Transplantace kmenových buněk krvetvorby u dětí s Fanconiho anémií po selhání krvetvorby v České republice a na Slovensku (2005–2016)

Sedláček P.[1], Švec P.[2], Tavandzis S.[3], Keslová P.[1], Formánková R.[1], Boďová I.[2], Říha P.[1], Šufliarska S.[2], Vraná M.[4], Starý J.[1], Horáková J.[2]

[1]Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
[2]Klinika detskej hematológie a onkologie, Národný ústav detských chorôb, Bratislava, Slovensko
[3]Laboratoř molekulární biologie, Laboratoře Agel, Nový Jičín
[4]Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku, HLA laboratoř, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Čes-slov Pediat 2020; 75 (7): 427–435

SOUHRN

Cíl studie: Cílem práce bylo zhodnotit současný přístup k dětským pacientům s Fanconiho anémií a selháním krvetvorby z pohledu indikace k transplantaci kmenových buněk krvetvorby. Fanconiho anémie (FA) je vzácný geneticky a klinicky heterogenní syndrom s významně zvýšenou predispozicí k rozvoji selhání kostní dřeně nebo malignity (leukémie, solidní nádory). FA je charakterizována přítomností somatických anomálií, které se vyskytují u přibližně 75–80 % postižených jedinců a zahrnují jeden nebo více z následujících stavů: malý vzrůst, abnormální pigmentace kůže, malformace skeletu horních či dolních končetin, mikrocefalie a anomálie zrakového a močopohlavního ústrojí. Kumulativní riziko rozvoje selhání krvetvorby je 50 %. Progresivní selhání krvetvorby se typicky projevuje v první dekádě věku, často zpočátku s trombocytopenií nebo leukopenií. Leukémie a karcinomy se objevují již ve věku cca 16 let. Diagnóza FA je stanovena na základě funkčního testu zvýšené fragility chromosomů bez stimulace či po stimulaci lymfocytů diepoxybutanem (DEB) nebo mitomycinem C (MMC). Diagnóza je potvrzena průkazem mutace některého z genů Fanconiho komplexu.

Metody: Náš soubor zahrnuje 13 dětí (7 chlapců a 6 dívek) diagnostikovaných s FA ve věku 0–11,4 let (medián 5,8) v období 2005–2016. Prvními příznaky byla přítomnost nápadných vrozených vývojových anomálií (n = 4) nebo cytopenie (n = 9). Genetické vyšetření potvrdilo mutace genů ve skupině FANCA u osmi, FANCG u tří, FANCD2 u jednoho, u jednoho retrospektivní vyšetření probíhá. Indikací k transplantaci kmenových buněk krvetvorby (HSCT) bylo selhání krvetvorby diagnostikované v mediánu věku 6,4 roku (3,2–11,4). HSCT proběhla ve věku 4,6–15,1 let (medián 8,3). Zdrojem kmenových buněk byla kostní dřeň (n = 8), periferní kmenové buňky (n = 3) nebo pupečníková krev (n = 2) HLA identického nepříbuzného dárce (n = 11) nebo zdravého HLA identického sourozence (n = 2).

Výsledky: U všech pacientů došlo po HSCT ke stabilnímu přihojení krvetvorby. Nedostatečná rekonstituce imunity byla příčinou úmrtí dvou pacientů, kteří zemřeli na CMV pneumonii 2,5 a 13 měsíců po transplantaci. U dalších dvou pacientů jsme diagnostikovali karcinom 7 a 10 let po transplantaci (u obou ve věku 15 let). Věk jedenácti žijících pacientů v době posledního sledování je 12,1–24,4 let (medián 19,4). V mediánu sledování 10 let žije celkem 11/13 pacientů (OS 84,6 %) 4,8–15,2 let po transplantaci.

Závěry: HSCT je u pacientů s FA náročný léčebný zákrok. Při zohlednění biologie nemoci v přípravném režimu a soustředění pacientů do center s velkou transplantační zkušeností ale dosahuje velmi dobrých výsledků. Léčí selhání kostní dřeně a je prevencí vzniku krevních malignit. Indikaci je potřeba pečlivě vážit, protože HSCT je významná zátěž pro organismus a spekuluje se o tom, zda její provedení později nevede k dalšímu zvýšení rizika rozvoje nehematologických malignit. U indikovaných pacientů ale HSCT vede k významnému prodloužení života. Celoživotní multidisciplinární dispenzarizace všech pacientů s FA je nezbytná pro včasný záchyt selhání krvetvorby či maligního onemocnění. Preventivní opatření zahrnují minimalizaci radiační zátěže a styku se škodlivými látkami (včetně kouření). Za účelem snížení rizika gynekologického karcinomu u žen a rakoviny ústní dutiny u všech jedinců se doporučuje očkování proti lidskému papilomaviru (HPV).

KLÍČOVÁ SLOVA

Fanconiho anémie, transplantace kmenových buněk krvetvorby, selhání kostní dřeně, karcinomy, dispenzární péče

SUMMARY

Hematopoietic stem cell transplantation in patients with Fanconi anemia for bone marrow failure in the Czech Republic and Slovakia (2005–2016)

Objective: The aim of the study was to evaluate the current approach to pediatric patients with Fanconi anemia and bone marrow failure from the perspective of the indication for hematopoietic stem cell transplantation. Fanconi anemia (FA) is a rare genetically and clinically heterogeneous syndrome with a significantly increased predisposition to developing bone marrow failure or malignancy (leukemia, solid tumors). FA is characterized by the presence of somatic anomalies occurring in approximately 75–80% of affected individuals which include one or more of the following conditions: small stature, abnormal skin pigmentation, upper or lower limb skeletal malformation, microcephaly and visual and urogenital anomaly. The cumulative risk of developing bone marrow failure is 50%. Progressive bone marrow failure typically occurs in the first decade of age, often initially with thrombocytopenia or leukopenia. Leukemia and carcinomas occur as early as in 16 years of age. Diagnosis of FA is based on functional test of increased chromosome fragility without or with stimulation of lymphocytes with diepoxybutane (DEB) or mitomycin C (MMC). The diagnosis is confirmed by detection of a mutation in one of the genes of the Fanconi complex.

Methods: Our cohort includes 13 children (7 boys and 6 girls) diagnosed with FA aged 0–11.4 years (median 5.8) between 2005 and 2016. The first symptoms were the presence of obvious congenital anomalies (n=4) or cytopenia (n=9). Genetic examination confirmed gene mutations in FANCA group in eight, FANCG in three, FANCD2 in one, in one retrospective examination is pending. Indication for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was bone marrow failure diagnosed at a median age of 6.4 years (3.2–11.4). HSCT was performed at the age of 4.6–15.1 years (median 8.3). The stem cell source was bone marrow (n=8), peripheral stem cells (n=3) or cord blood (n=2) of an HLA identical unrelated donor (n=11) or a healthy HLA identical sibling (n=2).

Results: All patients achieved stable hematopoietic engraftment after HSCT. Inadequate immune reconstitution was a contributing cause of death in two patients who died of CMV pneumonia 2.5 and 13 months after transplantation. In the other two patients we have diagnosed cancer 7 and 10 years after transplantation (both aged 15 years). The age of eleven living patients at the time of the last follow-up is 12.1–24.4 years (median 19.4). A total of 11/13 patients (OS 84.6%) are alive in the median follow-up 10 years (now 4.8–15.2 years) after transplantation.

Conclusions: HSCT is a demanding medical procedure in patients with FA. Taking into account the biology of the disease for choice of the conditioning regimen and concentration of the patients in centers with a great transplantation experience, it achieves very good results. It is an effective therapy of bone marrow failure and prevents further development of hematological malignancies. However, the indication needs to be considered very carefully, because HSCT is a significant burden on the body and it is speculated that its implementation may impact on increased risk of developing non-haematological malignancies. However, HSCT results in significant prolongation of life in well-indicated patients. A lifelong multidis-

ciplinary follow-up of all patients with FA is essential for early detection of bone marrow failure or any malignant disease. Preventive measures include minimizing radiation exposure and contact with harmful substances (including smoking). Vaccination against human papillomavirus (HPV) is recommended to reduce the risk of gynecological cancer in women and oral cancer in all subjects.

KEY WORDS
Fanconi anemia, hematopoietic stem cell transplant, bone marrow failure, carcinoma, dispensary care

ÚVOD

Syndromy selhání kostní dřeně (BMF) tvoří heterogenní skupinu získaných nebo zděděných chorob, jejichž charakteristickým rysem je postupně se rozvíjející selhávání hemopoetických kmenových buněk kostní dřeně. V různé míře u jedinců s geneticky podmíněnými syndromy s věkem narůstá riziko manifestace maligních onemocnění krvetvorby (leukémie, myelodysplastické syndromy, lymfomy) nebo solidních nádorů. Mezi geneticky podmíněné syndromy řadíme z těch relativně častěji se vyskytujících především Fanconiho anémii, kongenitální dyskeratózu, Shwachmanův-Diamondův syndrom, Diamondovu-Blackfanovu anémii a amegakaryocytární trombocytopenii [1–3]. Řada stejných či podobných somatických i laboratorních známek se vyskytuje u různých těchto syndromů (overlap), proto je u méně typických případů primární diferenciální diagnóza široká [3].

Fanconiho anémie (FA) byla poprvé popsána v roce 1927 švýcarským dětským lékařem Guido Fanconim, který pozoroval rodinný výskyt aplastické anémie u tří bratří s malým vzrůstem, hypogonadismem a pigmentacemi na kůži. Jedná se o geneticky i klinicky heterogenní syndrom s významně zvýšenou predispozicí k rozvoji selhání kostní dřeně nebo malignity. FA je charakterizována přítomností somatických anomálií, které se vyskytují až u 75–80 % jedinců a zahrnují nejčastěji jeden nebo více z následujících stavů: malý vzrůst, abnormální hypopigmentace či hyperpigmentace kůže (včetně výskytu skvrn charakteru cafe-au-lait), malformace skeletu horních či dolních končetin, mikrocefalie a anomálie zrakového a močopohlavního ústrojí [4]. Malý vzrůst je obvykle způsoben hormonální poruchou (deficit růstového hormonu, hypofunkce štítné žlázy). Chlapci s FA jsou neplodní, fertilita dívek je u velké části z nich významně snížena a ev. těhotenství často probíhá komplikovaně [5]. U jedinců bez výraznějších somatických projevů vede ke stanovení diagnózy jen pečlivé vyšetřování příčiny cytopenie. Proto musíme na FA myslet nejen u starších dětí, ale i u mladých dospělých. Jediným nápadným příznakem u jedinců s FA může být manifestace maligního onemocnění v mladším věku.

Diagnóza FA je stanovena na základě biologického průkazu zvýšené fragility chromosmů (cytogenetické zlomy) bez stimulace či po stimulaci/indukci lymfocytů periferní krve diepoxybutanem (DEB) nebo mitomycinem C (MMC). Tato porucha je způsobena mutací různých genů, které ovlivňují genomovou stabilitu a schopnost opravy porušené DNA (DNA repair). Výsledky těchto funkčních testů mohou být zavádějící a ukazovat nezvýšenou fragilitu. Vzácně totiž může u některých jedinců s FA dojít v krvi (na úrovni lymfocytů, ale i kmenových buněk krvetvorby) ke spontánní opravě jedné alely FA s následným zotavením normální nebo subnormální proteinové aktivity (mozaicismus) [6]. U některých jedinců se v takovém případě normalizuje počet krvinek. I v takovém případě ale lze zvýšenou fragilitu prokázat vyšetřením kožních fibroblastů, ve kterých ke spontánní úpravě nedochází. Zdá se, že mozaicismus v buňkách krvetvorby může některé jedince chránit před rozvojem selhání krvetvorby nebo hematologické malignity [7].

Dalším diagnostickým nástrojem je s využitím průtokové cytometrie průkaz významně zpomalené kinetiky opravy DNA (funkční vyšetření buněčné kinetiky) po stimulaci buněk ionizujícím zářením, MMC nebo DEB. Při podezření na FA je vhodné testy kombinovat, protože u různých mutací genů je citlivost na DEB, MMC či ionizující záření různá. Navíc patologické výsledky testů můžeme získat i u pacientů s jinými syndromy chromosomální fragility, jako např. u jedinců s diagnózou Nijmegen breakage syndromu (NBS) [8].

Zařazení jedinců do komplementační skupiny ve specializovaných laboratořích může pomoci při odhadu rizik rozvoje selhání dřeně nebo malignity. Komplementační skupiny zpravidla korespondují s mutací konkrétních genů. V současné době ale rovnou přistupujeme k mutační analýze všech potenciálních genů Fanconiho komplexu. Nejčastěji diagnostikujeme bialelické patogenní varianty způsobující autosomálně recesivní formy FA. FANCB je vázána na X chromosom (gonosomálně recesivní forma dědičnosti). RAD51 (FANCO) je přenosná autosomálně dominantně. V současné době už je známo minimálně 22 FA genů, 3 z nich jsou považovány za FA-like geny (u probandů těchto genů s projevy chromosomální fragility nedochází k selhání krvetvorby) [4, 9]. Poruchy v některých genech se vyskytují častěji. U naprosté většiny jedinců s FA prokazujeme kauzální mutace v jednom ze čtyř genů (*FANCA*, *FANCC*, *FANCD2* a *FANCG*). Mutace dalších genů jsou velmi vzácné a některé z nich se vyskytují sporadicky.

V současné době se odhadovaná frekvence nosičů mutací genů FA v kavkazské populaci v Evropě a v USA pohybuje kolem 1/200–300, ale u některých etnických či rasových skupin (Aškenázové, Afričané) se pohybuje až kolem 1/80–90, což souvisí mj. i s kulturními a geopolitickými faktory (uzavřená populace, příbuzenské sňatky, faktor zakladatele aj.) [10, 11]. Očekávaná minimální incidence FA je kalkulována na 1/130–160 000 živě narozených. Podle údajů získaných z naší vlastní retrospektivní analýzy

bylo v České republice v období od ledna 1989 do května 2020 diagnostikováno s FA v mediánu věku 6 let celkem 34 jedinců z 28 rodin (včetně jednoho imigranta somálského původu). Za dobu sledování 34 let tedy diagnostikujeme jednoho probanda s FA každý rok. V naprosté většině se jedná o formy s autosomálně recesivní formou dědičnosti (složené heterozygotní formy; homozygotní forma je v naší populaci zastoupená ojediněle). Odhadovaná incidence FA se tedy podle vývoje porodnosti v České republice v letech 1986–2019 pohybuje na úrovni kolem 1/120 000 živě narozených dětí. To by mohlo znamenat, že se nám pravděpodobně včas a komplexně daří diagnostikovat většinu probandů s FA. Přes různorodost v genetické etiologii FA byly identifikovány asociace genotyp-fenotyp pro rozvoj selhání krvetvorby nebo různé druhy nádorových onemocnění.

Selhání krvetvorby je stále hlavní příčinou morbidity a nejspíše i mortality u pacientů s FA. Kumulativní riziko rozvoje selhání krvetvorby u jedinců s většinou genů pro FA do 40 let věku je 50% [12]. Pro některé formy FA je incidence selhání krvetvorby ještě vyšší, proto podle jejich rozdílného výskytu v dané populaci se může kumulativní riziko v jednotlivých souborech i významně lišit. Progresivní selhání krvetvorby se typicky projevuje již v první dekádě věku, často zpočátku s trombocytopenií nebo leukopenií. Protože selhání krvetvorby není imunitně podmíněné, nelze je léčebně ovlivnit imunosupresivní léčbou. Předpokládaný mechanismus cytopenií a selhání krvetvorby u FA zahrnuje intoleranci na oxidační stres a přecitlivělost na prozánětlivé cytokiny s následnou apoptózou kmenových/progenitorových buněk krvetvorby nebo s klonálním vývojem do obrazu leukémie či myelodysplastického syndromu.

U jedinců, kteří začínají být závislí na transfuzích erytrocytů či trombocytů a jsou ve vysokém riziku infekčních komplikací z důvodu významné neutropenie (ANC pod 500x10^6/l), je léčbou první volby alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby od HLA identického rodinného či nepříbuzného dárce z registru dobrovolných dárců [13, 14]. Z důvodu vysoké citlivosti na některá cytostatika je nutno zohlednit v přípravném režimu jejich výběr, dávkování a kombinaci [15]. Symptomatická léčba je indikována mj. v situaci, kdy není dostupný vhodný dárce k transplantaci. Kromě transfuzí a chelatační léčby zahrnuje péče podávání orálních androgenů, které u některých pacientů zlepšují parametry krvinek [16].

Kumulativní riziko rozvoje akutní myeloidní leukémie nebo myelodysplastického syndromu a specifických většinou epitelových solidních nádorů se pohybuje mezi 20–40 % do 30–40 let věku [17]. Leukémie a karcinomy se ale objevují již u dospívajících. Kumulativní incidence nádorového onemocnění (leukémie, nádory mozku, prsu, nefroblastomy apod.) u dětí s bialelickou mutací *FANCD1*/*/BRCA2* je velmi vysoká [18–20]. U této mutace se nesetkáváme s jedinci s projevy selhání krvetvorby. U pacientů s maligním onemocněním je léčba limitována zvýšenou citlivostí na radiační zátěž (aktinoterapie, diagnostická zobrazení – rtg, CT) a alkylační látky (chemoterapie).

METODY

K transplantaci kmenových buněk krvetvorby jsme v letech 2005 až 2016 indikovali v ČR a na Slovensku třináct dětí (7 chlapců a 6 dívek) se selháním krvetvorby v důsledku FA (tab. 1). Průměrný věk dětí v tomto souboru v době diagnózy FA byl 5,8 let (rozmezí 0–11,4).

Diagnostika se kromě klinických projevů opírala o průkaz zvýšené fragility chromosomů (DEB, MMC a cell kinetickými testy). U 12/13 vyšetřených pacientů jsme prospektivně či retrospektivně prokázali přítomnost mutace v některém z genů FA komplexu (tab. 1).

Transplantaci hematopoetických kmenových buněk podstoupily děti 0,2–8,9 let od diagnózy selhání krvetvorby (medián 0,5 let) v mediánu věku 8,3 roku (4,6–15,1). Pozdější provedení transplantace u malé části pacientů bylo ovlivněno dočasnou nedostupností vhodného dárce. Transplantaci jsme přesto provedli u všech jedinců se selháním krvetvorby na podkladě FA, u kterých byla indikovaná.

Zdrojem kmenových buněk krvetvorby byla kostní dřeň (n = 8), periferní kmenové buňky (n = 3) a pupečníková krev (n = 2) HLA identického nepříbuzného dárce (n = 11) nebo zdravého HLA identického sourozence (n = 2) (tab. 2).

Přípravné režimy se v průběhu let lišily jen nevýznamně, vždy byly založeny na kombinaci fludarabinu s nízkými dávkami cyklofosfamidu, ve dvou pozdějších přípa-

Tab. 1. Charakteristika souboru transplantovaných dětských pacientů s Fanconiho anémií v České a Slovenské republice v letech 2005–2016.

Soubor celkem	13	7 chlapců, 6 dívek
FANCA	8	
FANCG	3	
FANCD2	1	
probíhá	1	
	medián (roky)	**rozmezí (roky)**
věk při diagnóze FA	5,8	0–11,4
věk při selhání krvetvorby	6,4	3,2–1,4
interval selhání krvetvorby – HSCT	0,5	0,2–8,9
věk při HSCT	8,3	4,6–15,1

HSCT – transplantace kmenových buněk krvetvorby

Tab. 2. Charakteristika dárců, štěpů a přihojení pro HSCT.

Dárci – shoda v HLA	Počet
MSD (10 z 10)	2
MUD (10 z 10)	6
MUD (9 z 10)	3
UCB (5,6 z 6)	2
Štěpy	**Počet**
kostní dřeň	8
periferní kmenové buňky	3
pupečníková krev	2
Přihojení štěpu	**Dny po HSCT**
granulocytární (ANC >500x10^6/L)	10–32 (medián 14)
trombocytární (trombocyty >20x10^9/L)	11–44 (medián 23)

MSD – HLA identický sourozenec, MUD – HLA identický nepříbuzný dárce, UCB – pupečníková krev nepříbuzného dárce, HSCT – transplantace kmenových buněk krvetvorby, míra shody z 10 (resp. 6 u UCB) HLA antigenů I. a II. třídy mezi dárcem a příjemcem, ANC – absolutní počet neutrofilů

Tab. 3. Charakteristika přípravných režimů pro HSCT.

Přípravný režim	Počet
FluCy + ATG	10
FluCy + Alem	1
buFluCy + Alem	2

bu – busulfan v redukované dávce, Cy – cyklofosfamid, ATG – antithymocytární globulin, Flu – fludarabin, Alem – alemtuzumab (Mabcampath), HSCT – transplantace kmenových buněk krvetvorby

dech i v kombinaci s nízkou dávkou busulfanu (GEFA03) [15]. U všech pacientů (včetně dvou před transplantací štěpem HLA identického sourozence) bylo v prevenci rejekce štěpu a reakce štěpu proti hostiteli použito v přípravě séroterapie (tab. 3).

VÝSLEDKY

V době posledního sledování žije ve věku 12,1–24,4 let (medián 19,4) jedenáct pacientů 4,8–15,2 let od transplantace. V mediánu sledování nad 5 let po transplantaci je celkové přežití (OS) 84,6 %, přežití bez události (EFS) 10 let a 15 let od transplantace je 60,2 % (tab. 4, graf 1).

K primárnímu přihojení trilineární dárcovské krvetvorby došlo řádně u všech pacientů, v granulocytární řadě (ANC nad 500x10^6/l) v mediánu 14 dní (10–32) a u trombocytů (trombocyty nad 20x10^9/l bez potřeby substituce trombokoncentrátem po dobu 7 dní) v mediánu 23 dní (11–44) (tab. 2). Vyšetřením buněčného chimérismu prokazujeme trvající dárcovskou krvetvorbu nad 98 % genotypu dárce u všech 11 žijících pacientů.

Transplantace byla komplikována rozvojem středně závažné (stupeň II) akutní reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) u 5 pacientů, těžká akutní GvHD (stupeň III–IV) byla diagnostikována u 1 pacienta. U čtyř pacientů přešla akutní GvHD do chronické formy (tab. 5).

V současné době jsou příznaky limitované kožní formy chronické GvHD přítomny u jednoho pacienta, u 10 dalších žijících pacientů nejsou žádné známky chronické GvHD a žádný z nich není léčen imunosupresivy. Všichni jsou nezávislí na krevních transfuzích s normální funkcí krvetvorby i imunitního systému.

Nedostatečná rekonstituce imunity byla příčinou relativně časného úmrtí dvou pacientů, kteří zemřeli i přes adekvátní léčbu virostatiky na CMV (cytomegalovirus) pneumonii 2,5 a 13 měsíců po transplantaci. U dalších dvou pacientů jsme diagnostikovali karcinom 7 a 10 let po transplantaci (u obou ve věku 15 let). V prvním případě se jednalo o dlaždicobuněčný karcinom jazyka. Pacientka žije v remisi po resekci nádoru. Po transplantaci neměla známky ani akutní, ani chronické GvHD. U druhého pacienta byl diagnostikován tubulární intramukózní adenokarcinom střev. Pacient podstoupil opakované a rozsáhlé resekce střeva (totální kolektomie, proktektomie), má založenou stomii a je nadále onkologicky sledován. Pacient prodělal po transplantaci akutní i chronickou GvHD, v době první manifestace karcinomu (invaginace polypu) už byl několik let bez známek chronické GvHD a neužíval žádná imunosupresiva.

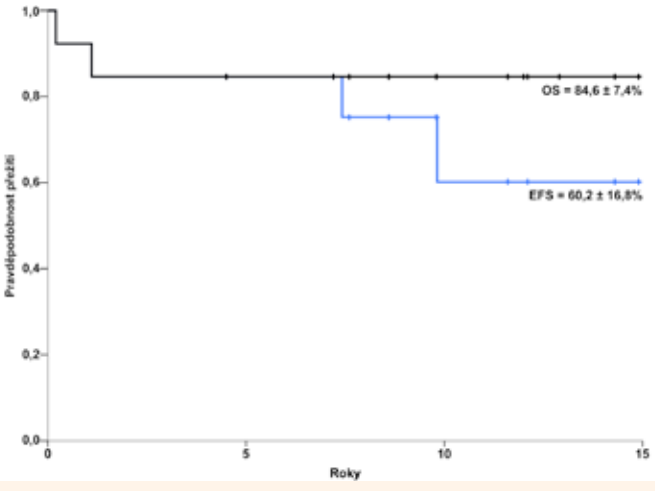
Tab. 4. Data přežití souboru 11 žijících pacientů po HSCT.

Věk sledovaných	12,1–24,4 let	Medián 19,4 let
Sledování po HSCT	4,8 – 15,2 let	medián 12,0
10leté EFS (4 příhody)	60,2 ± 16,8 %	
10leté OS (2 úmrtí)	84,6 ± 7,4 %	

EFS – přežití bez události, OS – celkové přežití, HSCT – transplantace kmenových buněk krvetvorby

DISKUSE

Diagnózu FA musíme potvrdit či vyloučit u jedinců s typickými somatickými nálezy, u pacientů s projevy selhávání krvetvorby nebo u pacientů léčených chemoterapií pro nádorové onemocnění s projevy nadměrné



Graf 1. Celkové přežití (OS) a přežití bez příhody (EFS) pacientů (n = 13) po alogenní transplantaci kmenových buněk krvetvorby.

Tab. 5. Incidence a závažnost akutní a chronické GvHD (dosažené maximum).

Hodnoceno pro aGvHD 13 pacientů Hodnoceno pro cGvHD 12 pacientů	Počet
akutní GvHD stupeň 0–I	7
akutní GvHD stupeň II	5
akutní GvHD stupeň III-IV	1
chronická GvHD limit.	1
chronická GvHD ext.	3

GvHD – reakce štěpu proti hostiteli, limit. – limitovaná, ext. – extenzivní

toxicity. Jakmile diagnózu potvrdíme, je zapotřebí, aby byl takový jedinec celoživotně v dispenzární péči zkušeného centra. Dispenzární péče zahrnuje pravidelné sledování funkce krvetvorby, srdce, ledvin, močopohlavního systému, trávicího systému, sluchu, zraku, endokrinologická sledování (štítná žláza, glukózová tolerance, gonády, funkce hypofýzy) a vývoje skeletu. Onkologický screening zahrnuje i pečlivé a pravidelné vyšetřování sliznice dutiny ústní. Pokud zjistíme progresi cytopenie, je nutné vyšetřit kostní dřeň a odlišit selhání kostní dřeně od maligního zvratu. V obou případech musíme zahájit hledání vhodného dárce k transplantaci krvetvorby. Dárcem může být i vhodný dárce z rodiny, a to i v případě, že je nosičem jedné mutované alely. Jednoznačně ale musíme vyloučit u rodinného dárce Fanconiho anémii (dvě patogenní mutace ve stejném FA genu). Indikací k transplantaci pro selhání krvetvorby je těžká forma selhání krvetvorby (Hb pod 80 g/l, absolutní počet neutrofilů pod $0{,}5x10^9$/l, počet trombocytů pod $20x10^9$/l. Nejnižší hodnota v jednom ze tří parametrů určuje závažnost selhání [12].

Alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby (HSCT) je nadále jedinou kurativní metodou v léčbě selhání krvetvorby u pacientů s FA. Úspěšnost HSCT před rokem 2000 negativně ovlivňovala vysoká toxicita při zvýšené citlivosti pacientů na ozařování a alkylační látky, riziko 50–70 % rozvoje těžších forem reakce štěpu proti hostiteli (GvHD), selhání štěpu u 25–30 % pacientů a oportunní infekce. Celkové přežití 3 roky od HSCT v souboru 69 pacientů transplantovaných před rokem 2000 v evropských centrech činilo 33 %[21]. Závažnost a incidenci GvHD se podařilo snížit redukcí T lymfocytů transplantovaných štěpů (T deplece), ale výsledky to celkově nezlepšilo, protože se tím významně zvýšilo riziko selhání štěpu. K dalším negativním prognostickým parametrům patřil věk příjemce v době transplantace nad 10 let, pozitivita CMV u příjemce a jeho významná závislost na krevních transfuzích (nad 20 TU) před HSCT [22]. Ke zlepšení výsledků transplantací významným způsobem přispělo používání přípravných režimů s redukovanou toxicitou založených na použití fludarabinu [23]. Zlepšení výběru vhodných nepříbuzných dárců (např. PCR typizace HLA) a vhodná farmakologická prevence GvHD snižují rizika jejího těžkého průběhu. Stojí nepochybně za zmínku, že prvním pacientem, který byl úspěšně transplantován kmenovými buňkami krvetvorby z pupečníkové krve zdravého HLA identického sourozence (v roce 1988), byl právě pacient se selháním krvetvorby na podkladě FA [24]. Na jednu stranu je úspěšná transplantace účinnou léčbou selhání krvetvorby a je i prevencí maligního zvratu krvetvorby (akutní leukémie, myelodysplastický syndrom), ale vlastní procedura transplantace (přípravný režim, GvHD) následně zvyšují riziko rozvoje jiné malignity [23].

Vyšší výskyt malignity v delším období po transplantaci ale může být u konkrétních jedinců i projevem těžší formy FA a skutečnosti, že se pacient po úspěšné transplantaci pozdní malignity dožil. Ze všech těchto důvodů je nutné indikaci k HSCT velmi pečlivě zvažovat i v závislosti na dostupnosti vhodného dárce. Pacienti s lehčí formou selhávání krvetvorby mohou být indikováni k méně rizikové transplantaci od identického sourozence, ale použití alternativních dárců (méně shodní rodinní dárci, dárci nepříbuzní) přináší více rizik než pozitivního efektu. Těžké selhání krvetvorby však významně ohrožuje pacienta na zdraví i na životě, proto je v takové situaci použití alternativních dárců přijatelnou variantou [25]. U FA pacientů s chronickou mírnější pancytopenií může dojít k progresi selhání krvetvorby velmi rychle, proto je pravidelná monitorace takových pacientů nezbytná. Velká část pacientů s FA ale v dětském věku vůbec nemusí transplantaci potřebovat ani z důvodu selhávání krvetvorby nebo z důvodu hematologické malignity. Z 34 pacientů s FA diagnostikovaných v ČR v letech 1989–2020 jich dosud podstoupilo alogenní HSCT 13 (38 %) (střední věk 9,3 let, rozmezí 4,6–24,3), další dvě transplantace plánujeme provést během roku 2020.

V souboru konsekutivně diagnostikovaných a sledovaných 20 dětí (střední věk 6,9 let, rozmezí 0,2–14) s FA z jednoho centra (Athény) byli pacienti klasifikováni s žádnou nebo mírnou cytopenií (n = 4), s jednou cytogenetickou abnormalitou bez rizika (n = 2), těžkou cytopenií a/nebo významnou dysplazií (n = 13). U devíti pacientů bylo zahájeno podávání androgenů +/– steroidů s časově omezenou odpovědí u 3 (1 rok, 3 roky, 1 + rok), ale s přechodem do akutní myeloidní leukémie po 12 měsících u jednoho z nich a ztrátou odpovědi po 3 letech u druhého. Jedenáct dětí (střední věk 9 let, rozmezí 6–13) podstoupilo 15 alogenních HSCT v době selhání krvetvorby (n = 8) nebo hematologické malignity (2x myelodysplastický syndrom, 1x akutní myeloidní leukémie). Dárcem byl HLA identický sourozenec (n = 2), HLA identický nepříbuzný dárce (shoda 9–10/10; n = 7) a haploidentický rodič (n = 1). U jednoho pacienta byla k transplantaci použita pupečníková krev nepříbuzného dárce (n = 1). Příčinou úmrtí po HSCT (n = 4) byla toxicita u 3 pacientů a lymfom (NHL) u jednoho. Celková pravděpodobnost přežití (OS) transplantovaných byla 63 %. Z 6 pacientů indikovaných k HSCT, ale netransplantovaných, žije pouze jeden. Celkové přežití celého souboru je 52 % 10 let a 35 % 20 let od diagnózy FA [26].

Evropská studie zahrnující 795 pacientů transplantovaných štěpem identických sourozenců (v letech 1972–2010) dosáhla u transplantovaných po roce 1999 (211 pacientů) pravděpodobnosti přežití 83 % 1 rok po transplantaci, resp. 76 % 5 let od transplantace po přípravném režimu s fludarabinem, cyklofosfamidem a antithymocytárním globulinem (ATG) bez ozařování [23].

Celkem 130 FA pacientů (střední věk 9,0 let; rozmezí 1–48) podstoupilo v letech 1995–2012 HSCT (pupečníková

krev nebo T depletovaná kostní dřeň) od alternativního dárce v centru v Minnesotě. Před HSCT bylo 49/130 (38 %) z nich léčeno androgeny. Všichni pacienti v přípravném režimu dostali redukovaný cyklofosfamid v kombinaci s jednou dávkou celotělového ozáření s ATG s nebo bez fludarabinu. Pravděpodobnost přežití 1 rok po HSCT v rámci celého souboru byla 63 %, 58 % pacientů žilo 5 let a 57 % žilo 10 let po HSCT. Kombinace s fludarabinem vedla k významnému zlepšení výsledků (přežití, incidence GvHD). Závažná toxicita byla nejvyšší u pacientů starších 10 let nebo u pacientů s oportunními infekcemi nebo transfuzemi v anamnéze před HSCT. Úmrtnost byla nejnižší u pacientů bez oportunní infekce nebo transfuze v anamnéze, kteří byli léčeni kombinací s fludarabinem. U těchto pacientů byla pravděpodobnost přežití 94 % po 5 letech [25].

Pupečníková krev byla používána jako vhodný zdroj kmenových buněk krvetvorby především u příjemců, pro které nebylo možné najít HLA shodné dárce. Nezralý imunitní systém umožňuje lepší imunotoleranci neshody v HLA mezi dárcem a příjemcem. Použití tohoto zdroje kmenových buněk krvetvorby u starších příjemců je limitováno množstvím buněk ve štěpu a při nutnosti použití předtransplantačních příprav s redukovanou toxicitou vede k neúměrně vysokému riziku selhání štěpu. Proto má použití pupečníkové krve v hierarchii volby vhodných dárců až třetí místo [27]. Při použití pupečníkové krve s dostatečnou buněčností a velmi dobrou mírou shody v HLA u malých dětí však lze dosáhnout lepších výsledků. Pomalejší rekonstituce imunity u pacientů po transplantaci pupečníkovou krví, u kterých bylo nutno podávat vysoké dávky imunosupresiv preventivně či léčebně časně po HSCT, zvyšuje riziko infaustně probíhajících virových infekcí (především CMV, EBV, adenovirus). Tak tomu bylo i u našeho pacienta somálského původu, u kterého jsme provedli úspěšně transplantaci pupečníkovou krví HLA méně shodnou. Pro akutní formu GvHD s přechodem do chronické formy GvHD byl bez významnějších známek aktivity GvHD přesto závislý na kombinaci imunosupresiv. Nedostatečná rekonstituce imunity byla příčinou opakovaných reaktivací CMV a následného úmrtí 13 měsíců od transplantace na CMV pneumonii.

Recentních zkušeností s transplantací pacientů s FA pupečníkovou krví nepříbuzného dárce je minimum a jedná se většinou o soubory několika pacientů. Retrospektivní studie 93 FA pacientů po transplantaci pupečníkovou krví byla publikována v roce 2007. Střední věk při transplantaci byl 8,6 let (1–45). U 45 příjemců (48 %) byly podány štěpy s nízkou mírou shody v HLA. Celkové přežití souboru bylo 40 %. Ve vícerozměrné analýze byly potvrzeny jako faktory příznivé prognózy: použití fludarabinu v přípravném režimu, vyšší buněčnost štěpu a CMV negativita příjemce [28].

Další (čtvrtou) variantou je použití HLA haploidentického dárce. Existuje více možností, jak překonat HLA neshodu mezi dárcem a příjemcem. Všechny ale používají *in vivo* nebo *in vitro* depleci T lymfocytů ve štěpu. Těmito postupy je možné snížit riziko akutní i chronické GvHD, ale často s rizikem zpomalené rekonstituce imunity po transplantaci a s rizikem selhání přihojení štěpu. Recentní studie shrnuje zkušenosti s transplantací kostní dřeně od haploidentického dárce s použitím *in vivo* T deplece podáním cyklofosfamidu po převodu štěpu u 30 pacientů (26 při první, 4 po opakované HSCT pro selhání štěpu). Ve skupině 14 pacientů s přípravou bez ATG byl jejich potransplantační průběh komplikován vysokým výskytem závažné GvHD. Pouze 8 z nich přežilo. Ve druhé skupině, která dostávala ATG (n = 16), byl výskyt těžké formy GvHD nižší a 13 pacientů je naživu. K reaktivaci CMV došlo u 75 %. Celkové roční přežití pro celou skupinu bylo 73 %. I tato forma transplantace je tedy přijatelnou volbou pro pacienty s FA bez odpovídajícího příbuzného nebo nepříbuzného dárce [29].

Čtyřicet pět pacientů (střední věk 8,2 let; rozmezí 4,3–44) s FA prodělalo HSCT mezi červnem 2009 a květnem 2014 v amerických centrech. Přípravný režim zahrnoval nízce dávkovaný busulfan, cyklofosfamid, fludarabin a ATG. Všechny štěpy byly zbaveny T lymfocytů (T deplece; CD 34 pozit. selekce, CliniMacs). Indikací k HSCT bylo u 34 pacientů (75,6 %) selhání krvetvorby, dalších 11 bylo transplantováno pro myelodysplastický syndrom. Dárcem štěpu byl HLA identický nepříbuzný (n = 25, 55,5 %), méně shodný nepříbuzný (n = 14, 31,1 %), nebo haploidentický rodinný (n = 6, 13,4 %). Pravděpodobnost celkového přežití v remisi onemocnění byla rok po HSCT 80 % a 77,7 % po 41 měsících sledování. Všechny děti ve věku do 10 let podstupující HSCT pro selhání kostní dřeně pomocí režimu s nízkými dávkami busulfanu přežily. U žádného pacienta se nevyvinula těžká (stadium III. –IV. stupně) forma akutní GVHD [30].

V roce 2015 publikovala německá skupina výsledky HSCT od haploidentických rodinných dárců či nepříbuzných dárců u 17 FA pacientů (věkové rozmezí 3–19 let) po přípravě (GEFA03) zahrnující fludarabin, cyklofosfamid, busulfan a ATG (resp. Mabcampath) za období 2006–2014. U štěpů od HLA neshodných dárců (n = 5) byla provedena T deplece štěpu (CD34 pozit. selekce, CliniMacs). Akutní GvHD I. stupně (kožní stadium 1 nebo 2) diagnostikovali u osmi pacientů (47 %). U žádného pacienta se nevyvinula těžká (II.–IV. stupně) forma akutní GvHD a v době sledování žádný pacient neměl příznaky chronické GvHD. Střední doba sledování byla 30 měsíců (rozmezí 4–95 měsíců). K úmrtí dvou pacientů došlo v důsledku závažných virových infekcí 4 měsíce po transplantaci. Jeden pacient měl současné infekce CMV, AdV a HHV6 a zemřel na CMV pneumonii. Druhý pacient měl ganciklovir-rezistentní CMV retinitidu a virémii, při které došlo ke ztrátě zraku, k intersticiální pneumonii a úmrtí. Za povšimnutí stojí, že oba pacienti, kteří zemřeli, dostávali neupravované (bez T deplece) štěpy a nevykazovali žádný neobvyklý vzorec imunitní rekonstituce. Pravděpodobnost celkového přežití po 2 letech od HSCT byla 88 % [15].

Multicentrická studie 157 pacientů s FA, kteří přežili alespoň 2 roky nebo déle po první transplantaci (střední sledování 9 let), hodnotila pozdní komplikace. Selhání dřeně (80 %) bylo nejčastější indikací k transplantaci. Po 2 letech po HSCT došlo k 20 úmrtím a k dalším 12 úmrtím pak po 5 letech. Pravděpodobnost přežití této skupiny v délce 10 a 15 let byla 90 %, resp. 79 %. Převládající příčinou pozdní úmrtnosti byl spinocelulární karcinom, s incidencí 8 % a 14 % po 10 a 15 letech po HSCT, který byl pravděpodobnější u pacientů s chronickou GvHD. Mezi další příčiny pozdní úmrtnosti patřily: chronická GvHD, infekce, pozdní selhání štěpu, jiná nádorová onemocnění a krvácení [31].

Dlouhodobé výsledky alogenních transplantací pro selhání krvetvorby u dětí s FA v dětských centrech (Praha

a Bratislava), kdy v mediánu sledování nad 5 let po transplantaci je celkové přežití (OS) 84,6 %, jsou velmi dobré. Většina publikovaných prací neuvádí dlouhodobé přežití bez příhod (EFS). To je však u této diagnózy obtížné jednoznačně posuzovat. Pozdní příhody mohou být v přímé souvislosti s HSCT, ale mohou být důsledkem vrozené chromosomální instability či vrozených somatických anomálií. Výskyt dvou pacientů s malignitou diagnostikovanou po HSCT v našem souboru (karcinom jazyka a adenokarcinom střev) může teoreticky souviset s negativním vlivem předtransplantační přípravy před HSCT či výskytem GvHD, ale může být i zcela nezávislou komplikací, dobře známou i u netransplantovaných pacientů s FA [32].

ZÁVĚRY

Alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby je u pacientů s FA náročný léčebný zákrok. Při zohlednění biologie nemoci v přípravném režimu (adekvátně redukovaná intenzita přípravného režimu) a soustředění pacientů do center s velkou transplantační zkušeností ale dosahuje velmi dobrých výsledků. Léčí selhání kostní dřeně a je prevencí vzniku krevních malignit. Indikaci transplantace pro selhávání krvetvorby je potřeba pečlivě vážit, protože transplantace je významná zátěž pro organismus a spekuluje se o tom, zda její provedení později nevede k dalšímu zvýšení rizika rozvoje nehematologických malignit. U indikovaných pacientů ale HSCT vede k významnému prodloužení života a zlepšení jeho kvality. V našem souboru jsme neindikovali žádného pacienta k transplantaci z důvodu maligního onemocnění krvetvorby. V takových případech je transplantace jedinou kurativní alternativou. K manifestaci hematologických malignit však dochází ve srovnání s možným rozvojem selhání krvetvorby později, proto v našem souboru takového pacienta zatím nemáme.

Celoživotní multidisciplinární dispenzarizace všech pacientů s FA (tedy i netransplantovaných) je nezbytná pro včasný záchyt selhání krvetvorby či maligního onemocnění. Preventivní opatření zahrnují minimalizaci radiační zátěže a styku se škodlivými látkami (alkohol, kouření, UV záření…).

Protože je u jedinců s FA prokázáno vyšší riziko HPV (lidský papilomavirus) indukované kancerogeneze, je doporučeno za účelem snížení rizika gynekologického karcinomu u žen a rakoviny ústní dutiny u všech jedinců očkování proti HPV [33].

Ke standardní onkologické dispenzarizaci všech pacientů s Fanconiho anémií (tj. i netransplantovaných) patří pečlivé sledování kůže, sliznic, pravidelné gynekologické prohlídky (po 6 měsících; cytologie, ultrazvuk prsů, samovyšetřování prsů a mamografická poradna…), preventivní endoskopie trávicího traktu. Na některých pracovištích probíhá preventivní cytologické vyšetření bukální sliznice a jazyka [34].

Podpořeno projektem MZČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN v Motole).

Za grafické zpracování dat první autor děkuje Aleši Lukšovi z Kliniky dětské hematologie a onkologie.

LITERATURA

1. **Alter BP, Giri N, Savage SA, et al.** Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. Haematologica 2018; 103 (1): 30–39.
2. **Dietz AC, Duncan CN, Alter BP, et al.** The Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Consensus Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Defining the unique late effects of children undergoing hematopoietic cell transplantation for immune deficiencies, inherited marrow failure disorders, and hemoglobinopathies. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23 (1): 24–29.
3. **Pospisilova D.** Current perspectives on inherited bone marrow syndromes. Čes-slov Pediat 2016; 71 (4): 216–228.
4. **Fiesco-Roa MO, Giri N, McReynolds LJ, et al.** Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. Blood Rev 2019; 37: 100589.
5. **Tsui V, Crismani W.** The Fanconi anemia pathway and fertility. Trends Genet 2019; 35 (3): 199–214.
6. **Soulier J, Leblanc T, Larghero J, et al.** Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCA pathway. Blood 2005; 105 (3): 1329–1336.
7. **Nicoletti E, Rao G, Bueren JA, et al.** Mosaicism in Fanconi anemia: concise review and evaluation of published cases with focus on clinical course of blood count normalization. Ann Hematol 2020. Epub 2020/02/18. doi: 10.1007/s00277-020-03954-2.
8. **Gennery AR, Slatter MA, Bhattacharya A, et al.** The clinical and biological overlap between Nijmegen Breakage syndrome and Fanconi anemia. Clin Immunol 2004; 113 (2): 214–219.
9. **Bogliolo M, Pujol R, Aza-Carmona M, et al.** Optimised molecular genetic diagnostics of Fanconi anaemia by whole exome sequencing and functional studies. J Med Genet 2020; 57 (4): 258–268.
10. **Alter BP.** Fanconi anemia in blacks. Am J Med Genet 1992; 42 (3): 393–394.
11. **Kutler DI, Auerbach AD.** Fanconi anemia in Ashkenazi Jews. Fam Cancer 2004; 3 (3–4): 241–248.
12. **Svahn J, Bagnasco F, Cappelli E, et al.** Somatic, hematologic phenotype, long-term outcome, and effect of hematopoietic stem cell transplantation. An analysis of 97 Fanconi anemia patients from the Italian national database on behalf of the Marrow Failure Study Group of the AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology). Am J Hematol 2016; 91 (7): 666–671.
13. **Ebens CL, DeFor TE, Tryon R, et al.** Comparable outcomes after HLA-matched sibling and alternative donor hematopoietic cell transplantation for children with Fanconi anemia and severe aplastic anemia. Biol Blood Marrow Transplant 2018; 24 (4): 765–771.
14. **Chao MM, Ebell W, Bader P, et al.** Consensus of German transplant centers on hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia. Klin Padiatr 2015; 227 (3): 157–165.
15. **Chao MM, Kuehl JS, Strauss G, et al.** Outcomes of mismatched and unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia conditioned with chemotherapy only. Ann Hematol 2015; 94 (8): 1311–1318.
16. **Paustian L, Chao MM, Hanenberg H, et al.** Androgen therapy in Fanconi anemia: A retrospective analysis of 30 years in Germany. Pediatr Hematol Oncol 2016; 33 (1): 5–12.
17. **Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J, et al.** High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129 (1): 106–112.
18. **Garcia MJ, Fernandez V, Osorio A, et al.** Mutational analysis of FANCL, FANCM and the recently identified FANCI suggests that among the 13 known Fanconi anemia genes, only FANCD1/BRCA2 plays a major role in high-risk breast cancer predisposition. Carcinogenesis 2009; 30 (11): 1898–1902.

19. **Puchmajerova A, Svojgr K, Novotna D, et al.** Fanconi anemia, complementation group D1 caused by biallelic mutations of BRCA2 gene – case report. Klin Onkol 2016; 29 (Suppl 1): S89–S92.
20. **Alter BP, Rosenberg PS, Brody LC.** Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in FANCD1/BRCA2. J Med Genet 2007; 44 (1): 1–9.
21. **Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, et al.** Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2000; 95 (2): 422–429.
22. **Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, et al.** Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. Blood 2007; 109 (5): 2256–2262.
23. **Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH, et al.** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. Blood 2013; 122 (26): 4279–4286.
24. **Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al.** Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. N Engl J Med 1989; 321 (17): 1174–1178.
25. **MacMillan ML, DeFor TE, Young JA, et al.** Alternative donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia. Blood 2015; 125 (24): 3798–3804.
26. **Kelaidi C, Makis A, Petrikkos L, et al.** Bone marrow failure in Fanconi anemia: Clinical and genetic spectrum in a cohort of 20 pediatric patients. J Pediatr Hematol Oncol 2019; 41 (8): 612–617.
27. **Pagliuca S, Ruggeri A, Peffault de Latour R.** Cord blood transplantation for bone marrow failure syndromes: state of art. Stem Cell Investig 2019; 6: 39.
28. **Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, et al.** Results of unrelated cord blood transplant in fanconi anemia patients: risk factor analysis for engraftment and survival. Biol Blood Marrow Transplant 2007; 13 (9): 1073–1082.
29. **Bonfim C, Ribeiro L, Nichele S, et al.** Haploidentical bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide for children and adolescents with Fanconi anemia. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23 (2): 310–317.
30. **Mehta PA, Davies SM, Leemhuis T, et al.** Radiation-free, alternative-donor HCT for Fanconi anemia patients: results from a prospective multi-institutional study. Blood 2017; 129 (16): 2308–2315.
31. **Bonfim C, Ribeiro L, Nichele S, et al.** Long-term survival, organ function, and malignancy after hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22 (7): 1257–1263.
32. **Risitano AM, Marotta S, Calzone R, et al.** Twenty years of the Italian Fanconi Anemia Registry: where we stand and what remains to be learned. Haematologica 2016; 101 (3): 319–327.
33. **Kutler DI, Wreesmann VB, Goberdhan A, et al.** Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. J Natl Cancer Inst 2003; 95 (22): 1718–1721.
34. **Dietz AC, Savage SA, Vlachos A, et al.** Late effects screening guidelines after hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes: Consensus statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric HCT. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23 (9): 1422–1428.

Došlo: 5. 6. 2020
Přijato: 15. 9. 2020

Prof. MUDr. Petr Sedláček, CSc.
Klinika dětské hematologie a onkologie
2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: petr.sedlacek@fnmotol.cz