

# Trendy v alogenních transplantacích krevetvorných buněk – analýza činnosti transplantčního centra Fakultní nemocnice Plzeň v období 2001–2021

Trends in allogeneic haematopoietic cell transplantation – analysis of the activity of the transplant centre at the University Hospital Plzeň in the period 2001–2021

Turková A., Jindra P., Karas M., Lysák D., Steinerová K., Jungová A., Hrabětová M., Šrámek J., Mohammadová L., Procházka T., Dekojová T., Bergerová V.

Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

**SOUHRN:** Alogenní transplantace krevetvorných buněk se vyvíjí jak stran indikací, tak vlastního provedení. Tento vývoj jsme retrospektivně hodnotili na 855 pacientech konsekutivně transplantovaných v letech 2001–2021, a to srovnáním 3 sedmiletých časových period: 2001–2007 (n = 257, období/kohorta A), 2008–2014 (n = 304, období/kohorta B) a 2015–2021 (n = 294, období/kohorta C). V průběhu sledovaných period došlo k významnému nárůstu mediánu věku pacientů – 50 let (rozmezí 20–68) vs. 53 let (19–71) vs. 55 let (20–74);  $p < 0,0001$ . Podobně se zvýšil podíl pacientů  $\geq 70$  let z 0 v A na 23 (8 %) v C;  $p < 0,0001$ . To reflektuje pokles používání myeloablativního režimu (43 % v A oproti 24 %/28 % v B/C;  $p < 0,0001$ ). Zásadní byly změny v typu dárců, kdy zaznamenáváme nárůst haploidentických dárců v období C: 27 % oproti 1 %/0 % v B/A ( $p < 0,0001$ ). Souběžně klesal podíl shodných sourozenců (41 % na 26 %, resp. 9 %;  $p < 0,0001$ ), podíl nepříbuzných dárců zůstal stacionární (60 % vs. 73 % vs. 64 %). Kostní dřev jako zdroj krevetvorných buněk stoupla z 11 % na 20 % v B ( $p = 0,0049$ ), pak již stacionární (18 %;  $p = 0,943$ ). Calcineurinový inhibitor / metotrexát jako profylaxe GVHD byla základem u všech typů transplantací s výjimkou haploidentických, kde se používal výhradně potransplantační cyklofosamid. Významně vzrostlo použití antithymocytárního globulinu (z 22 % na recentních 55 %;  $p < 0,0001$ ). Ve všech obdobích byly hlavní indikací myeloidní malignity (AML/MDS/MPN), jejichž podíl trvale rostl (39 % v A vs. 62 % v C;  $p < 0,0001$ ). Naopak CML a CLL zaznamenaly významný pokles (11 %, 4 % a 1 %;  $p < 0,0001$ , respektive 14 %, 13 % a 3 %;  $p < 0,0001$ ). Podíl ostatních indikací – ALL, NHL, MM, MH, MPN – zůstal stejný s nevýznamnými výkyvy (např. ALL 9 %, 13 % a 9 %;  $p = 0,1608$ ). Analýza dokumentuje trend transplantovat stále starší pacienty a převahu nepříbuzenských či haploidentických transplantací. Dominantní indikací zůstávají myeloidní malignity.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** alogenní transplantace kostní dřevě – přípravný režim – GvHD profylaxe – zdroj krevetvorných buněk – dárcé

## ÚVOD

Alogenní transplantace krevetvorných buněk (aloHCT) je etablovanou léčbou řady maligních i nemaligních onemocnění jak hematologických, tak nehematologických [1,2]. Jedná se o komplexní proceduru, která prochází permanentním vývojem, pokud jde o jednotlivé indikace, výběr dárců či vlastní transplantční postupy. Pokroky v podpůrné

léčbě, imunogenetice (přesnější HLA typizace) a etablování nemyeloablativních přípravných režimů rozšířily únosnost aloHCT i na starší pacienty [3]. Inovace v profylaxi nemoci štěpu proti hostiteli (GvHD), jmenovitě koncept potransplantačního cyklofosfamid (PTCY), rozšířila potenciální dárcé i na haploidentické příbuzné [4]. Souběžně s tím došlo k rozvoji registrů nepříbuzných dárců, což zvý-

šilo šance na nalezení shodného nepříbuzného dárce. Na druhou stranu vývoj nových léků s možností cílené léčby významně mění léčebné algoritmy pro některé hematologické malignity, kdy aloHCT již není jediným kurativním postupem. V naší analýze hodnotíme odraz těchto změn v rutinní transplantční praxi Hematologicko-onkologického oddělení FN v Plzni v letech 2001–2021.

**SUMMARY:** Allogeneic haematopoietic cell transplantation has evolved both in terms of indications and procedural execution. We retrospectively evaluated this development in 855 patients who underwent consecutive transplantation between 2001 and 2021 by comparing three seven-year time periods: 2001–2007 (N = 257, period/cohort A), 2008–2014 (N = 304, period/cohort B), and 2015–2021 (N = 294, period/cohort C). Over the observed periods, there was a significant increase in the median age of patients – from 50 years (range 20–68) to 53 years (19–71) and then to 55 years (20–74);  $P < 0.0001$ . Similarly, the proportion of patients aged  $\geq 70$  years increased from 0 in cohort A to 23 (8%) in cohort C;  $P < 0.0001$ . This reflects a decline in the use of myeloablative conditioning regimens (43% in A compared to 24%/28% in B/C;  $P < 0.0001$ ). There were significant changes in donor types, with an increase in haploidentical donors in period C: 27% compared to 1%/0% in B/A ( $P < 0.0001$ ). At the same time, the proportion of matched sibling donors declined (from 41% to 26%, and then 9%;  $P < 0.0001$ ), while the proportion of unrelated donors remained stable (60% vs. 73% vs. 64%). The use of bone marrow as a source of haematopoietic cells increased from 11% to 20% in cohort B ( $P = 0.0049$ ) and then remained stable (18%;  $P = 0.943$ ). Calcineurin inhibitor/metotrexate was the standard GVHD prophylaxis for all transplant types, except for haploidentical transplants, where post-transplant cyclophosphamide was exclusively used. The use of anti-thymocyte globulin increased significantly (from 22% to a recent 55%;  $P < 0.0001$ ). Throughout all periods, myeloid malignancies (AML/MDS/MPN) remained the primary indication for transplantation, with their proportion steadily increasing (39% in A vs. 62% in C;  $P < 0.0001$ ). In contrast, CML and CLL showed a significant decline (11%, 4%, and 1%;  $P < 0.0001$ , respectively 14%, 13%, and 3%;  $P < 0.0001$ ). The proportions of other indications – ALL, NHL, MM, HL, MPN – remained stable with no significant fluctuations (e.g., ALL 9%, 13%, and 9%;  $P = 0.1608$ ). This analysis highlights the trend towards transplanting increasingly older patients and the predominance of unrelated and haploidentical transplantations. Myeloid malignancies remain the dominant indication for transplantation.

**KEY WORDS:** allogeneic stem cell transplantation – conditioning regimen – GvHD prophylaxis – source of hematopoietic stem cell – donor

## METODY

Jde o retrospektivní analýzu konsekutivně alogenně transplantovaných dospělých pacientů, kteří podstoupili 1. aloHCT na Hematologicko-onkologickém oddělení FN Plzeň. Zahrnuje období 01/01/2001–31/12/2021. Pro potřeby analýzy byli tito pacienti rozděleni do 3 period po 7 letech. Pro srovnání jednotlivých období byla použita jednoduchá deskriptivní statistika.

Vyhodnocení statisticky významných dat bylo realizováno pomocí Chi-square testu, resp.

Fisher's exact test, dále software GraphPad Prism.

## VÝSLEDKY

Soubor obsahuje celkem 855 dospělých alogenně transplantovaných pacientů, které jsme pro potřeby analýzy rozdělili do 3 kohort na základě 7leté periody dle data transplantace (kohorta A transplantovaná v letech 2001–2007, kohorta B v letech 2008–2014 a kohorta C v letech 2015–2021). Detailní charakteristiky souboru i jednotlivých kohort jsou shrnuty v tab. 1.

### Věk příjemců

V průběhu sledovaného období jsme zaznamenali signifikantní nárůst věku

transplantovaných (tab. 1). Jestliže v kohortě A byl medián věku 50 let (rozmezí 20–68), pak v kohortě B 53 let (19–71) a v C 55 let (20–74) ( $p < 0,0001$ ). Evidentní je nárůst pacientů starších 60 let, jejichž relativní podíl kontinuálně rostl ve všech obdobích: v periodě A 36 pacientů (14 %) vs. B se 73 pacienty (24 %;  $p = 0,0037$ ) a C se 104 transplantovanými (35 %;  $p < 0,0001$ ). Dále je signifikantní vzestup pacientů starších 70 let: zatímco v kohortě A nebyl žádný takový pacient, v následující byl 1 pacient ( $< 1$  %), v posledním období jsme zaznamenali již 23 (8 %) těchto pacientů ( $p < 0,0001$ ). Stacionární jsou počty transplantovaných ve skupině 41–60 let, a naopak relativně klesají počty jedinců indikovaných k aloHCT v nejmladší skupině 18–40 let ( $p = 0,00007$ ) (graf 1).

### Dárci

Statisticky významné změny ve sledovaném období jsme pozorovali v podílu jednotlivých typů dárců (tab. 1). Ve všech periodách průběžně významně klesal podíl HLA-shodných sourozenců (A vs. B vs. C – 41 % vs. 26 % vs. 9 %;  $p < 0,0001$ ). Souběžně pozorovaným opačným trendem byl kontinuální růst podílu shodných nepříbuzných dárců (*matched unrelated donor* – MUD) z 33 % v prv-

ním období na 49 % v posledním období ( $p = 0,0009$ ). V druhém hodnoceném období (perioda B) byly poprvé provedeny transplantace s haploidentickým dárce, které významně vzrostly v posledním období (1 % v periodě B oproti 27 % v periodě C;  $p < 0,0001$ ). Vzestup haploidentických dárců v periodě C byl doprovázen relativním poklesem podílu částečně shodných nepříbuzných dárců (MMUD), tudíž celkový podíl všech nepříbuzných dárců (shodných i neshodných) již v poslední periodě stagnoval (graf 2).

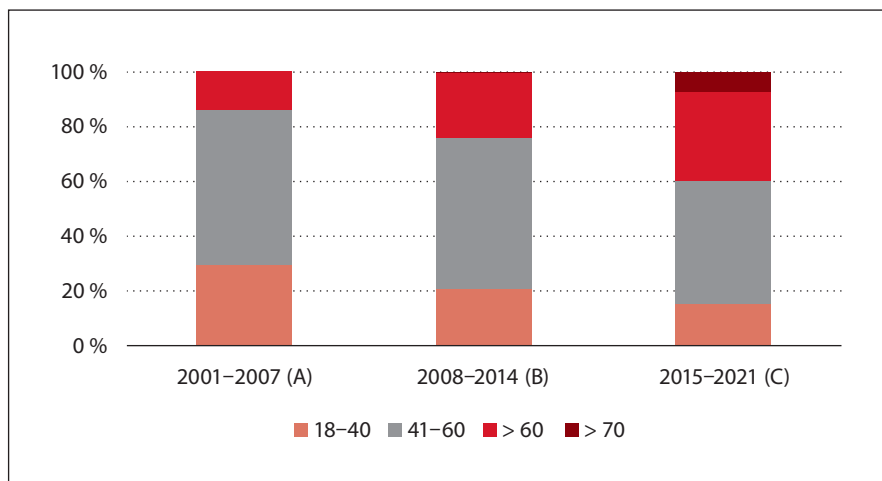
### Transplantační postupy – příprava, GvHD profylaxe

S rostoucím věkem transplantovaných logicky klesal podíl myeloablativních přípravkových režimů oproti redukovaným. Jestliže v periodě A byla myeloablativní příprava využita u 43 % pacientů ( $n = 111$ ), v následujících obdobích tento podíl klesl na 24 % (perioda B,  $n = 73$ ), respektive na 28 % ( $n = 83$ ) v periodě C ( $p < 0,0001$ ). Využití kostní dřeně jako zdroje krvetvorných buněk bylo nejnižší v prvním období (11 %,  $n = 27$ ), následně mírně významně stoupl na 20 %, respektive 18 % ( $p = 0,0121$ ). GvHD profylaxe částečně reflektovala změny v typu dárce – tedy nástup haploidentických dárců ve

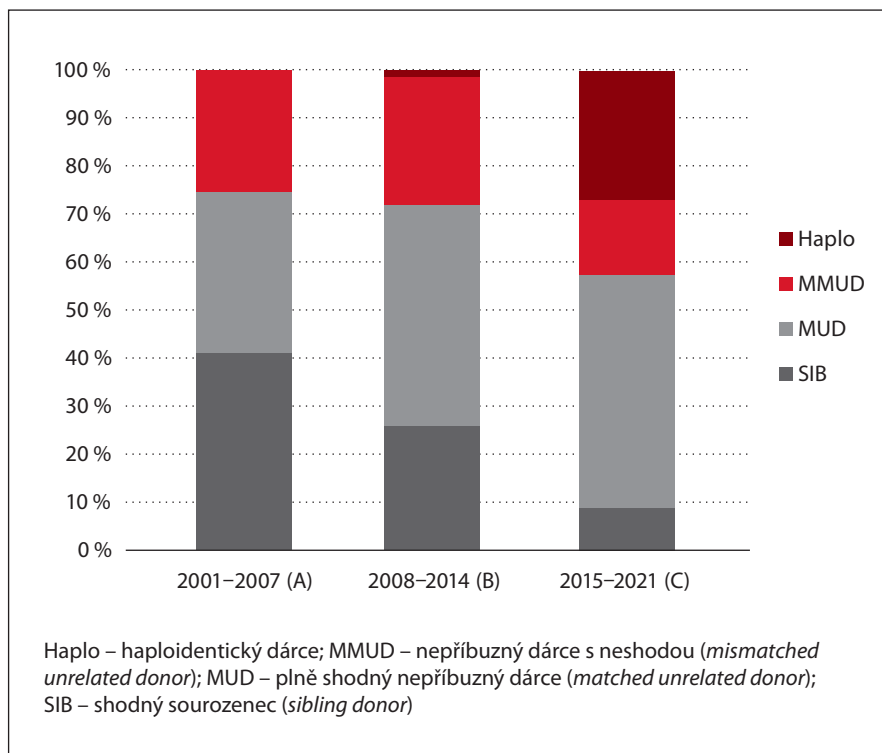
Tab. 1. Charakteristika souboru.

	2001–	%	2008–	%	2015–	%	p overall	Signifikance (p)		
	2007 (A)		2014 (B)		2021 (C)			A vs. B	A vs. C	B vs. C
n	257		304		294					
muži/ženy	145/112		177/127		178/116		0,6147	0,6695	0,3411	0,6174
medián věku (roky)	50		53		55		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
rozmezí (roky)	20–68		19–71		20–74					
18–40	76	30	63	21	48	16	0,0007	0,0407	0,0008	0,173
41–60	145	56	168	55	142	48	0,1094	0,7985	0,1633	0,2342
> 60	36	14	73	24	104	35	< 0,0001	0,0037	< 0,0001	0,0098
> 70	0	0	1	<1	23	8	< 0,0001	0,963	< 0,0001	< 0,0001
<b>PŘÍPRAVA</b>										
myeloablativní	111	43	73	24	83	28	< 0,0001	< 0,0001	0,0012	0,5018
RIC	146	57	231	76	211	72				
<b>DÁRCE</b>										
SIB	106	41	79	26	26	9	< 0,0001	0,0002	< 0,0001	0,0004
UD celkem	151	59	221	73	189	64				
MUD	86	33	140	46	143	49	0,0009	0,253	0,0013	0,027
MMUD	65	25	81	27	46	15				
Haplo	0		4	1	79	27	< 0,0001	0,1289	< 0,0001	< 0,0001
<b>ZDROJ</b>										
BM	27	11	60	20	53	18	0,0121	0,0049	0,0439	0,943
PBSC	230	89	254	80	241	82				
<b>GvHD profylaxe</b>										
MTX/CSA	257	100	300	99	235	80	< 0,0001	0,1289	< 0,0001	< 0,0001
MTX/CSA+ATG	56	22	92	30	162	55	< 0,0001	0,0269	< 0,0001	< 0,0001
PTCY	0		4	1	59	20	< 0,0001	0,1289	< 0,0001	< 0,0001
<b>DIAGNÓZY</b>										
AML/MDS	101	39	167	55	181	62	< 0,0001	0,0003	< 0,0001	0,2591
ALL	24	9	41	13	27	9	0,1608	0,1457	0,998	0,2533
NHL	28	11	17	6	30	10	0,0487	0,0281	0,9659	0,1114
CLL	37	14	40	13	8	3	< 0,0001	0,7125	< 0,0001	< 0,0001
MPN	7	3	8	3	12	4	0,5342	1	0,684	0,615
CML	28	11	11	4	3	1	< 0,0001	0,0008	< 0,0001	0,1101
MM	15	6	9	3	19	6	0,0042	0,0991	0,9547	0,1283
MH	7	3	8	3	5	2	0,6687	1	0,714	0,7375
SAA	10	4	3	1	5	2	0,0484	0,026	0,2888	0,7494
jiné					4	1	0,0216	NA	0,1719	0,1247

ALL – akutní lymfoblastická leukemie; AML – akutní myeloidní leukemie; ATG – antithymocytární globulin; BM – kostní dřev (bone marrow); CLL – chronická lymfocytární leukémie; CML – chronická myeloidní leukemie; CSA – cyklosporin A; GvHD – reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host disease); MDS – myelodysplastické syndromy; MH – morbus Hodgkin; MM – mnohočetný myelom; MMUD – nepřibuzný dárce s neshodou (mismatched unrelated donor); Haplo – haploidentický dárce; MPN – myeloproliferativní neoplázie; MTX – methotrexát; MUD – plně shodný nepřibuzný dárce (matched unrelated donor); NHL – nonhodgkinské lymphomy; PBSC – periferní kmenové buňky (peripheral blood stem cells); PTCY – potransplantační cyklofosamid; RIC – přípravný režim se sníženou intenzitou (reduced intensity conditioning); SAA – těžká aplastická anémie (severe aplastic anemia); SIB – shodný sourozenec (sibling donor); UD – nepřibuzní dárce (unrelated donors)



Graf 1. Vývoj věku transplantovaných.



Graf 2. Dárci dle typu.

2. a především 3. sledovaném období, kdy podíl PTCY jako profylaxe GvHD stoupl z nuly přes 1 % v periodě B, na 20 % v periodě C ( $p < 0,0001$ ) (graf 3). Statisticky významný byl rovněž průběžný nárůst použití antithymocytárního globulinu (ATG; 22 % vs. 30 % vs. 55 %;  $p < 0,0001$ ).

**Indikace transplantace**

Změny v jednotlivých indikacích k alogenní transplantaci shrnuje graf 4. Hlavní

indikací představovaly myeloidní malignity (AML/MDS), a to ve všech periodách, přičemž jejich relativní podíl současně průběžně rostl (z 39 % v A na 62 % v C;  $p < 0,0001$ ). Na druhou stranu signifikantně ubylo transplantací pro diagnózu CML (11 %, 4 % a 1 %;  $p < 0,0001$ ) a CLL (14 %, 13 % a 3 %;  $p < 0,0001$ ). Podíl ostatních indikací (ALL, NHL, MM, MH, MPN) zůstal v podstatě stacionární bez signifikantních změn v průběhu

všech kohort (např. ALL 9 %, 13 % a 9 %;  $p = 0,1608$ ).

**DISKUZE**

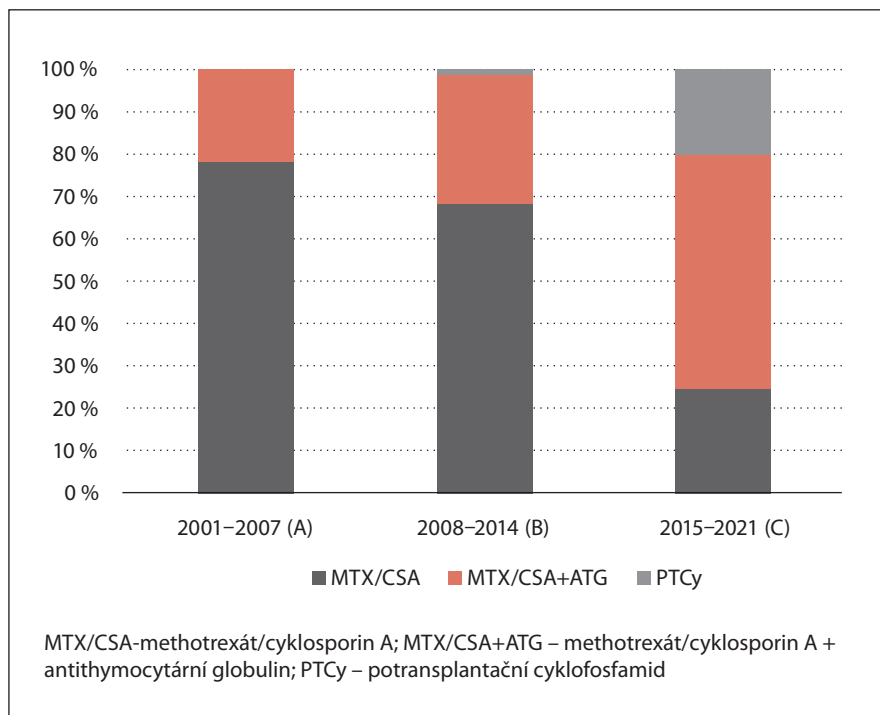
Výsledky naší analýzy vcelku nepřekvapivě reflektují trendy evropských i amerických dat. Např. ve shodě s EBMT daty z roku 2022 pozorujeme identické trendy jak při výběru dárců, tak i v indikacích k transplantaci [5]. Zásadním globálním trendem je průběžně se zvyšující podíl alogenně transplantovaných pacientů ve vyšších věkových kategoriích, a to nejen nad 60 let, ale v posledním období i nad 70 let. Tento vývoj dokumentují EBMT data [5,6], kdy v roce 2021 pacienti ve věku > 65 let představují 29 % z celkově 7 163 transplantovaných pacientů oproti např. roku 2010, kde takových pacientů byly pouze 4 % ( $n = 5 121$ ). Obdobně Muffly et al. ve své retrospektivní studii hodnotící užití aloHCT u celkem 1 106 pacientů  $\geq 70$  let doložili v této kohortě výrazný nárůst, a to z 5 pacientů v roce 2000 na 283 v roce 2013 [7]. Identický vývoj věku příjemců jsme zaznamenali i v našem centru, což dokládá průběžný nárůst transplantovaných pacientů starších 60 let, který byl nejvýraznější právě v poslední sledované periodě. Tento vývoj není překvapením, vezmeme-li v úvahu, že hlavní indikací k aloHCT jsou myeloidní malignity, které se častěji vyskytují ve starším věku. V současné době máme pro tyto pacienty k dispozici jednak nové léky, které je dovedou k transplantaci (např. kombinace azacitidinu a venetoclaxu [8]), dále redukované protokoly s nižší toxicitou a lepší podpurnou léčbu, např. při prevenci infekcí nebo v terapii GvHD.

Dalším parametrem s výraznou proměnou ve sledovaném období je typ dárců, kdy na úkor HLA-identických sourozenců nyní převažují především nepříbuzní dárci a částečně pak haploidentičtí dárci. Tento posun je dán několika faktory. Především je to rozvoj registrů nepříbuzných dárců, který spolu s pokroky v HLA typizaci umožňuje relativně rychle najít dobře shodného nepříbuzného dárce pro většinu nemocných.

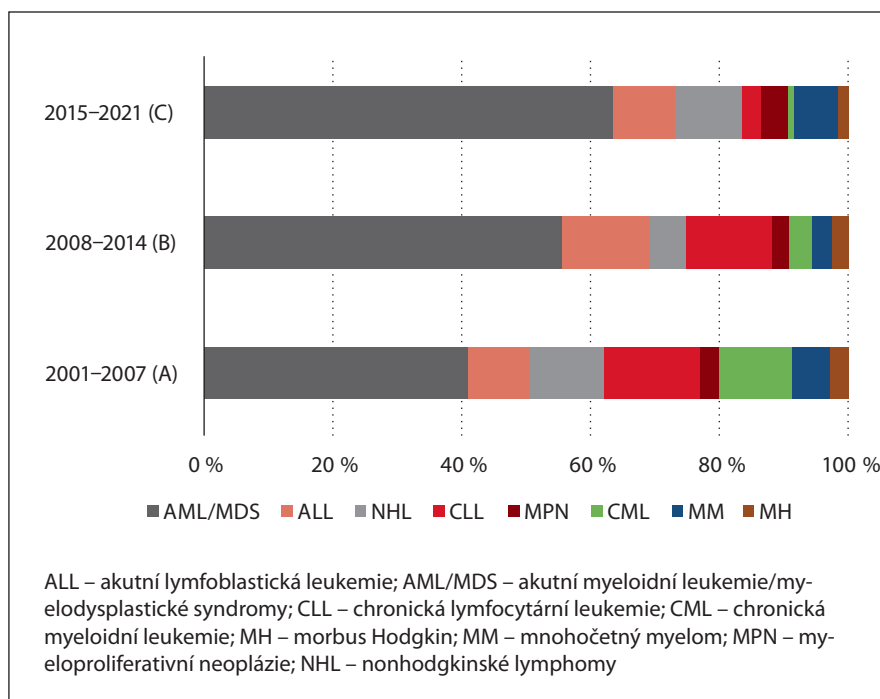
Dále je to koncept PTCy jako GvHD profylaxe [4], který umožnil transplantace především s haploidentickými, ale současně zlepšil výsledky transplantace i s částečně HLA neshodnými nepříbuznými dárči. A v neposlední řadě je důvodem i rostoucí věk transplantovaných, který je logicky spojen s vyšším věkem jejich sourozenců, což je limitací jejich únosnosti k darování krevetvorných buněk. V současné době nalezneme dárce prakticky pro každého pacienta, přičemž volba mezi nepříbuzným a haploidentickým je spíše dána urgentností transplantace, kdy rychlá dostupnost haploidentického dárce je hlavní výhodou. V Evropě v posledních letech také dominují nepříbuzní dárči, i přes patrný mírný pokles v celkových počtech všech typů dárců [5].

Celkem unikátní je v našem centru trvající relativně vysoký podíl kostní dřeně jako zdroje krevetvorných buněk, kdy se v posledních 2 obdobích pohybuje kolem 20 %, což je více než uvádí data EBMT nebo CIBMTR [5,6,9] a zřejmě i více než mají ostatní centra v České republice. S odběry kostní dřeně má naše centrum dlouholeté zkušenosti, disponujeme vlastním odběrovým týmem a díky tomu sami realizujeme celý proces. Dalším, dle našeho soudu podceňovaným benefitem kostní dřeně jako štěpu, je snížení rizika chronické GvHD [10], což je zvláště podstatné a žádoucí u populace starších transplantovaných, kteří tvoří v našem centru většinu. Např. Lee et al. dokládají, že příjemci nepříbuzenské kostní dřeně měli po 5 letech od transplantace vyšší kvalitu života s méně zatěžujícími symptomy chronické GvHD oproti pacientům transplantovaných pomocí periferních buněk [11]. V našem centru neužíváme jako zdroj pupečnickovou krev [5,6,9], což je dáno dostupností nepříbuzných či haploidentických dárců a také tím, že transplantujeme výhradně dospělě nemocné.

Shodným parametrem s evropskými i americkými daty jsou hlavní indikace k aloHCT [12]. Myeloidní malignity zůstávají v popředí hlavních indikací na-



Graf 3. GvHD profylaxe.



Graf 4. Indikace k aloHCT – diagnózy.

příč všemi periodami a stále zaznamenáváme další nárůst. Vzhledem ke stárnutí populace jsou myeloidní malignity častější a aloHCT často představuje jedinou kurativní metodu nebo možnost navození dlouhodobé remise. Naopak v souvislosti s vývojem nových

léků (inhibitorů tyrosinové kinázy a Brutonovy tyrosinové kinázy) zaznamenaly některé diagnózy – především CML a CLL – zásadní ústup v indikování k aloHCT. Terapie pomocí T buněk s chimerním antigenním receptorem (CAR-T) bude jistě ovlivňovat indikaci alogen-

ních transplantací u lymfoidních malignit, nicméně vzhledem ke sledované periodě do konce roku 2021 není toto v našich datech ještě promítnuto. Závěrem lze říci, že ve většině analyzovaných parametrech naše výsledky korelují se světovými trendy a doporučeními. Naše data dokládají, že aloHCT je nyní dostupnější a bezpečnější procedurou i pro starší pacienty a že s vývojem nových léků i podpůrné léčby se u některých diagnóz pozice aloHCT výrazně mění, ať již ve smyslu ústupu indikace (CLL, CML), či naopak vzestupu v důsledku rozšíření potenciálně transplantabilní populace (AML/MDS).

### Literatura

1. Singh AK, McGuirk JP. Allogeneic stem cell transplantation: a historical and scientific overview. *Cancer Res.* 2016;76(22):6445–6451.
2. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, et al. Current use of and trends in hematopoietic cell transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(8):e177–e182. doi:10.1016/j.bbmt.2020.04.013
3. Gratwohl A, Baldomero H, Gratwohl M, et al. Quantitative and qualitative differences in use and trends of hematopoietic stem cell transplantation: a Global Observational Study. *Haematologica.* 2013;98(8):1282–1290.
4. Luznik L, O'Donnell PV, Fuchs EJ. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Semin Oncol.* 2012;39(6):683–693.
5. Passweg JR, Baldomero H, Ciceri F, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2022. CAR-T activity continues to grow; transplant activity has slowed: a report from the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59(6):803–812.
6. Passweg J, Baldomero H, Ciceri F, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2021. The second year of the SARS-CoV-2 pandemic. A Report from the EBMT Activity Survey. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(6):647–658.
7. Muffy L, Pasquini MC, Martens M, et al. Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States. *Blood.* 2017;130(9):1156–1164.
8. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *New Engl J Med.* 2020;383(7):617–629.
9. Cusatis R, Litovich C, Feng Z, et al. Current trends and outcomes in cellular therapy activity in the United States, including prospective patient-reported outcomes data collection in the Center for International Blood and Marrow Transplant Research Registry. *Transplant Cell Ther.* 2024;30(9): 917.e1–917.e12. doi:10.1016/j.jtct.2024.06.021.
10. Alousi A, Wang T, Hemmer MT, et al. Peripheral blood versus bone marrow from unrelated donors: Bone marrow allografts have improved long-term overall and graft-versus-host disease-free, relapse-free survival. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(2):270–278. doi:10.1016/j.bbmt.2018.09.004.
11. Lee SJ, Logan B, Westervelt P, et al. Comparison of patient-reported outcomes in 5-year survivors who received bone marrow vs peripheral blood unrelated donor transplantation. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1583. doi:10.1001/jamaoncol.2016.2520.
12. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for hematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(8):1217–1239. doi:10.1038/s41409-022-01691-w.

### PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

AT – příprava rukopisu, psaní manuskriptu, finální editorství  
 PJ – koncept publikace, psaní manuskriptu, příprava grafů, revize a finální editorství  
 KS – léčba pacientů, statistická analýza dat  
 MK, DL, AJ, MH, JŠ, LM, TP, TD, VB – léčba pacientů

### PROHLÁŠENÍ O STŘETU ZÁJMŮ

Autoři nemají ve vztahu k rukopisu žádný konflikt zájmů.

### PODĚKOVÁNÍ (GRANTOVÁ PODPORA)

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZČR – FNPI, 00669806.“

*Do redakce doručeno dne: 3. 2. 2025.*

*Přijato po recenzi dne: 17. 2. 2025.*

*MUDr. Adéla Turková  
 Hematologicko-onkologické oddělení  
 FN Plzeň  
 Alej Svobody 923/80  
 32300 Plzeň 1  
 e-mail: turkova@fnplzen.cz*