

Transplantacja szpiku (ang. BMT) stała się uznaną metodą leczenia nabytych i wrodzonych zaburzeń hemato-poezy, jak również wrażliwych na chemio-radioterapię nowotworów układu krwiotwórczego, chłonnego i niektórych nowotworów litych. W ostatnim 10-leciu obok klasycznej transplantacji szpiku pobieranego w warunkach operacyjnych aspiracyjnie (BMT), wykonywana jest transplantacja komórek krwiotwórczych izolowanych z krwi obwodowej metodą leukaferazy (ang. PBSCT). W związku z tym współcześnie obok określenia transplantacja szpiku używany jest termin transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. HCT), który obejmuje oba sposoby transplantacji: BMT i PBSCT.

Przedmiotem tego artykułu jest przedstawienie następujących aspektów transplantacji szpiku: rozwoju transplantacji komórek krwiotwórczych na świecie i w Polsce; współczesnych zasad stosowania i wskazań; aktualnego stanu rozwoju transplantacji szpiku w Polsce.

Słowa kluczowe: transplantacja szpiku (BMT), transplanatacja komórek krwiotwórczych izolowanych z krwi obwodowej metodą leukaferazy (PBSCT), transplanatacja komórek krwiotwórczych (HCT), transplantacja szpiku w Polsce.

The concise history of BMT development world-wide and in Poland is presented. BMT evolved over a period of 50 years. In Poland BMT has been routinely performed for more than 10 years and in this time the number of transplants rose from 6 in 1989 to over 600 planned for year 2000. The above was accomplished thanks to successive founding of the 14 active BMT centres, which currently perform from 10 to over 130 BMT's per annum (mean 34). The results achieved in Poland correspond to results obtained world-wide and reported to IBMTR and EBMT registries. In relation to other European countries the number of teams and the number of BMT procedures performed per annum in Poland is by 1,5 times lower. For the nearest future a better access to URD BMT's appears to be the the most important problem.

Key words: bone marrow transplantation, haematopoietic cell transplantation, polish BMT centers.

Transplantacja szpiku i komórek krwiotwórczych

Bone marrow and haematopoietic cell transplantation

Jerzy Hołowiecki

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach

ROZWÓJ TRANSPLANTACJI SZPIKU NA ŚWIECIE

Transplantacja szpiku rozwinęła się w okresie ostatnich 50 lat. Podstawowe znaczenie miały prace doświadczalne, które zestawiono w tab. 1.

Dla wprowadzenia transplantacji szpiku do praktyki klinicznej istotne były pionierskie badania układu antygenów zgodności tkankowej (tab. 2). W wyniku kontynuacji tych badań poznano kluczową rolę antygenów HLA klasy I; A, B i C oraz antygenów klasy II; DR, DQ i DP, rozwinięto serologiczne i biologiczno-molekularne metody ich badania.

W wyniku intensywnych prac zespół ED Thomasa przeprowadził w 1957 r. pierwszą udaną transplantację syngeniczną, a McGovern i wsp. w 1959 r. opisali wykonanie pierwszej autotransplantacji. Liczne próby transplantacji allogenicznych wykonywane do połowy lat 60. kończyły się jednak niepowodzeniem. Pierwsze udane alloprzeszczepy opisano w latach 1965–1969 r. (tab. 3).

Z końcem lat 70. utrwalano się przekonanie o skuteczności leczenia allotransplantacją białaczek i metoda ta stała się powszechnie akceptowana. W latach 80. wprowadzono ulepszenia techniczne i zaczęto stosować przeszczepianie komórek

Tab. 1. Badania nad mechanizmem ochrony przed napromienieniem i inne badania eksperymentalne o szczególnym znaczeniu dla wykorzystania transplantacji do celów klinicznych

Autorzy	Opis obserwacji
1. 1949, Jacobson i wsp. [1]	osłanianie śledziony przed napromienieniem
2. 1951, Lorenz i wsp. [2]	przetaczanie komórek śledzionowych
3. 1954, Barnes i Loutit [3]	argumenty przeciwko hipotezie chemicznego mechanizmu ochronnego
4. 1955, Main i Prehn [4]	wykazanie, iż komórki szpiku pomagają w nabyciu tolerancji dla przeszczepu skórno
5. 1956, Ford i wsp. [5]	wykazanie ochronnego działania komórek szpiku podanych dożylnie; ostateczny argument dla koncepcji mechanizmu komórkowego
6. 1950–60, Uphoff DE [6,7]; Lochte HL i wsp. [8]	wykazanie reakcji GVH u myszy
7. 1956, Barnes DWH [9]	transplantacja szpiku u myszy chorych na białaczkę
8. 1960–70, Epstein R i wsp.; Mannick JA i wsp.; Storb R i wsp.; Thomas ED i wsp.; badania u psów [10, 11, 12, 13, 14, 15]	– antygeny HLA – mechanizmy kondycjonowania – techniki transplantacji

Tab. 2 Badania układu HLA

1954, Miescher i Fauconett [16]	przeciwciała przeciw antygenom leukocytarnym
1958, Dausett J. i van Rood J. [17]	układ HLA, serologiczne metody badania
>1990, Miskelson i wsp., przegląd [18]	molekularne metody badania HLA; DR, DQ, DP i klasy I A, B, C

Tab. 3. Doniesienia o pierwszych transplantacjach szpiku u ludzi

1957, Thomas ED i wsp. [19]	udana transplantacja syngeniczna szpiku
1958, Kurnick NB i wsp. [20]	badania nad autotransplantacją szpiku
1956, Barnes i wsp., 1975 [9]; Thomas ed i wsp. [15]	kondycjonowanie napromienianiem całego ciała-TBI
1965, Santos GW i Ovens AH [21]	kondycjonowanie busulfanem i cyklofosfamidem
1965, Mathe G i wsp. [22]	pierwsza allotransplantacja; śmiertelny GVH
1968, Gatti RA i wsp. [23]	allograftacja we wrodzonym niedoborze immunologicznym – udana
1968, Bach FH i wsp. [24]	allograftacja w zespole Wiskott Aldricha – udana
1969, de Koning J [25]	allograftacja we wrodzonym niedoborze immunologicznym – udana
1969–1972, Ośrodek w Seattle; Buckner C i wsp. [26]; Thomas ED i wsp. [27]; Thomas ED i wsp. [28]	allograftacja w białaczce allograftacja w anemii aplastycznej – SAA analiza 100 BMT wykonanych w Seattle
1994; Bortin i wsp. [29]	potwierdzenie trwałego efektu w 3 wyżej opisanych przypadkach po 25 latach

krwiotwórczych izolowanych z krwi obwodowej metodą aferezy (PBSCT), zaczęto też używać komórki pozyskiwane z krwi pępowinowej (tab. 4.)

Mechanizmy immunologiczne związane z allotransplantacją szpiku stanowiły od po-

czątku przedmiot szczególnego zainteresowania. Z klinicznego punktu widzenia bardzo ważne są badania nad opanowaniem reakcji *przeszczep przeciw gospodarzowi* (GVH) oraz nad wykorzystaniem reakcji *przeszczep przeciw białaczce* (GVL) dla uzyskania pełnego wyleczenia nowotworu (tab. 5.).

Tab. 4. Alternatywne źródła komórek krwiotwórczych do przeszczepu; krew obwodowa – PBSCT i krew pępowinowa – CBT

1986, Kessinger A. i wsp. [30]	PBSCT w chłoniakach; komórki krwiotwórcze uzyskane leukaferezą bez uprzedniej stymulacji
1986, Berenson R i wsp. [31]	pozytywna selekcja komórek CD34 +
1989, Gianni AM i wsp. [32]	GM-CSF do peryferyzacji komórek krwiotwórczych przed leukaferezą
1990, Juttner CA i wsp. [33]	leukafereza w fazie regeneracji po chemioterapii cyklofosfamidem
1992, Haylock DN i wsp. [34]	ekspansja <i>ex vivo</i> komórek CD34+
1995, Brenner MK [35]	udowodnienie wszczępienia komórek użytych do ABMT techniką znaczników genowych
1989, Gluckmann E. i wsp. [36]	pierwszy przeszczep komórek z krwi pępowinowej (CBT) w zespole Fanconiego

Tab. 5. Badania nad leczeniem GVH i zastosowaniem GVL do leczenia nowotworów

1965, Mathe G i wsp. [22]	<i>immunoterapia adoptywna</i> – ważny element allotransplantacji
1979, Bortin MM i wsp. [37]	reakcja <i>przeszczep przeciw białaczce/nowotworowi</i> – GVL
1981, Reisner Y i wsp. [38]	redukcja liczby limfocytów T w celu zapobiegania GVH
1982, Deeg HJ, Storb R i wsp. [39]	cyclosporyna A do leczenia GVH
1986, Slavin S.; publikacja w 1996 [40]	leczenie nawrotów białaczki po alloprzeszczepie przetaczaniem limfocytów dawcy (<i>Donor lymphocyte infusion</i> – DLI)
1990, Kolb HJ i wsp. [41]	<i>Donor leukocyte transfusion</i> – DLI skuteczny w leczeniu nawrotów przewlekłej białaczki szpikowej
1997, Storb R. i wsp. [14] 1997, Giral S. i wsp. [42]	badania nad przeszczepami bez pełnej mieloablacji (<i>mini-przeszczepy</i>) i z zastosowaniem miesznego chimeryzmu do leczenia nowotworów (<i>chimerism mediated immunotherapy</i>)

HISTORIA ROZWOJU TRANSPLANTACJI SZPIKU W POLSCE

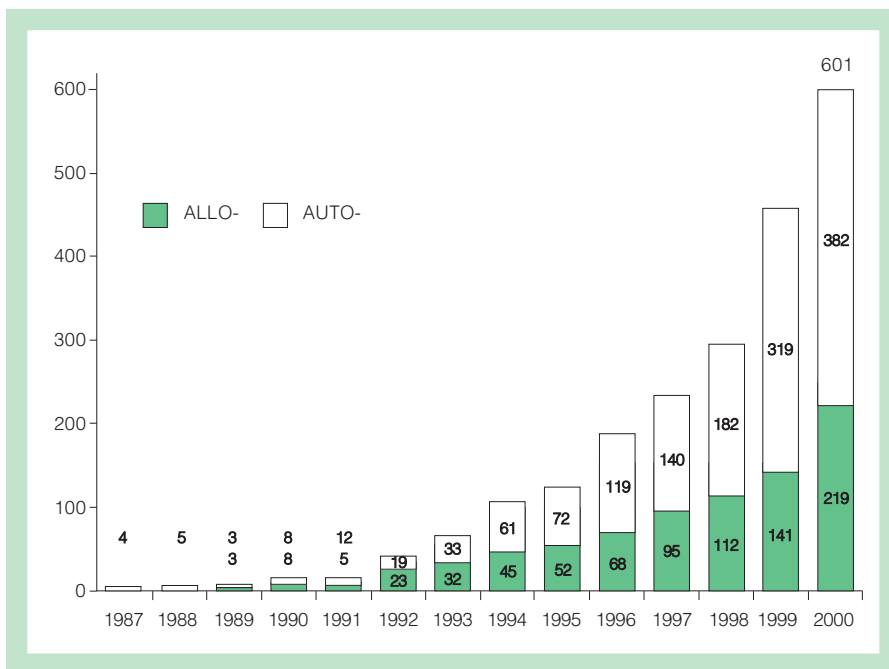
Pierwsze badania nad transplantacją szpiku udokumentowane publikacjami przeprowadzili w 1938 r. J. Raszek i F. Groer, pracujący wtedy na Lwowskim Uniwersytecie im. Jana Kazimierza.

W latach 50. i 60. podejmowane były próby podawania szpiku do jamy szpikowej, później też sporadyczne próby przeszczepiania drogą żylną. W latach 80. zaistniały warunki dla zwiększenia aktywności, dając podstawę do przeprowadzenia prób transplantacji przy użyciu racjonalnych metod. W 1983 r. Kaftański i Radwańska wykonali przeszczep syngeniczny u dziecka z anemią aplastyczną, a w 1984 r. w CSKWAM w Warszawie Jędrzejczak i wsp. przeprowadzili udaną allotransplantację u dziecka z zespołem Diamond-Blacfana. Były to przeszczepy wykonane w trudnych warunkach dzięki zaangażowaniu lekarzy wzbudziły one zainteresowanie tą metodą. Mimo to w następnych latach transplantacja szpiku nadal była praktycznie niedostępna, a sporadyczne zabiegi wykonywano za granicą. Na przełomie lat 80. i 90. powstały ośrodki transplantacji szpiku we Wrocławiu, Poznaniu i Katowicach, potem w Gdańsku, Lublinie, Krakowie i ostatecznie 5 ośrodków w Warszawie (tab. 6.). W sumie w 2000 r. istnieje w Polsce 14 ośrodków wykonujących transplantacje. Należy dodać, że od 1992 r. Ministerstwo Zdrowia rozpoczęło finansowanie transplantacji, a od 1997 r. działa Krajowa Rada Transplantacyjna, nadzorując akredytację ośrodków i wydawanie licencji specjalistom wykonującym zabiegi. Aktualnie istnieje pilna potrzeba rozwinięcia krajowego systemu pozyskiwania dawców niespokrewnionych, doskonalenia pracowni badających antygeny HLA i powiększenia rejestru, który liczy zaledwie ok. 2 tys. ochotników. Tymczasem potrzeby w tym zakresie wzrastają, zmuszając do kosztownego korzystania z dawców zagranicznych.

Należy zaznaczyć, że organizacja leczenia białaczek rozwijała się wcześniej znacznie lepiej niż transplantacja szpiku, m.in. dzięki działaniu Polskiej Grupy Białaczkowej (PALG).

AKTUALNA SYTUACJA W TRANSPLANTOLOGII SZPIKU

W 1998 r. ponad 450 zespołów z 31 krajów zgłosiło do rejestru EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) 17 674 transplantacji, w tym 5 180 allogenicznymi i 12 494 autologicznymi. Oznacza to wzrost o 46 proc. w stosunku do 1995 r. [53]. Szybki wzrost liczby przeszczepów na świecie dokumentują również dane z *International Bone Marrow Transplant Registry* (IBMTR) and *Autologous Blood and Marrow Transplant Registry* (ABMTR), obejmujące w 1995 r. 30 tys. transplantacji: 12 tys. allogenicznymi i 18 tys. autologicznymi [54].



Ryc. Liczba transplantacji szpiku w Polsce

W Polsce na przestrzeni ostatniego 10-letnia liczba różnych odmian transplantacji szpiku wzrosła prawie 10-krotnie (6 zabiegów w 1989 r., ok. 600 planowanych w 2000 r.).

Biorąc pod uwagę fakt, że w 1999 r. wykonano ok. 470 transplantacji, można stwierdzić, że tendencja wzrostowa nadal się utrzymuje (ryc.). Duży postęp jest wynikiem bar-

dzo ofiarnej pracy, wykonanej głównie przez 7 zespołów wymienionych poniżej w kolejności alfabetycznej, do których w ostatnich latach dołączyło kolejnych 7 ośrodków, będących w fazie rozwoju.

1. **Klinika Hematologii, Akademia Medyczna w Gdańsku** (kierownik prof. A. Hellman) wykonuje allotransplantacje i autotransplantacje;
2. **Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląska Akademia Medyczna – Katowice** (kierownik prof. J. Hołowiecki) wykonuje rocznie ponad 130 allotransplantacji, allotransplantacji od dawców niespokrewnionych i autotransplantacji; jest siedzibą Polskiej Grupy Białaczkowej (PALG) oraz Stowarzyszenia Pacjentów po Transplantacji Szpiku;
3. **Klinika Hematologii, Akademia Medyczna – Poznań** (kierownik prof. J. Hansz) wykonuje allotransplantacje od dawców rodzinnych i niespokrewnionych i autotransplantacje;
4. **Klinika Pediatrii, Akademia Medyczna – Poznań** (kierownik doc. dr hab. J. Wachowiak) wykonuje allotransplantacje od dawców rodzinnych i autotransplantacje;
5. **Zespół Przeszczepiania Szpiku w Szpitalu im. Dłuskiego – Wrocław** (kierownik prof. A. Lange) wykonuje allotransplantacje od dawców rodzinnych i niespokrewnionych i autotransplantacje; jest siedzibą Rejestru Dawców Szpiku i rejestru wykonanych przeszczepień;
6. **Klinika Pediatrii, Akademia Medyczna – Wrocław** (kierownik prof. J. Bogusławska-Jaworska) wykonuje allotransplantacje od dawców rodzinnych i niespokrewnionych (od 2000 r.) i autotransplantacje;
7. **Klinika Chorób Wewnętrznych, CSK WAM Warszawa** (kierownik prof. K. Sulek) wykonuje allotransplantacje od dawców rodzinnych i autotransplantacje.

Ośrodki, które rozpoczęły program transplantacji w latach 1998/99:

1. **Klinika Hematologii, Akademia Medyczna – Lublin** (kierownik prof. A. Dmoszyńska) wykonuje autotransplantacje;
2. **Oddział Transplantacji Szpiku, Centrum Onkologii, Warszawa** (kierownik dr J. Walewski, kierownik Kliniki dr. J. Meder) wykonuje autotransplantacje i allotransplantacje od dawców rodzinnych (od 2000 r.);
3. **Klinika Hematologii, Collegium Medicum, UJ – Kraków** (kierownik prof. A. Skotnicki) wykonuje autotransplantacje i allotransplantacje od dawców rodzinnych (od 1999 r.);
4. **Oddział Transplantacji Szpiku, Instytut Hematologii i Transfuzjologii – Warszawa** (kierownik prof. B. Marińska, dyrektor prof. L. Konopka) wykonuje autotransplantacje i allotransplantacje od dawców rodzinnych (od 2000 r.);
5. **Klinika Pediatrii, Akademia Medyczna – Lublin** (kierownik prof. J. Kowalczyk) wykonuje autotransplantacje i allotransplantacje od dawców rodzinnych;
6. **Klinika Hematologii i Onkologii, Akademia Medyczna – Warszawa** (kierownik prof. W. Jędrzejczak) wykonuje auto-

Tab. 6. Rozwój transplantacji szpiku w Polsce – ważniejsze fakty

1938, Raszek J, Groer F – Lwów [43, 44]	badania u psów, próby doszypikowej transplantacji szpiku u ludzi z ALL i anemią aplastyczną
>1949, Migdalska-Romaniuk Z [45, 46]	próby doszypikowej transplantacji szpiku u ludzi
>1960, Radwańska U, Rafiński T [47]	próby transplantacji szpiku u dzieci
1959, Aleksandrowicz J, Blicharski J. [48]	syngeniczne podanie dożylnie szpiku bez uprzedniej mieloablacji w MLC; fatalny przebieg
Kaftański R, Radwańska U, Poznań Abstr. Zjazdu PTHT, 1983, str. 106	syngeniczna transplantacja w SAA, fatalna
1984, Jędrzejczak W i wsp. [49, 50]	udana allotransplantacja w zespole Diamond-Blacana, udana
Sulek K – CSKWAM w Warszawie	kolekcje komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej
1987–1992	powstanie ośrodków we Wrocławiu, Poznaniu i Katowicach
1992	początki finansowania BMT przez MZ
1994, Hołowiecki J i wsp., Katowice [51]	transplantacja metodą pozytywnej selekcji komórek CD34+
1996, Lange A, Jędrzejczak W, Wrocław + AM Warszawa	transplantacja szpiku i komórek z krwi pępowinowej
1997	Krajowa Rada Transplantacyjna, akredytacje ośrodków, licencje dla lekarzy
19.02.1997, Hołowiecki J i wsp., Katowice [52]	pierwsza transplantacja międzynarodowa od niespokrewnionego dawcy; udana
1999, Hansz J, Poznań	ABMT w chorobach autoimmunologicznych i <i>minitransplantacje</i>
1999	akredytacja ośrodka katowickiego w NMDP i przeszczepy w kooperacji z USA
14.12.1999, Katowice	przeszczep od polskiego dawcy niespokrewnionego

Tab. 7. Porównanie aktywności polskich ośrodków ze wskaźnikami wynikającymi z analiz EBMT

BMT Units	No of HEPA Rooms	A B M T	B M T	U R D	No of transplantations in Poland								ACRED. /REGI- STRY
					1996	1997	1998	1999	1996	1997	1998	1999	
Katowice	19	+	+	A	64	14/50	74	20/52/2	104	23/79/2	130	24/98/8	NMDP EBMT IBMTR
Poznań	6	+	+	A	30	10/20	43	23/20	44	21/23	56	28/28	EBMT
Poznań Pd	3		+	-	10	10/0	11	11/0	14	14/0	14	14/0	RBMT
Wrocław	6	+	+	A	38	17/21	44	17/27	40	20/18/2	40	17/14/9	EBMT
Wrocław Pd	6	+	+	-	20	6/14	23	5/18	31	2	36	17/19	EBMT
Gdańsk	6	+	+	-	21	9/12	36	15/21	44	10/21	46	16/30	EBMT
Warsaw M.H.	1	+	+	-	4	2/2	6	4/2	4	16/20	10	4/6	IBMTR EMBT
Cracow	11	+	+						26	0/26	36	6/30	EBMT
Lublin	3	+							13	0/13	20	0/20	
Lublin Ped.	4										20	1/19	
Warsaw Onc.	5	+							21	1/20	26	1/25	EBMT
Warsaw I.H.	4										10	0/10	
Warsaw M.H.2	5										14	0/14	
Warsaw A.M.	4										10	1/9	
Total	83	8	8	3	187		234		333		468		
allo/auto/URD					68/119/0		95/140/2		108/221/4		131/319/18		

transplantacje i allotransplantacje od dawców rodzinnych;

7. **Oddział Onkologii CSK WAM – Warszawa** (kierownik prof. C. Szczylik) wykonuje autotransplantacje.

PORÓWNANIE AKTYWNOŚCI POLSKICH OŚRODKÓW ZE WSKAŹNIKAMI WYNIKAJĄCYMI Z ANALIZ EBMT

Liczba zespołów transplantujących komórki krwiotwórcze w przeliczeniu na 10 mln mieszkańców była w 1995 r. 2,8 razy niższa niż mediana wskaźników dla ośrodków EBMT. Obecnie w Polsce liczba zespołów na 10 mln wynosi 3,7 i jest tylko 1,7 niższa niż w najbardziej rozwiniętych krajach (tab. 8.).

Liczba różnych odmian HCT wykazuje w Polsce systematyczny wzrost, który w ostatnich 3 latach jest szczególnie wyraźny, przynosząc corocznie wzrost liczby zabiegów o 25–50 proc. W 1995 r. liczba 37 zabiegów w przeliczeniu na 10 ml mieszkańców była ponad 5-krotnie niższa niż ówczesna mediana dla dobrze rozwiniętych krajów raportujących do EBMT. W tym czasie bardziej nasilony był deficyt autotransplantacji – ponad 6 razy mniej zabiegów niż allotransplantacji – 4,3 razy mniej zabiegów. W 1999 r. liczba transplantacji komórek krwiotwórczych w Polsce była tylko 1,8–2 razy niższa od wskaźnika krajów rozwiniętych z EBMT. W 2000 r. planowa-

ny jest wzrost wszystkich transplantacji o 30 proc., przy czym najwyraźniej ma wzrosnąć liczba alloprzeszczepów od rodzeństwa – o ok. 46 proc. i przeszczepów od dawców niespokrewnionych (2-krotnie).

W 1999 r. tylko 1 ośrodek wykonywał przez 2 kolejne lata ponad 100 transplantacji (ośrodek katowicki, w którym łączna liczba zabiegów przekroczyła 500), 1 ośrodek więcej niż 50 zabiegów i 2 więcej niż 40. Te dane wskazują na potrzebę zwiększenia liczby zabiegów w większości istniejących ośrodków, a dopiero potem tworzenie kolejnych, co potwierdza też porównanie ze wskaźnikami

EBMT, demonstrujące mniejszą liczbę zabiegów w ośrodkach polskich (34 rocznie) niż odpowiedni wskaźnik dla EBMT wynoszący 42 zabiegi rocznie.

W ostatnim 10-leciu wzrost liczby autotransplantacji był znacznie wyraźniejszy niż allotransplantacji, przy czym te ostatnie wykonywane są coraz częściej przy użyciu komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej. Trend ten spowodowany był przede wszystkim częstym stosowaniem APBSCT w nowotworach litych i chłoniakach. W Polsce był on mniej wyraźny ze względu na sceptyczny stosunek większości lecznic onkologicznych do megaterapii mieloablacyjnej z transplantacją.

Tab. 8. Liczba zespołów i zabiegów transplantacji w Polsce przeliczona na 10 mln mieszkańców w porównaniu z EBMT

	BMT PROCEDURES				
	Zespoły	Łącznie	ALLO od rodzeństwa	ABMT/CT	Allo BMT od niespokrewn.
POLSKA	3,7	128	36	87	3,9
EBMT* med.	6,3	243	67	176	
zakres	0–33	0–967	0–239	0–930	0–60
potrzebny wzrost.	1,7	1,89 x	1,85 x	2 x	
liczba docelowa 38 mln/rok		924	255	669	~50
*mediana dla 31 krajów, EBMT 1997/8					

Tab. 9. Wskazania do transplantacji komórek krwiotwórczych i wyniki na podstawie raportów międzynarodowych rejestrów

DGN	ALLOTRANSPLANTACJA				AUTOTRANSPLANTACJA	
I. nowotwory wrażliwe na chemio-radioterapię	od zgodnego w HLA rodzeństwa	DFS 3–5 lat	od dawców niespokrewn. lub część. zgodn.	DFS* 3–5 lat	DFS 3–5 lat	
1) białaczka szpikowa przewlekła – CML	+++ jedyna metoda dająca udokumentowane wyleczenie	CR1=60 proc. CR>1=37 proc. NR=17 proc.	+++ uzasadniony głównie <35 lat	>40 proc.	+? ABCT w kontrolowanych badaniach	?
2) białaczki ostre szpikowe (dyskusyjne M3, M4eo, M2 ?)	++ ok. 60 proc. długoletnich wyleczeń	CR1=60 proc. CR>1=35 proc. NR=26 proc.	++ w kolejnych remisjach i u młodych	CR1=57 proc. CR>1=25 proc.	++ CR1 gdy brak dawcy rodzinnego i w wieku >50 lat	CR1=50 proc. CR>1=38 proc. NR=12 proc.
3) niektóre postacie MDS	++ <50 lat		+ u pacjentów <35 lat		kontrolowane badania kliniczne	
4) białaczki ostre limfoblastyczne	++ CR1 – w Ph+, wysokie ryzyko, dorośli, CR>1 – stand. ryz.	CR1:54 proc. CR>1:40 proc. NR:20 proc.	głównie w Ph+ i w CR>1	CR1=40 proc. CR>1=40 proc.	++	CR1=45 proc. CR>1=25 proc. NR=17 proc.
Rozpoznanie	Allogeniczny BMT			Autologiczny – ABMT/ABCT		
	HLA zgodne rodzeństwo	Dawca alternat.				
1) NHL: • pośredni stopień złośliwości i immunoblastyczne, • niski stopień złośliwości	wskazania indywidualne			+++ ABCT – <65 lat	CR1=68 proc. CR>1=60 proc. NR=40 proc. CR1=83 proc. CR>1=65 proc. NR=50 proc.	
2) ziarnica złośliwa	wskazania indywidualne			++ ABMT/ABCT w opornych i nawrotowych	CR1=85 proc. CR>1=75 proc. NR=<50 proc.	
3) szpiczak mnogi	wskazania u młodych	Do 40 proc. wyleczeń	indywidualne	• konsolid I i III st. • nawrotowe	30–40 proc.	
4) nowotwory łitte: • niektóre postacie raka piersi, • neuroblastoma, raka jądra i jajnika	wyjątkowe wskazania indywidualne			chemiowrażliwe, 10 węzłów pach.+ i postać zapalna	ok. 40 proc.	
II. dysfunkcje szpiku: • ciężka anemia aplastyczna:	+++	>70 proc.	++	>40 proc.	kontrolowane badania	
III. choroby wrodzone: • talasemia, defekty immunologiczne i metaboliczne	+++	>75 proc.	++	ok. 50 proc.		

* DFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (podano wartości średnie na podstawie danych rejestru IBMTR za okres 1989–1996)

Wskazania do leczenia HCT są określane w oparciu o analizy EBMT, IBMTR i randomizowane badania. W Polsce nie różnią się one od wskazań w innych krajach rozwiniętych, z wyjątkiem rzadszego stosowania w guzach łitych. Jest to też pośrednia przyczyna względnie wysokiego odsetka przypadającego na autotransplantacje w ziarnicy złośliwej, chociaż może to również

świadczą o większej częstości występowania nawrotów w ziarnicy.

Wyniki uzyskiwane po transplantacji komórek krwiotwórczych mogą być ocenione w oparciu o dane z dużych rejestrów międzynarodowych EBMT, IBMTR i ABMT oraz w oparciu o prospektywne badania grup roboczych. Dane z rejestrów oparte

są na bardzo dużych populacjach i pochodzą z ośrodków o różnym doświadczeniu, stanowią więc cenną informację o praktycznej efektywności transplantacji. W tab. 9. zestawiono wskazania do poszczególnych typów transplantacji i wyniki oparte na danych z rejestrów IBMTR i EBMT. Wyniki uzyskiwane w Polsce są podobne do otrzymywanych za granicą, co potwierdza-

ją analizy międzyośrodkowe [55] oraz analizy bieżące z ośrodka katowickiego dotyczące ostrych białaczek limfoblastycznych [56, 57], mieloblastycznych [58], chłoniaków i szpiczaka mnogiego [51, 59].

Duże zainteresowanie budzą ostatnio nowe formy leczenia alloprzeszczepem, które wykorzystują komórkowe mechanizmy przeciwnowotworowe określane jako reakcja przeszczep przeciw nowotworowi/białaczce (akronimy: GVT, GVL). Są to (tab. 9.):

▶ **miniprzyszczep**, czyli immunoterapia przy pomocy chimeryzmu mieszanego [14, 40]. Polega on na wykonaniu alloprzeszczepu po podaniu biorcy osłabionego kondycjonowania (zredukowane dawki cytostatyków lub RTG) i bardzo silnego leczenia immunosupresyjnego (fludarabina, 2CDA). Hematopoeza biorcy jest wtedy tylko częściowo usunięta i w rezultacie występuje mieszany chimeryzm. W tych warunkach limfocyty cytotoksyczne dawcy na zasadzie reakcji przeszczep przeciw nowotworowi usuwają ewentualną resztkową chorobę nowotworową. Z czasem następuje też wyeliminowanie hematopoezy biorcy. **Miniprzyszczepy** zaczynają mieć zastosowanie jako mniej toksyczna alternatywa **normalnego** alloprzeszczepu. Mogą być zastosowane u chorych w starszym wieku i w przypadku słabszego stanu biologicznego;

▶ **leczenie limfocytami dawcy** [41] (*donor lymphocyte infusion* – DLI); metoda ta polega na podawaniu kontrolowanych ilości limfocytów dawcy, które mają działanie leczące na zasadzie **przeszczep przeciw nowotworowi** (GVL). Stosuje się je u pacjentów po alloprzeszczepach, w razie pojawienia się wczesnych cech nawrotu. Typowym przykładem jest podanie DLI, gdy w przewlekłej białaczce szpikowej pojawia się populacja Ph lub bcr/abl dodatnia.

AKTUALNE PROBLEMY I PLANY ROZWOJU

W oparciu o wskaźniki wynikające z raportów EBMT można przyjąć, że docelowa liczba zabiegów transplantacji komórek krwiotwórczych w Polsce wynosi ok. 900. W 2000 r. planowane jest pokrycie kosztów umów na wykonanie ponad 600 zabiegów, co mimo dużego postępu oznacza potrzebę dalszego wzrostu.

Wobec niskiej przeciętnej liczby zabiegów w poszczególnych jednostkach, szybki i ekonomiczny efekt można uzyskać, zwiększając w istniejących 14 oddziałach transplantacji liczbę zabiegów. Ważne jest też podnoszenie wiedzy o transplantacji w celu szybszej i właściwej kwalifikacji do zabiegów. Do niedawna transplantacja była uważana za ostateczność i chorych z reguły kierowano zbyt późno, co ujemnie wpływa na wyniki leczenia. Istotnym problemem jest również duża częstość zakażeń polskiej populacji wirusami CMV i zapalenia wątroby, co zwiększa odsetek powikłań.

Aktualnie występuje szczególnie duże zapotrzebowanie na transplantacje od dawców niespokrewnionych i inne formy transplantacji od dawców alternatywnych. Te zabiegi wymagają szybkiego podnoszenia poziomu

i wyposażenia istniejących oddziałów. Równocześnie rośnie potrzeba wspierania systemu poszukiwania dawców, rozwijania krajowej sieci rejestrów dobrowolnych dawców szpiku oraz systemu bankowania komórek krwiotwórczych z krwi pępowinowej.

Rosnąca liczba pacjentów po trudniejszych formach allotransplantacji stwarza potrzebę zapewnienia pacjentom stałej fachowej opieki i rehabilitacji w ciągu kilku miesięcy po zabiegu. Związane z tym inicjatywę podejmują fundacje i stowarzyszenia pacjentów do transplantacji. Konieczne jest jednak podjęcie tego problemu przez odpowiedzialne ośrodki służby zdrowia. Niezbędne jest też stworzenie na terenie kraju sieci zapewniającej wielospecjalistyczną pomoc w razie powikłań spowodowanych immunosupresją.

PIŚMIENICTWO

- Jacobson LO, Marks EK, Robson MJ, et al. *Effect of spleen protection on mortality following x-irradiation*. J Lab Clin Med. 1949; 34, 1538-43.
- Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, et al. *Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections*. J Natl Cancer Inst 1951; 12, 197-201.
- Barnes DWH, Loutit JF. *What is the recovery factor in spleen?* Nucleonics 1954; 12, 68-71 (letter).
- Main JM, Prehn RT. *Successful skin homografts after the administration of high dosage X radiation and homologous bone marrow*. J Natl Cancer Inst 1955; 15, 1023-29.
- Ford CE, Hamerton JL, Barnes DWH, et al. *Cytological identification of radiation-chimareas*. Nature 1956; 177, 452-54.
- Uphoff DE. *Genetic factors influencing irradiation protection by bone marrow. I. The F1 hybrid effect*. J Natl Cancer 1957; 19, 123-25.
- Uphoff DE. *Alteration of homograft reaction by Amethopterin in lethally irradiated mice treated with homologous marrow*. Proc Soc Exp Biol Med 1958; 99, 651-53.
- Lochte HL Jr, Levy AS, Guenther DM, et al. *Prevention of delayed foreign marrow reaction in lethally irradiated mice by early administration of methotrexate*. Nature 1962; 196, 1110-11.
- Barnes DWH, Corp MJ, Loutit JF, et al. *Treatment of murine leukaemia with x-rays and homologous bone marrow. Preliminary communication*. Br Med J 1956; 2, 626-27.
- Epstein RB, Storb R, Ragde H, et al. *Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs*. Transplantation 1968; 6, 45-58.
- Mannick JA, Lochte HL Jr, Ashley CA, et al. *Autografts of bone marrow in dogs after lethal total-body radiation*. Blood 1960; 15, 255-66.
- Storb R, Epstein RB, Rudolph RH, et al. *Allogeneic canine bone marrow transplantation following cyclophosphamide*. Transplantation 1969; 7, 378-86.
- Storb R, Epstein RB, Rudolph RH, et al. *The effect of prior transfusion on marrow grafts between histocompatible canine siblings*. J Immunol 1970; 105, 627-33.
- Storb R, Yu C, Wagner JL, et al. *Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation*. Blood 1997; 89, 3048-54.
- Thomas ED, Collins JA, Herman EC Jr, et al. *Marrow transplants in lethally irradiated dogs given methotrexate*. Blood 1962; 19, 217-28.
- Miescher PA, Fauconnet M. *Mise en evidence de differents groupes leucocytaires chez l-homme*. Schweiz Med Wochenschr 1954; 84, 597-99.

- Dausset J. *Iso-leuco-anticorps*. Acta Haematol 1958; 20, 156-66.
- Mickelson E, Petersdorf EW. *Histocompatibility*. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ (ed.). *Hematopoietic cell transplantation*, (ed. 2). Boston, MA, Blackwell Science 1999; 28-37.
- Thomas ED, Lochte HL Jr, Cannon JH, et al. *Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man*. J Clin Invest 1959; 38, 1709-16.
- Kurnick NB, Montano A, Gerdes JC, et al. *Preliminary observations on the treatment of postirradiation hematopoietic depression in man by the infusion of stored autogenous bone marrow*. Ann Intern Med 1958; 49, 973-86.
- Santos GW, Owens AH Jr. *A comparison of the effects of selected cytotoxic agents on allogeneic skin graft survival in rats*. Bulletin Hopkins Hospital 1965; 116, 327-40.
- Mathe G, Amiel JL, Schwarzenberg L, et al. *Adoptive immunotherapy of acute leukemia: Experimental and clinical results*. Cancer Res 1965; 25, 1525-31.
- Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, et al. *Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency*. Lancet 1968; 2, 1366-69.
- Bach FH, Albertini RJ, Joo P, et al. *Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome*. Lancet 1968; 2, 1364-66.
- DeKoning J, van Bekkum DW, Dicke KA, et al. *Transplantation of bone-marrow cells and fetal thymus in an infant with lymphopenic immunological deficiency*. Lancet 1969; 1223-27.
- Buckner CD, Epstein RB, Rudolph RH, et al. *Allogeneic marrow engraftment following whole body irradiation in a patient with leukemia*. Blood 1970; 35, 741-50.
- Thomas ED, Buckner CD, Storb R, et al. *Aplastic anaemia treated by marrow transplantation*. Lancet 1972; 1, 284-289.
- Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. *One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation*. Blood 1977; 49, 511-33.
- Bortin MM, Bach FH, van Bekkum DW, et al. *25th anniversary of the first successful allogeneic bone marrow transplants*. Bone Marrow Transplant 1994; 14, 211-12.
- Kessinger A, Armitage JO, Landmark JD, Smith DM, Weisenburger D. *Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy*. Blood 1988; 71, 723-27.
- Berenson R, Bensinger W, Kalamasz D. *Positive selection of viable cell populations using avidin-biotin immunoadsorption*. J Immunol Methods 1986; 91, 11-19.
- Gianni AM, Siena S, Bregni M, et al. *Granulocyte-macrophage colony-stimulation factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation*. Lancet 1989; 2, 580-85.
- Juttner CA, To LB, Haylock DN, et al. *Approaches to blood stem cell mobilisation. Initial Australian clinical results*. Bone Marrow Transplant 1990; 5, suppl. 1, 22-4.
- Haylock DN, To LB, Dowse CA, Juttner CA, Simmons PJ. *Ex vivo expansion and maturation of peripheral blood CD34+ cells into the myeloid lineage*. Blood 1992; 80, 1405-12.
- Brenner MK. *The contribution of marker gene studies to hemopoietic stem cell therapies*. Stem Cells 1995; 13, 453-61.
- Gluckman E, Broxmeyer HE, 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, 1174-78.
- Bortin MM, Truitt RL, Rimm AA, et al. *Graft-versus-leukaemia reactivity induced by alloimmunisation without augmentation of graft-versus-host-reactivity*. Nature 1979; 281, 490-91.

38. Reisner Y, Kapoor N, Kirkpatrick D, et al. *Transplantation for acute leukaemia with HLA-A and B nonidentical parental marrow cells fractionated with soybean agglutinin and sheep red blood cells*. *Lancet* 1981; 2, 327-31.
39. HJ, Storb R, Weiden PL, et al. *Cyclosporin A and methotrexate in canine marrow transplantation: Engraftment, graft-versus-host disease, and induction of tolerance*. *Transplantation* 1982; 34, 30-35.
40. Slavin S, Naparstek E, Nagler A, et al. *Allogeneic cell therapy with donor peripheral blood cells and recombinant human interleukin-2 to treat leukemia relapse after allogeneic bone marrow transplantation*. *Blood* 1996; 87, 2195-2204.
41. Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm CH, et al. *Donor leukocyte transfusion for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients*. *Blood* 1990; 76, 2462-65.
42. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. *Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy. Harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy*. *Blood* 1997; 89, 4531-36.
43. Raszek J, Groer F. *Experimentaal BMT in dogs*. *Przeegl Lek* 1948; 4, 105.
44. Raszek J, Groer F. *Technique and indications of the therapeutic intramedullar transfusion of the bone marrow in children*. *Ann Pediatr Basel* 1949; 173, 90-102.
45. Migdalska-Romaniuk Z. *Intra-cavitary BMT in Mrb. Werlhofii in single case*. *PAMW* 1955; 24, 157.
46. Migdalska-Romaniuk Z. *Clinical attempts*. *Monography-Habilitation* 1960.
47. Radwańska U, Rafinski T. *Attempts in single children with AL*. *Annual Meeting of Polish Soc of Haematology*, Abstr. 1962; 17.
48. Aleksandrowicz J, Blicharski J. *Syngeneic i.v. bone marrow infusion in CML without conditioning*. *Extr Du Sang* 1960; 31, 49-56.
49. Jedrzejczak WW, Szczylik C, Pojda Z, Siekierzynski M, Klos M, Tatajczak MZ, Pejcz J, Jaskulski D, Gornas P. *Success of BMT in congenital Diamond Blackfan anaemia*. *Eur J Haematol* 1987; 38, 404-206.
50. Jedrzejczak WW. *History of bone marrow transplantation in Poland*. *Annals of Transplantation*. 1996; 1, 15-17.
51. Holowiecki J, Wojnar J, Markiewicz M, Waclawik A, Jagoda K, Kaminska H, Kachel L, Wojciechowska M, Kata D. *Autologous peripheral blood stem and progenitor cells transplantation as a valid treatment approach in recurrent, refractory lymphoma*. *Archiv Immunologiae et Ther Experim* 1995; 43, 191-94.
52. Holowiecki J, Wojnar J, Krawczyk M, et al. *Bone marrow transplants from unrelated donors in leukemias – first successful transplantations confirming the need of development of this method in Poland*. *Acta Haematol Pol* 1998; 29, 4, 527-37.
53. Gratwohl A, Baldomero H. *Blood and Marrow Transplantation Activity in Europe 1998*. *Bone Marrow Transplant* – In press.
54. Rowlings PA. *1996 Summary Slides Show Current Use and Outcome of Blood and Marrow Transplantation*. *ABMTR Newsletter* 1996; 3, 6-12.
55. Labar B, Masszi T, Morabito F, Mistrik M, Holowiecki J, Bogdanic V, Nemet D, Mrcic M, Krieger O, Lutz D. *Allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia – IGCI experience*. *Bone Marrow Transplant*. 1996; 17, 1009-12.
56. Holowiecki J, Wojnar J, Krawczyk M. *Autologous bone marrow transplantation in adult lymphoblastic leukemia – single center experience*. 23rd Ann Meet of the EBMT, France, 23-27.03.1997. *Bone Marrow Transplan* 1997; 19, Suppl. 1, 103.
57. Holowiecki J, Wojnar J, Krawczyk M, Latacz P, Kruzel T. *Autologous bone marrow transplantation in adult lymphoblastic leukemia – single centre experience*. *Acute Leukemias VII*, 1997. (in press).
58. Holowiecki J, Wojnar J, Krawczyk-Kulis M, Latacz P, Kruzel T, Kopera M, Wojciechowska M, Markiewicz M. *Efficacy of bone marrow transplantation in AML single center experience*. III Kongres Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Zakopane-Koscielisko, 22-25.03.1997, 124.
59. Holowiecki J, Wojnar J, Wojciechowska M, Latacz P, Krawczyk M, Jagoda K, Kopera M, Markiewicz M, Kata D, Kachel L, Kruzel T. *Influence of the effectiveness of peripheral blood progenitor cell collection on engraftment i APBPCT*. III Kongres PTT. Zakopane 22-25.03.1997, P 55.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. **Jerzy Holowiecki**
 Katedra i Klinika Hematologii
 i Transplantacji Szpiku
 Śląska Akademia Medyczna
 ul. Reymonta 8, 40-029 Katowice
 tel. (032) 256 28 58, fax 0048 32 255 49 85,
 tel. kom. 602 552 931
 e-mail: holow@mail.slam.katowice.pl
 klinhem@infomed.slam.katowice.pl