspuns complet sau partial) dupa transplant autolog de celule stem hematopoietice, fara determinare masiva de boala (>10 cm diametru)
- b. Limfoame primitiv refractare, cu raspuns cel putin partial la chimioterapie
- c. ATLL forma limfomatoasa – prima remisiune completa sau RC2

7. Leucemia Limfatica Cronica (LLC)

- a. LLC persistenta sau recazuta dupa chimioterapie care contine Fludarabina si /sau Ibrutinib; boala trebuie sa fie chimiosensibila, fara determinare masiva de boala (>10 cm diametru) si cu < 30% limfocite de boala in maduva osoasa
- b. Sindromul Richter

8. Anemia Aplastica

- a. Anemia Aplastica Severa sub 40 de ani
- b. Anemia Aplastica cu numar absolut de neutrofile <1000/mm³ si dependenta transfuzionala, dupa esecul terapiei imunosupresive

9. Mielofibroza idiopatica (Metaplazia Mieloida cu Mielofibroza)

- a. Grupul de prognostic DIPSS intermediar-2 sau mai mare
- b. Grupul de prognostic DIPSS intermediar-1 cu mutatii de risc inalt (ASXL1)
- c. MMM care a progresat catre leucemie acuta; dupa obtinerea remisiunii complete morfologice a leucemiei acute (<5% blasti in MO)

10. Leucemia MieloMonocitara Cronica (CMML)

- a. CMML1 sau CMML2 (cu <20% blasti in maduva osoasa)
- b. CMML care a progresat spre leucemie acuta; dupa obtinerea remisiunii complete morfologice a leucemiei acute (<5% blasti in MO)

11. Leucemia mielo-monocitara cronica juvenila (JMML)

12. Mielomul Multiplu

- a. Mielomul Multiplu cu factor de prognostic nefavorabili : del13, del 17p, t(1;14) or t(14;16) sau hipodiploidie, cu boala avansata (stadiu ISS >/=2) si/sau recadere dupa transplant autolog de celule stem hematopoietice
- b. Leucemia cu Plasmocite

13. Sindroame de insuficienta medulara congenitala

- a. Anemia Fanconi – dependenta de transfuzii
- b. Anemia Blackfan Diamond - dependenta de transfuzii
- c. Diskeratoza congenitala - dependenta de transfuzii
- d. Neutropenia severa congenitala – infectii severe, recurente
- e. Trombocitopenii congenital - severe

14. Hemoglobinopatii

- a. Beta Talasemia majora

15. Imundeficiente primare

- a. Imunodeficienta combinata severa SCID
- b. Boala cronica granulomatoasa
 - i. Infectii severe, frecvente
- c. Hemolimfocitopenia HLH
 - i. Familiala, in prima remisiune complete
 - ii. Secundara, in a 2a remisiune copeta

Bibliografie:

Dohner H, et al. Blood.2017;129:424

Bachegowda. Blood.2017;129:3031

Sanz. JCO.2012

Majhail BBMT 2015; 1-7

Sureda. BMT 2015; 1037–1056

Alegerea Donatorului :

- 1) HLA matched sibling donor (frate/sora) /syngeneic (frate/sora univitelini) reprezinta prima alegere
- 2) HLA matched unrelated donor 10/10 (donator neinrudit)
- 3) Haploidentical donor – daca nu exista un HLA matched sibling donor si transplantul are indicatie de urgenta (intr-o luna). Rezultatele cu transplantul haploidentic sunt echivalente cu transplantele cu HLA matched unrelated donor transplants. Pentru Limfoamele maligne, transplantul haploidentic poate fi o optiune prioritara, datorita rezultatelor similar sau chiar mai bune (cu rata mai mica de aparitie a GVHD) comparativ cu HLA matched unrelated donor
- 4) HLA mismatched unrelated donor 9/10 (donator neinrudit)

Bibliografie:

Bashey A, et al. J Clin Oncol.2013;31:1310;

Ciurea SO, et al. Blood. 2015;126:1033;

Kanate AS, et al. Blood. 2016;127:938

Martinez C, et al. J Clin Oncol.2017;35:3425)

Alte indicatii:

- Boala recazuta la > 6 luni de la primul allotransplant si la care s-a obtinut remisiunea completa; varsta <60 ani
- Esecul de grefare dupa un allotransplant

Regimuri de conditionare - Standard of care pentru transplantul allogeneic de celule stem hematopoietice

1. Allotransplantul cu donator HLA matched related sau unrelated (10/10)

Conditionare mieloablative (Busulfan-based, Melphalan-based, TBI-based):

- 1) Leucemia acuta mieloblastica sub 55 ani, cu index de comorbiditate scazut (<4), in special cu risc citogenetic inalt si/sau LAM secundara si/sau LAM legata de alta terapie si/sau boala minima reziduala persistenta
- 2) Leucemia acuta limfoblastica sub 35 ani cu cu index de comorbiditate scazut (<4) in special cu boala minima reziduala persistenta
- 3) Leucemie mieloida cronica sub 55 ani
- 4) Sindrom mielodisplazic sub 55 ani, in special daca exista risc citogenetic crescut si/sau SMD secundar si/sau SMD legat de alta terapie
- 5) Leucemie mielomonocitara cronica sub 55 ani, cu indice de comorbiditate scazut (<4)

Conditionare cu intensitate redusa (Busulfan-based sau melphalan-based):

- 1) Leucemia acuta mieloida > 55 ani
- 2) Leucemia acuta limfoblastica > 35 ani
- 3) Leucemia mieloida cronica >55 ani
- 4) Sindrom mielodisplazic >55 ani
- 5) Leucemia mielomonocitara cronica >55 ani
- 6) Mielofibroza idiopatica (MMM)
- 7) Limfoamele maligne si LLC (FM100 +/- thiotepa 5mg/kg in functie de donator)
- 8) Mielomul Multiplu

Conditionare Non-mieloablative:

- 1) Anemia Aplastica (Flu/Cy/ATG regimen)
- 2) Limfoamele maligne > 55 ani (Flu/Cy/2GyTBI regimen)
- 3) Limfoamele Foliculare recazute dupa transplant autolog/ fara remisiune (FCR sau Flu/Cy/2GyTBI regimen)

Bibliografie:

Gupta V, et al. Blood.2013;121:339-350

Kongtim P, et al. Leukemia.2017;31:1654-1657

Giralt S, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:367-369

Bacigalupo A, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:1628-1633

2. Allotransplantul cu donator Haploidentic

Conditionare Mieloablative (Busulfan-based, Melphalan-based, TBI-based):

- 1) Leucemia acuta mieloblastica/Sindromul Mielodisplazic cu risc inalt cytogenetic si indice de comorbiditati HCT-CI <4, sub 55 ani (pacientii cu HCT-CI >4 (NU ar trebui transplantati datorita riscului mare de mortalitate legata de transplant)
- 2) Leucemia acuta limfoblastica <35 ani
- 3) Leucemia acuta mieloblastica/Sindromul Mielodisplazic cu risc inalt molecular, in special < 55 ani
- 4) Leucemia mieloida cronica < 55 ani
- 5) Leucemia mielomonocitara cronica < 55 ani

Conditionare cu intensitate redusa (FluMel100/Thiotepa 5mg/kg or FluMel100/2GyTBI):

- 1) Pacientii > 55 ani cu HCT-CI <4
- 2) Pacientii cu Limfoame maligne < 55 ani
- 3) Pacientii cu Leucemie acuta mieloblastica/Sindrom Mielodisplazic cu index de comorbiditati HCT-CI >4 si risc citogenetic bun/intermediar,
- 4) Pacientii cu Leucemie acuta mieloblastica/Sindrom Mielodisplazic cu risc citogenetic bun/intermediar, fara mutatii cu risc inalt, in special > 55 ani
- 5) Pacientii cu Metaplazia Mieloida cu Mielofibroza
- 6) Pacientii cu Anemia Aplastica < 55 ani

Conditionare Non-mieloablative (Flu/Cy/2GyTBI regimen):

- 1) Pacientii cu Limfoame maligne in special >55 ani sau cu indexul de comorbiditati mare HCT-CI (>4)
- 2) Pacientii cu Anemie Aplastica >55 ani sau cu indexul de comorbiditati mare HCT-CI (>4)

Bibliografie:

- Shabbir-Moosajee M, et al. Am J Hematol.2015;90:541

Indicatiile Standard pentru Autotransplantul de Celule Stem Hematopoietice la Adulti si Copii

Reprezinta indicatii pentru autotransplantul de celule stem hematopoietice (ASCT) – urmatoarele diagnostice:

16. Limfomul Hodgkin

- a. Remisiune partiala sau remisiune completa cu PET pozitiv
- b. Primar refractar, dar chimiosensibil
- c. Prima sau alta recădere chimiosensibilă

17. Limfoame Maligne NonHodgkiniene (LMNH)

a. LMNH Folicular

- ✓ Primar refractar, chimiosensibil
- ✓ Prima sau alta recidivă, chimiosensibilă
- ✓ A doua sau urmatoarea (mai mult de a doua) remisiune completa
- ✓ Transformarea in limfom de grad înalt de malignitate

b. LMNH cu celule mari B

- ✓ Prima remisiune completa cu factori de prognostic negativ la diagnostic (high IPI)
- ✓ Remisiune partiala sau remisiune completa cu PET pozitiv
- ✓ Primar refractar, chimiosensibil
- ✓ A doua sau urmatoarea (mai mult de a doua) remisiune completa
- ✓ Prima sau alta recădere, chimiosensibilă

c. LMNH cu celule de Manta

- ✓ Prima remisiune completa sau prima remisiune partiala
- ✓ A doua sau urmatoarea (mai mult de a doua) remisiune completa sau partiala

d. LMNH cu celule T

- ✓ Prima remisiune completa
- ✓ Prima sau alta recădere, chimiosensibilă – *daca nu se poate efectua un allotransplant*
- ✓ A doua sau urmatoarea (mai mult de a doua) remisiune complete – *daca nu se poate efectua un allotransplant*

- e. **LMNH Burkitt**
 - ✓ Prima remisiune partiala
 - ✓ Prima sau urmatoarea recadere, chimiosensibila
 - f. **LMNH limfoplasmocitic (Waldenstrom Macroglobulinemie)**
 - ✓ Prima remisiune partiala
 - ✓ Primar refractor, chimiosensibil
 - ✓ Prima sau urmatoarea recadere, chimiosensibila
 - g. **LMNH primitive cerebrale** – consolidarea primei remisiuni complete
 - h. **LMNH plasmablastic**
 - ✓ Prima remisiune completa
 - ✓ Recadere chimiosensibila
- **LMNH refractare, fara chimiosensibilitate, nu au indicatie de transplant autolog de celule stem hematopoietice.**
 - **LMNH recazute dupa un transplant autolog de celule stem hematopoietice nu au indicatie de al doilea transplant autolog.**

18. Mielomul Multiplu

- ✓ Mielomul Multiplu Mielom, dupa chimioterapia de inductie
- ✓ Mielom Multiplu, recădere sensibilă
- ✓ Sindromul POEMS
- ✓ Mielom Multiplu recadere după primul transplant autolog
- ✓ Leucemia cu Plasmocite

4. Leucemia acuta promielocitara - in a 2-a remisiune completa PCR negativa

5. Amiloidoza

6. Tumori solide

- a. Tumori cu celule germinale -primar refractare, a doua sau urmatoarea recadere; linia doua de tratament pt pac cu risc inalt
- b. Sarcom Ewing - in prima remisiune completa sau partiala, in formele cu risc crescut; sau in boala avansata sau metastatica chimiosensibila
- c. Neuroblastom - formele cu risc crescut - consolidare in prima remisiune complete sau remisiune partiala
- d. De asemenea in situatii particulare, autotransplantul poate fi indicat si la nefroblastom.

7. Boli autoimmune (transplantul se va efectua in stransa colaborare cu specialistii in boli autoimmune, in echipa interdisciplinara; criteriile sunt diferite si specifice pentru fiecare boala in parte; experienta este restransa si este recomandat ca transplantul in aceste boli sa fie facut intr-un centru cu experienta)

- ✓ Scleroza multipla
- ✓ Scleroza sistemica
- ✓ Lupus eritematos systemic
- ✓ Boala Crohn
- ✓ Artrita reumatoida
- ✓ Vasculita
- ✓ Polimiozita-dermatomiozita
- ✓ Polineuropatia cronica demielinizanta
- ✓ Neuromielita optica

Contraindiciile ale transplantului de celule stem hematopoietice sunt considerate urmatoarele:

Următoarea listă conține contraindicații potențiale pentru transplantul de celule stem. Condițiile enumerate mai jos nu reprezintă contraindicații absolute la tratamentul standard, dar acestea trebuie abordate și evaluate corect înainte de transplant:

1. Infecții

- a. Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) sau anumite boli grave, care pun viața în pericol, care apar la persoanele cu HIV pozitiv.
- b. Infecții sistemice sau necontrolate, inclusiv sepsis.
- c. Hepatite virale B, C active în momentul începerii transplantului

2. Condiții medicale grave care nu pot fi corectate, care limitează condiția de viață a pacientului (IK <70%)

3. Insuficiența de organ severă sau în stadiu final, incluzând, dar nu se limitează la: Diabet zaharat sever, cu leziuni la nivelul organelor, boală pulmonară severă ireversibilă, boală hepatică severă ireversibilă, boală renală ireversibilă severă.

- LVEF ≤ 40%
- cDLCO ≤ 40%
- CrCl ≤ 50%
- AST/ALT >200IU/ml; Br>1.5 (excepție antecedente de Sindrom Gilbert)

19. Leziuni ireversibile, grave ale creierului.

20. Fumatul activ

21. Aspecte sociale și psihiatrice - Este de așteptat ca un pacient să respecte planul de tratament, programările la controalele medicale, complianța la manevrele și procedurile medicale.

Fiecare caz trebuie evaluat psihologic și / sau psihiatric pentru îndrumare în oricare dintre următoarele situații:

- i. capacitatea de a da consimțământul în cunoștință de cauză

- ii. instabilitate emoțională, depresie semnificativă sau alte afecțiuni psihiatrice care nu pot fi controlate, care ar avea impact asupra capacității de a se conforma unui proces complex de evaluare, procedură de transplant și plan de îngrijire posttransplant
- iii. capacitatea cognitivă limitată (pierderea de memorie, demența etc.) care ar putea afecta capacitatea de a se conforma unui proces complex de evaluare, procedură de transplant și plan de îngrijire post-transplant
- iv. Lipsa suportului psihosocial; este necesar ca fiecare pacient să identifice o persoană care să reprezinte un îngrijitor în momentul externării.
 - Lipsa mijloacelor financiare suficiente pentru a achiziționa medicamente post-transplant.
 - Istoria neaderenței la tratament care nu a fost remediată cu succes.

Contraindicații universale

- Boala limfoproliferativă post-transplant (PTLD), cu excepția cazului în care este demonstrată lipsa unei boli active (PET negativ)
- Potențial de reabilitare limitat ireversibil
- Varsta peste 75 ani sau pacienții >60 ani cu indice de comorbiditate >4
- Gravidia sau test pozitiv pentru beta HCG în cazul pacientelor premenopauza

Referințe:

- Blaes AH et al. Positron emission tomography scanning in the setting of post-transplant lymphoproliferative disorders. Clin Transplant. 2009 Nov-Dec;23(6):794-9.
- Bunnapradist S, Danovitch G. Evaluation of Adult Kidney Transplant Candidates. Am J Kidney Dis. 2007 Nov;50(5):890-898.
- Khedmat H. Early onset post transplantation lymphoproliferative disorders: analysis of international data from 5 studies. Ann Transplant. 2009;14(3):74-7.
- Majhail BBMT 2015; 1-7
- Sureda. BMT 2015; 1037–1056

Protocolul va fi actualizat la solicitarea centrelor de transplant medular, de câte ori va fi nevoie.