

Transplantacja komórek krwiotwórczych ze szpiku lub krwi rozwinęła się w ostatnich 50 latach, uzyskując wiodącą rolę w postępach terapii chorób hematologicznych i onkologicznych. W ostatnich latach wprowadzono szereg nowych odmian transplantacji, a liczba wykonywanych zabiegów w krajach wysoko rozwiniętych przekracza 300/10 mln mieszkańców/rok. Do rozwoju autotransplantacji przyczyniły się techniki pobierania komórek krwiotwórczych z krwi oraz nowe metody ich oczyszczania i przechowywania. Zastosowanie allotransplantacji wzrasta dzięki rejstronom dawców niespokrewnionych i przeszczepom ze zredukowanym kondycjonowaniem. Głównymi wskazaniami do transplantacji szpiku są: 1) nowotwory cechujące się dawkozależną wrażliwością na chemio/radioterapie: białaczka przewlekła szpikowa, białaczka ostra szpikowa, niektóre postaci MDS, białaczka ostra limfoblastyczna, chłoniaki złośliwe nieziarnicze, ziarnica złośliwa, szpiczak mnogi i niektóre nowotwory lite; 2) aplazje szpiku; 3) choroby wrodzone: talasemia, defekty immunologiczne i metaboliczne. Wyniki transplantacji szpiku poprawiają się dzięki doskonaleniu metod i zmniejszeniu częstości powikłań. Postępy biologii molekularnej i immunologii są podstawą konkurencyjnych metod leczenia, mogą być też jednak wykorzystane do doskonalenia transplantacji, gwarantując dalszy rozwój tej metody.

Słowa kluczowe: transplantacja szpiku, transplantacja komórek krwiotwórczych.

Współczesne wskazania do transplantacji szpiku

Bone marrow transplantation – current indications

Jerzy Hołowiecki

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

WSTĘP

W ostatnich latach rejestr międzynarodowy IBMTR notuje ponad 50 tys. różnego rodzaju przeszczepień szpiku rocznie [1]. Podstawą niewątpliwego sukcesu tej metody jest jej skuteczność w sytuacjach, gdy zawodzą wszystkie inne sposoby leczenia. Dokładniejsza analiza wskazuje na co najmniej 3 różne mechanizmy, warunkujące efektywność transplantacji szpiku. Pierwszym jest możliwość bezpiecznego przeprowadzenia chemio/radioterapii wysokodawkowej o sile nieodwracalnie niszczącej szpik. Pozwala to wyleczyć nowotwory charakteryzujące się wrażliwością na leczenie w zależności od dawki. Drugim atutem jest wykorzystanie immunologicznego oddziaływania przeszczepu przeciw nowotworowi. Ten mechanizm dotyczy alloprzeszczepów, a szczególnie ciekawe są stosowane od niedawna odmiany z niepełną mieloablacją. Trzecia grupa przyczyn sukcesu transplantacji szpiku to możliwość tworzenia różnych form rozwojowych tej metody oraz kojarzenia ich z najnowszymi zdobyczami nauki. Dotyczy to różnych sposobów pozyskiwania komórek krwiotwórczych, ich oczyszczania, prób namnażania *in vitro* oraz kojarzenia przeszczepiania z nowymi koncepcjami leczenia, takimi jak np. genoterapia.

Potocznie, również w nazwach międzynarodowych towarzystw i rejstrów, używane jest określenie *transplantacja szpiku* (angielski akronim BMT). Ściśle rzecz biorąc – określeniem lepiej oddającym istotę sprawy jest *przeszczepianie komórek krwiotwórczych* (angielski akronim HCT – *haematopoietic cell transplantation*), które można pozyskać nie tylko ze szpiku, ale i z krwi [2–4]. Termin HCT ma więc szerszy zakres i obejmuje oba sposoby transplantacji:

- 1) klasyczny przeszczep szpiku pobranego operacyjnie – BMT,
- 2) przeszczepienie komórek z krwi obwodowej PBSCT (akronim od *peripheral blood stem cell transplantation*).

Przedmiotem tego artykułu jest przedstawienie współczesnych wskazań do transplantacji szpiku i próba odpowiedzi na pytanie, czy metoda ta pozostanie w fazie dynamicz-

nego rozwoju pomimo wprowadzania konkurencyjnych sposobów terapii opartych na postępach biologii molekularnej i immunologii.

ROZWÓJ TRANSPLANTACJI SZPIKU I WSKAZAŃ DO LECZENIA TĄ METODĄ

Kliniczne zastosowanie transplantacji szpiku poprzedzone było ważnymi badaniami eksperymentalnymi nad ochronną rolą komórek krwiotwórczych po śmiertelnym napromienieniu zwierząt, przeprowadzonymi ponad 50 lat temu, badaniami nad układem HLA oraz badaniami nad techniką samego przeszczepiania [przeł. 3, 5]. Początkowo próbowano wykonywać przeszczepianie komórek do jam szpikowych. Wśród pionierów byli Polacy – Groer i Raszek, którzy prowadzili badania na uniwersytecie we Lwowie w roku 1938, publikując je jednak dopiero po zakończeniu wojny [6]. Ostatecznie skuteczne okazało się przeszczepianie oparte na podawaniu komórek dożylnie, co stało się podstawą aplikacji klinicznej. Najważniejsze fakty zestawiono w tab. 1. [7–16].

W Polsce pierwsze transplantacje szpiku z użyciem współcześnie akceptowanych zasad wykonano w 1983 i 1984 r. [17, 18]. Rozwój transplantacji szpiku w Polsce opierał się długo głównie na entuzjazmie lekarzy. W 1992 r. Ministerstwo Zdrowia rozpoczęło finansowanie programu transplantacji. W chwili obecnej istnieje w Polsce 14 ośrodków wykonujących transplantacje szpiku, a 2 kolejne są w fazie organizacji. Mimo postępu wskaźnik liczby transplantacji w przeliczeniu na liczbę mieszkańców równy 165/10 mln (w tym autologiczne 109, allogeniczne 56) jest prawie 2-krotnie niższy niż wartość mediany dla krajów wysoko rozwiniętych, raportujących do EBMT, gdzie wynosi 325/10 mln (221 autologicznych, 104 allogeniczne). Aktualnie ważne jest rozwijanie krajowego systemu pozyskiwania dawców niespokrewnionych, doskonalenia pracowni badających antygeny HLA i poprawa finansowania zabiegów oraz poszukiwania dawców [5].

PODSTAWY FIZJOLOGICZNE TRANSPLANTACJI SZPIKU

Istotą zabiegu jest przeszczepienie komó-

Bone marrow transplantation developed in last fifty years is playing a major role in hematology and oncology. In recent years number of novel forms of transplantation has been introduced, and a number of bone marrow transplantations in developed countries has exceeded 300 per 10 millions citizens annually. New techniques of haemopoetic stem cells isolation and purification from blood as well as new methods for their preservation and storage have had a great impact on autologous transplantation. Applications of allogeneic transplantation are even more increasing due to unrelated bone marrow donor registry and transplantations with reduced conditioning. Current major indications for bone marrow transplant include: 1) tumors with dose-dependent sensitivity to chemo/radiotherapy such as chronic myelogenous leukemia, acute myelogenous leukemia, some forms of MDS, acute lymphoblastic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, and some solid tumors, 2) aplastic anemia, 3) inherited disorders: thalasemias, immune and metabolic defects. Therapeutic success of bone marrow transplantation is still increasing due to continuous improvements in methodology and reduction of incidence of adverse events. Although advances in molecular biology and immunology might lead to new alternative treatment modalities, however they can also be used to improve bone marrow transplantation ensuring its further development.

Key words: bone marrow transplantation, haemopoetic cell transplantation.

Tab. 1. Ważniejsze doniesienia o pierwszych transplantacjach szpiku u ludzi

1958 Kurnick NB [7]	Autotransplantacje po napromienianiu
1959 Thomas ED, et al. [8]	Kondycjonowanie napromienianiem całego ciała – TBI
1965 Santos GW i Ovens AH [9]	Kondycjonowanie busulfanem i cyklofosfamidem
1965 Mathe G, et al; [10]	Pierwsza allotransplantacja; śmiertelny GVH
1968 Gatti RA, et al. [11]	Allotransplantacja we wrodzonym niedoborze immunologicznym, udana
1968 Bach FH, et al. [12]	Allotransplantacja w zesp. Wioskott Aldricha, udana
1969 Buckner C, et al. [13]	Allotransplantacja w białaczce
1972 Thomas ED, et al. [14]	Allotransplantacja w anemii aplastycznej – SAA
1977 Thomas ED, et al. [15]	Analiza 100 BMT wykonanych w Seattle
1994 Bortin, et al. [16]	Potwierdzenie efektu w wyżej opisanych przypadkach po 25 latach

rek krwiotwórczych w ilości zapewniającej trwałe odtworzenie się hematopoezy [2, 3, 4]. Przy przeszczepianiu materiału pobranego ze szpiku, za wartość progową przyjmuje się $>1 \times 10^6$ komórek CD34+/kg wagi ciała biorcy, lub w uproszczeniu $>1-2 \times 10^6$ komórek jądrzastych/kg. Przy przeszczepach z niemieloablacyjnym kondycjonowaniem (tzw. mini-przeszczepy) liczby te winny być ok. 2-krotnie wyższe. Wśród komórek krwiotwórczych CD34+, można wyróżnić: prawdziwe komórki macierzyste zdolne do odtworzenia trwałej hematopoezy (tzw. LTCIC) oraz bardziej zróżnicowane progenitory poszczególnych linii krwiotwórczych, które zapewniają szybką, ale tylko przejściową hematopoezę, ułatwiającą przeżycie wczesnego okresu po transplantacji. W materiale pobranym z krwi obwodowej odsetek progenitorów jest wyższy niż w szpiku, ale mniej jest komórek macierzystych. Dlatego po przeszczepieniu takiego materiału występuje już po tygodniu pierwsza przejściowa faza rekonstrukcji. Dla uzyskania trwałego krwiotworzenia trzeba jednak przeszczepić w sumie większą liczbę komórek CD34+ niż ze szpiku; optymalna liczba $>2,5 \times 10^6$ /kg [3, 19, 20]. Istotne znaczenie ma też liczba limfocytów w przeszczepionym materiale. Za minimalną wartość konieczną dla zapewnienia wszczepu przyjmuje się $0,3 \times 10^6$ limfocytów/kg masy ciała biorcy [21]. Wysoka liczba limfocytów może natomiast sprzyjać silniejszej reakcji GvH.

□ RÓDŁA KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

Podstawowym źródłem był szpik, w którym komórki macierzyste stanowią ok. 0,1 proc. wszystkich komórek. Pobranie szpiku wykonuje się w znieczuleniu ogólnym, nakłuwając wielokrotnie trepanem kość biodrową, rzadziej inne kości, tak aby uzyskać $1-8 \times 10^6$ komórek jądrzastych/kg masy ciała biorcy. Powikłania zabiegu są bardzo rzadkie, związane ze znieczuleniem, wyjątkowo infekcyjne lub wynikiem z wadliwej techniki zabiegu. Sam fakt pobrania szpiku nie szkodzi dawcy, ponieważ szpik regeneruje się. W pobranym materiale ocenia się liczbę komórek CD34+.

Dalsze postępowanie z pobranym szpikiem zależy od sytuacji:

- ▶ przy zgodności grup krwi pobrana treść może być przetoczona bezpośrednio biorcy;
- ▶ w razie niezgodności grup krwi usuwa się erytrocyty i przeszczepia same komórki jądrzaste, natomiast w przypadku zwiększonego ryzyka GVHD z przeszczepianego materiału usuwa się część komórek T (tzw. T-deplecja). Innym rozwiązaniem jest wyosobnienie z materiału samych komórek CD34+ (tzw. selekcja pozytywna);
- ▶ w przypadku autotransplantacji szpik musi być przechowany przez okres kondycjonowania; wymaga to wyosobnienia komórek jądrzastych i krioprezerwacji;
- ▶ w celu usunięcia resztkowych komórek nowotworowych przed autotransplantacją, szpik poddawany może być różnym procesom oczyszczania [2, 3, 4].
- ▶ W ostatnich latach źródłem komórek krwiotwórczych jest coraz częściej krew. Normalnie zawiera ich ok. 100-krotnie mniej niż szpik, jednak liczbę tę można wielokrotnie podwyższyć, podając cytokiny (G-CSF, GM-CSF i inne), które uruchamiają komórki hematopoetyczne ze szpiku do krwi. Jeszcze lepszą mobilizację uzyskuje się podając cytostatyki i następnie cytokiny. Po mobilizacji przeprowadza się zwykle w czasie 3 kolejnych dni leukaferezy, wyizolowując w trakcie każdej z nich komórki jądrzaste z 10–12 litrów krwi [3, 4, 19].
- ▶ Alternatywnym źródłem może być krew pępowinowa, uzyskiwana przy porodach. Zaletą tego sposobu jest duża zdolność repopulacyjna i mniejsza skłonność do rozwijania reakcji GVH, wadą zazwyczaj niska liczba komórek [3].
- ▶ Inżynieria szpiku. Zarówno szpik, jak i komórki uzyskane drogą leukaferezy mogą być poddawane różnym zabiegom, takim jak: wyizolowywanie komórek jądrzastych (np. gdy jest niezgodność grup krwi lub gdy szpik trzeba zamrozić), izolowanie komórek CD34+ (tzw. selekcja pozytywna), usuwanie komórek nowotworowych przez inkubację z cytostatykami lub przeciwciałami monoklonalnymi (tzw. selekcja

negatywna), obniżanie zawartości limfocytów T (tzw. T-deplecja), krioprezerwacja oraz utrzymywanie komórek w hodowli w celu ich namnożenia [3] itp.

RODZAJE TRANSPLANTACJI KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH – HCT

Transplantacje komórek krwiotwórczych dzieli się zazwyczaj w zależności od sposobu ich pobrania oraz układu dawca-biorca [2, 3, 19]:

- ▶ transplantacja szpiku pobranego operacyjnie (BMT):
 - allogeniczna (aktualnie standardowe postępowanie)
 - autologiczna (ABMT) – obecnie rzadziej używana, głównie w białaczkach,
- ▶ transplantacja komórek z krwi (PBSCT, BCT):
 - autologiczna, używana aktualnie jako standardowa metoda w guzach litych, chłoniakach, szpiczaku,
 - allogeniczna, która jest w fazie ocen. Do zalet należy szybsza regeneracja, do wad – większa częstość przewlekłej choroby GvH (N. Schmitz – doniesienie ustne 2001).

Biorąc pod uwagę stopień zgodności w zakresie antygenów HLA, wśród transplantacji allogenicznych wyróżnić można:

- ▶ transplantacje od rodzeństwa o pełnej zgodności,
- ▶ o częściowej zgodności,
- ▶ transplantacje haploidentyczne,
- ▶ transplantacje od dawców niespokrewnionych (URD BMT). W transplantacjach od dawców niespokrewnionych wymagana jest pełna zgodność w układzie HLA A, B (badanie biomolekularne o niskiej rozdzielczości lub serologiczne) i w układzie DRB1 zbadanej na poziomie wysokiej rozdzielczości. Z kolei uwzględnia się zgodność w Cw, DO, DP, DRB3, DRB5 [przełg. w 3].

MECHANIZMY PRZECIWNOWOTWOROWEGO DZIAŁANIA PRZESZCZEPU KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

Transplantacje autologiczne umożliwiają podanie biorcy bardzo silnej chemio/chemioterapii (tzw. megaterapii), która przekracza dawkę progową niezbędną do usunięcia nowotworu i wyleczenia, ale uszkadza nieodwracalnie hematopoezę. Bezpieczne przeprowadzenie takiego leczenia wymaga koniecznie autotransplantacji odpowiedniej liczby komórek krwiotwórczych, przechowywanych *in vitro* w czasie megaterapii.

Allotransplantacja poza efektem *megaterapii* daje unikalną szansę wyleczenia nowotworu na drodze *adoptywnej immunoterapii*. W związku z wytworzeniem się chimerizmu, cytotoksyczne komórki dawcy są w stanie zniszczyć też te komórki nowotworu, które przetrwały terapię o sile mieloablacyjnej. Dzieje się to na drodze reakcji przeszczep przeciwko nowotworowi; GVT, GVL [22, 23, 24, 25].

Biorąc pod uwagę siłę leczenia kondycjonującego wyróżnić można:

- ▶ przeszczepy po kondycjonowaniu mieloablacyjnym, tzn. wywołującym całkowite zniszczenie szpiku biorcy. W okresie przeszczepienia występuje duże zagrożenie toksycznością i infekcjami, chorzy muszą więc przebywać w jednostkach przeszczepowych, spełniających wysokie wymagania sterylności i intensywnej opieki. Przy takich przeszczepach szybko rozwija się chimeryzm całkowity typu dawcy;
- ▶ przeszczepy po kondycjonowaniu niemieloablacyjnym (NST), zwane też allotransplantacją ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC) lub potocznie *miniprzyszczepami* [24, 25]. Ten rodzaj leczenia polega na wykonaniu alloprzeszczepu po podaniu biorcy osłabionego kondycjonowaniem (zredukowane dawki cytostatyków lub RTG) i bardzo silnego leczenia immunosupresyjnego (fludarabina, 2CDA). Hematopoeza biorcy jest wtedy tylko częściowo usunięta i w rezultacie po przeszczepieniu występuje mieszanina chimeryzm. W tych warunkach limfocyty cytotoksyczne dawcy na zasadzie reakcji *przeszczep przeciw nowotworowi* usuwają ewentualną resztkową chorobę nowotworową, stopniowo następuje też wyeliminowanie hematopoezy biorcy. Miniprzyszczepy mają zastosowanie jako mniej toksyczna alternatywa normalnego alloprzeszczepu. Mogą być zastosowane u chorych w starszym wieku i w gorszym stanie biologicznym. Wymagają jednak dobrej organizacji służby zdrowia i współpracy z chorym i rodziną.

Szczególną formą postępowania, mającą cechy przeszczepu, jest DLI (*donor lymphocyte infusion*), czyli leczenie przetaczaniem limfocytów dawcy [22]. Metoda ta polega na podawaniu biorcy kontrolowanych ilości limfocytów dawcy, które działają leczniczo na zasadzie *przeszczep przeciw nowotworowi* (GVL). Metodę tę stosuje się 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 WSKAZANIA DO TRANSPLANTACJI KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

Wskazania do transplantacji szpiku ulegają zmianom. Ilustrują to następujące zmiany w częstości zabiegów zgłoszonych do rejestru EBMT w najważniejszych grupach rozpoznanych w okresie od 1983 do 1997 r.: chłoniaki z 25 proc. na 53 proc., białaczki z 33 proc. na 13 proc., nowotwory lite z 42 proc. na 34 proc. Odpowiednie zmiany proporcji allotransplantacji przedstawiały się następująco: w chłoniakach wzrost z 2 proc. do 9 proc., w białaczkach 76 proc. i 79 proc., w anemii aplastycznej spadek z 14 proc. do 5 proc. i wrodzone zespoły 8 proc. i 7 proc. Na podstawie bieżących analiz wyników i przy uwzględnieniu konkurencyjnych sposo-

bów leczenia aktualizowane są zalecenia odnośnie wskazań do transplantacji [1, 25–29].

Ustalając wskazania do transplantacji szpiku trzeba wziąć pod uwagę: rozpoznanie z uwzględnieniem fazy choroby, czasu trwania i poprzedniego leczenia; wiek i stan biologiczny; choroby współistniejące.

Według aktualnych poglądów głównym wskazaniem do transplantacji szpiku są:

- ▶ nowotwory cechujące się wyraźną i dawko-zależną wrażliwością na chemio/radioterapię: białaczka przewlekła szpikowa, białaczka ostra szpikowa, niektóre postaci MDS, białaczka ostra limfoblastyczna, chłoniaki złośliwe niezłazińskie, ziarnica złośliwa, szpiczak mnogi, nowotwory lite: neuroblastoma, rak piersi, niektóre postaci raka jądra i jajnika, czerniak, rak nerki. Niektóre wskazania są już dobrze udokumentowane racjonalnymi badaniami, inne, głównie w odniesieniu do nowotworów litych, są w fazie oceny;
- ▶ nienowotworowe dysfunkcje szpiku, a mianowicie: ciężka anemia aplastyczna, popromienne i toksyczne uszkodzenia szpiku;
- ▶ choroby wrodzone: talasemia, defekty immunologiczne i metaboliczne.

W tab. 2. i 3. przedstawiono wskazania oparte na opracowaniach EBMT [26]. Bardziej szczegółowe ustosunkowanie się wymaga uwzględnienia wyników randomizowanych badań klinicznych.

Skuteczność transplantacji szpiku w chorobach stanowiących najważniejsze wskazania (tab. 4.) przedstawiono poniżej.

- ▶ Przewlekła białaczka szpikowa. W wieku do 40 lat za optymalne leczenie uznawana jest allotransplantacja szpiku [1, 30, 27, 28]. Najlepsze wyniki, z 67-procentowym prawdopodobieństwem wieloletniego przeżycia, uzyskuje się po transplantacjach wykonanych w pierwszym roku od rozpoznania, w pierwszej fazie przewlekłej. W kolejnych fazach przewlekłych prawdopodobieństwo przeżycia wynosi 37 proc., a w fazie zaostrzenia blastycznego <20 proc. Jeżeli chory nie ma dawcy rodzinnego, wskazany jest przeszczep od dawcy niespokrewnionego. Wieloletnie przeżycie uzyskuje się w ostatnich latach u >50 proc. chorych w fazie przewlekłej w pierwszym roku i u 40 proc. przy później wykonanych zabiegach [1, 30]. W ostatnich latach u osób w starszym wieku lub z innymi ograniczeniami wydolności stosowane są alloprzeszczepy z niemieloablacyjnym kondycjonowaniem – NST (tzw. miniprzyszczepy). Leczenie oparte jest wtedy na silnym działaniu mechanizmu immunologicznego GvL w wyniku powstałego mieszanego chimeryzmu [24, 25].

Do niedawna tylko u osób starszych, w złym stanie biologicznym, za właściwe uważać było można ograniczenie się do objawowego leczenia hydroksykarbamidem, który nie wydłużał czasu przeżycia. Dla tej

Tab. 2. Wskazania do przeszczepienia komórek krwiotwórczych u dorosłych, wg zaleceń EBMT – 2000 [26]

Choroba	Stadium	Przeszczep allogeniczny		Autologiczny
		od rodzeństwa	dawca niespokrewniony	
ostre białaczki szpikowe – AML	<ul style="list-style-type: none"> ▶ I całkowita remisja – CR1, ▶ 2/3 całk. rem., początek wznowy, ▶ brak remisji/wznowa 	wskazany – R wskazany – R w ocenie – D	wskaz. – CRP wskaz. – CRP nie wskaz. – NR	wskazany – R wskazany – R nie wskaz. – NR
ostre białaczki limfoblastyczne ALL	<ul style="list-style-type: none"> ▶ grupa wysokiego ryzyka; ▶ I całkowita remisja – CR1, ▶ 2/3 całk. rem., początek wznowy, ▶ ustabilizowana wznowa 	wskazany – R wskazany – R w ocenie – D	wskaz. – CRP wskaz. – CRP nie wskaz. – NR	wskazany – R wskazany – R nie wskaz. – NR
przewlekła białaczka szpikowa – CML	<ul style="list-style-type: none"> ▶ faza przewlekła, ▶ akceleracja, ▶ przełom blastyczny 	wskazany – R wskazany – R w ocenie – D	wskazany – R w ocenie – D nie wskaz. – NR	wskaz. – CRP wskaz. – CRP nie wskaz. – NR
zespoły mielo-proliferacyjne		wskaz. – CRP	w ocenie – D	w ocenie – D
przewlekła białaczka limfaticzna – CLL		wskaz. – CRP	nie wskaz. – NR	wskaz. – CRP
chłoniaki niezłośliwe – NHL:				
– limfoblastyczny,	<ul style="list-style-type: none"> ▶ CR1/CR>1, ▶ CR1/CR>1 	wskaz. – CRP wskazany – R w ocenie – D	w ocenie – D wskaz. R/CRP	wskazany – R wskazany – R
– wys. złośli. – HG,	<ul style="list-style-type: none"> ▶ CR1, ▶ CR2, wznowa 	wskaz.– CRP	nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR	wskaz. – CRP wskaz. – CRP
– pośr. złośli. – IG,				
– nisk. złośli. – LG				
ziarnica złośliwa – <i>Hodgkin disease</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ CR1, ▶ CR2/3 / I wznowa, ▶ postać oporna 	w ocenie – D wskaz. – R/CRP wskaz. – CRP	nie wskaz. – NR w ocenie – D w ocenie – D	wskaz. – CRP wskazany – R w ocenie – D
szpiczak mnogi – MM	<ul style="list-style-type: none"> ▶ stadium 1, ▶ inne 	wskaz. – CRP wskaz. – CRP	nie wskaz. – NR w ocenie – D	wskaz. – CRP wskazany – R
zespoły mielodysplastyczne – MDS	<ul style="list-style-type: none"> ▶ RA, RARS, RAEB, (CMML), ▶ MDS→AML w CR1 i CR2, ▶ bardziej zaawansowane 	wskazany – R wskazany – R wskazany – R	wskazany – R wskaz. – CRP wskaz.– CRP	wskaz. – CRP wskaz. – CRP w ocenie – D
ciężka anemia aplastyczna – SAA	<ul style="list-style-type: none"> ▶ w wieku 17–45 I ▶ 45–60 I 	wskazany – R nie wskaz. – NR	w ocenie – D nie wskaz. – NR	– –
nowotwory łitte:				
▶ rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> ▶ jako adjuwans, ▶ zapalny, ▶ przerzutowy chemio-wrażliwy, ▶ przerzutowy oporny 	nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR	nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR	wskaz. – CRP wskaz. – CRP wskaz. – CRP nie wskaz. – NR
▶ z komórek zarodkowych (<i>Germ cell</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ nawroty chemiowrażliwe, ▶ odporne 	nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR	nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR	wskazany – R w ocenie – D
▶ rak jajnika	<ul style="list-style-type: none"> ▶ resztkowa choroba, ▶ odporne 	nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR	nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR	wskaz. – CRP nie wskaz. – NR
▶ <i>glioma</i>		nie wskaz. – NR	nie wskaz. – NR	w ocenie – D
▶ rak płuc drobnokomórkowy		nie wskaz. – NR	nie wskaz. – NR	wskaz. – CRP
▶ rak płuc – inny		nie wskaz. – NR	nie wskaz. – NR	nie wskaz. – NR
choroby autoimmunologiczne:				
▶ małopłytkowość – ITP	z krwotokami	w ocenie – D	w ocenie – D	wskaz. – CRP
▶ układowa twardzina				wskaz. – CRP
▶ zniekształ. zapalenie stawów – GPP				wskaz. – CRP
▶ stwardnienie rozsiane – SM,				wskaz. – CRP
▶ toczeń trzewny – LE,				wskaz. – CRP
▶ amyloidoza				wskaz. – CRP

Opis skrótów:

wskazany – R: wskazanie oparte na potwierdzonych badaniach klinicznych. Stosowanie może być rutynowe w ośrodkach specjalistycznych. Wskazany – CRP: wskazanie uzasadnione dotychczasowymi wynikami, wymagające jednak potwierdzenia, uaktualnienia lub sprecyzowania wskazań. Stosowanie w ramach kontrolowanych protokołów klinicznych spełniających wymogi GMP z raportowaniem do odpowiednich rejestrów. W ocenie – D – stosowanie eksperymentalne w ramach badań klinicznych. Może mieć charakter badań pilotowych. NR – nie rekomendowane

Tab. 3. Wskazania do przeszczepienia komórek krwiotwórczych u dzieci wg zaleceń EBMT – 2000 [26]

Choroba	Stadium choroby rodzaj nowotworu	Przeszczep allogeniczny		Autologiczny
		od rodzeństwa	dawca niespokrewniony	
ostre białaczki szpikowe – AML	<ul style="list-style-type: none"> ▶ CR1; I całkowita remisja – niskie ryzyko, ▶ CR1 – wysokie ryzyko, ▶ CR2 	NR: nie wskazany wskazany – R wskazany – R	NR: nie wskazany NR wskaz. – CRP	NR: nie wskazany wskazany – R wskazany – R
ostre białaczki limfoblastyczne ALL	<ul style="list-style-type: none"> ▶ CR1; I całkowita remisja – niskie ryzyko ▶ CR1; wysokie ryzyko, ▶ CR2, ▶ CR>2 	NR: nie wskazany wsk. – CRP/R wskazany – R wskazany – R	NR: nie wskazany wskaz. – CRP wskazany – R wskazany – R	NR: nie wskazany NR/D wskaz. – CRP wskaz. – CRP
przewlekła białaczka szpikowa – CML	<ul style="list-style-type: none"> ▶ faza przewlekła, ▶ akceleracja 	wskazany – R wskazany – R	wskazany – R wskaz. – CPR	wskaz. – CRP nie wskaz. – sNR
zespoły mielodysplastyczne – MDS		wskaz. – R	wskaz. – CRP	NR
chłoniaki niezziarnicze: – NHL	<ul style="list-style-type: none"> ▶ CR1; niskie ryzyko, ▶ CR; wysokie ryzyko, ▶ CR2 	nie wskaz. – NR wskaz. – CRP wskazany – R	nie wskaz. – NR wskaz. – CRP wskaz. – CRP	nie wskaz. – NR wskaz. – CRP wskaz. – CRP
nowotwory lite:	<ul style="list-style-type: none"> ▶ z kom. zarodkowych – <i>germinoma</i>, ▶ mięsak Ewinga, ▶ mięsaki tkanek miękkich, ▶ neuroblastoma, ▶ guz Wilmsa, ▶ <i>osteosarcoma</i>, ▶ guzy mózgu 	nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR	nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR nie wskaz. – NR	wskaz. – CRP wskaz. – CRP wskaz. – CRP wskaz. – CRP wskaz. – CRP w ocenie – D wskaz. – CRP
niedobory immunologiczne	wskazany – R	wskazany – R		
talasemia		wskazany – R	nie wskaz. – NR	
anemia sierpowatokrwińkowa		wskazany – R	nie wskaz. – NR	
ciężka anemia aplastyczna – SAA		wskazany – R	wskaz. – CRP	
choroby autoimmunologiczne				w ocenie – D

grupy pacjentów ważną alternatywę przyniosło wprowadzenie interferonu *alfa*, który u 15-30 proc. chorych powoduje eliminację klonu Ph (bcr/abl) i poprawia czas przeżycia. W ostatnim czasie zarejestrowany został nowy lek STI571 (Glyvec), który blokuje kodowaną przez gen bcr/abl kinazę tyrozyny [33]. Badania międzynarodowe, również z udziałem polskich ośrodków, wykazały jego skuteczność w fazie przewlekłej, odpornej na leczenie interferonem, w fazie akceleracji i w okresie zaostrzenia blastycznego. Udowodnienie możliwości wyleczenia wymaga jeszcze dłuższych obserwacji, nie ulega jednak wątpliwości, że ten rodzaj leczenia celowanego na zmiany biologiczno-molekularne, otwiera nowe możliwości. Na razie trudno jest przewidzieć, czy środek ten spowoduje ograniczenie w leczeniu transplantacją, czy też rozszerzy stosowanie różnych form transplantacji komórek krwiotwórczych. Blokery kinazy tyrozyny może, np. umożliwić wykonanie transplantacji po opanowaniu nim kryzy blastycznej lub znaleźć zastosowanie do hamowania początków nawrotu po allotransplantacji, gdy brak jest GvL. Autotransplantacja stosowana jest w ramach progra-

mów badawczych, a jej wartość znajduje się w fazie ocen [34].

▶ Ostre białaczki szpikowe. Transplantacja szpiku w ostrych białaczkach jest częścią kompleksowego postępowania. Postacie o wysokim ryzyku, w wieku <40-50 lat, kwalifikują się do leczenia z użyciem alloprzeszczepu już w pierwszej remisji. Alloprzeszczep od dawców rodzinnych pozwala uzyskać 60-procentowe prawdopodobieństwo 3-5-letniego przeżycia [1, 35, 36, 37, 38, 39]. W kolejnych remisjach i w przypadkach opornych na standardowe leczenie prawdopodobieństwo przeżycia >3 lat wynosi odpowiednio 40 i 25 proc. Nowe możliwości stwarza też transplantacja allogeniczna ze zredukowanym kondycjonowaniem (NST, RIC). W postaciach o niskim stopniu ryzyka z t(15:17), t(8:21) i inv(16), nie mających innych obciążań rokowniczych, w CR1 stosowane bywa leczenie podtrzymujące, a przeszczep zalecany jest w razie stwierdzenia uaktywniania się choroby resztkowej w badaniach biologiczno-molekularnych.

W razie braku dawcy rodzinnego, u osób <40 lat trzeba rozważyć przeszczep allogene-

iczny od dawcy niespokrewnionego, dający szansę >3-letniego przeżycia ponad 40 proc. w CR1 i ponad 30 proc. w kolejnych remisjach [1, 40]. Zaleca się stosowanie jej w ramach programów leczniczych.

Ważną alternatywą jest autotransplantacja, która jest tańsza, nie grozi tak licznymi komplikacjami, pozwala w pierwszej remisji uzyskać ok. 55 proc. prawdopodobieństwa >3-letniego przeżycia, a w CR2 35 proc. [1, 40, 41, 42]. Do zalet tej metody należą: możliwość zastosowania w starszym wieku i nieobecność GVH.

▶ Zespoły mielodysplastyczne. Wskazania są podobne, jak w ostrych białaczkach, ale wyniki na ogół gorsze, z wyjątkiem postaci RA i RARS, w których rejestry notują 53 proc. prawdopodobieństwa >3-letniego przeżycia [1]. Autotransplantacja stosowana jest w warunkach kontrolowanych badań klinicznych.

▶ Ostra białaczka limfoblastyczna. W CR1 wskazania do allotransplantacji są niewątpliwie w przypadkach z obecnością Ph(t(9:22)). Przy stwierdzeniu innych wskaźników zwiększonego ryzyka; leukocytoza >30 g/l,

Tab. 4. Wyniki transplantacji szpiku uszeregowane wg wskazań na podstawie danych z międzynarodowych rejestrów i publikacji

Rozpoznanie	ALLOTRANSPLANTACJA Prawdopodobieństwo przeżycia > 3 lat		AUTOTRANSPLANTACJA Prawdopodobieństwo przeżycia > 3 lat
	od zgodnego w HLA rodzeństwa	od dawców niespokrewnionych	
I. Nowotwory wrażliwe na chemio/RTG terapię:			
1. Białaczka szpikowa przewlekła – CML	F. Chroniczna: 1 <1 roku: 67 proc. 1 >1 roku: 57 proc. FCh>1=37 proc. AC/CB=17 proc.	F. Chron. 1: <1 roku: 50 proc. >1 roku: 40 proc. głównie <40 lat	w kontrolowanych badaniach
2. Białaczki ostre szpikowe (M3, M4eo, M2 tylko przy dod. ryzyku i w CR>1)	CR1=60 proc. CR>1=40 proc. NR=26 proc.	CR1=43 proc. CR>1=32 proc. głównie u młodych	CR1=55 proc. CR>1=35 proc. NR=18 proc.
3. Niektóre postacie MDS	RA/RARS=53 proc. inne typy=35 proc. <50 lat	<25 proc. wiek<35 lat	kontrolowane badania kliniczne
4. Białaczki ostre limfoblastyczne CR1: z Ph+, przy wysokim ryzyku, głównie u dorosłych, CR2/>2-	CR1: 52 proc. CR>1: 42 proc. NR: 20 proc.	CR1=44 proc. CR>1=33 proc. głównie w Ph+ i w CR>1	CR1=43 proc. CR>1=37 proc. NR=15 proc.
5. NHL: • pośredni stopień złośliwości i immunoblastyczne, • niski stopień złośliwości	CR1: 40 proc. NR: 25 proc. 50 proc.		CR1=67 proc. CR>1=55 proc. NR=46 proc. ABCT – <65 l CR1=83 proc. CR2=74 proc. NR=50 proc.
6. Przewlekła białaczka limfatyczna	44 proc.		84 proc. (nawroty częste)
7. Ziarnica złośliwa	wyjątkowe wskazania indywidualne		CR1=82 proc. CR>1=76 proc. NR=53 proc. w nawrotowych i częściowo opornych
8. Szpiczak mnogi	<40 proc.	wskazania indywidualne	<1,5 roku=55 proc. >1,5 roku=43 proc. jako konsolidacja w I-III st. klin., postacie nawrotowe
9. Nowotwory lite: • niektóre postacie raka piersi, • neuroblastoma, rak jądra, jajnika, płuc	Allotransplantacja stosowana jest wyjątkowo. Autotransplantacja jest skuteczna w postaciach chemiowrażliwych i w postaci zapalnej. Niezbędne są kontrolowane badania kliniczne		St.2= 74 proc. St.3= 70 proc. p. zapalna=57 proc. p. przerzutowa=34 proc. w badaniach
II. Aplazje szpiku: • ciężka anemia aplastyczna:	<20 l.=75 proc. >20 l.=65 proc.	<20 l.=46 proc. >20 l.=36 proc.	kontrolowane badania
III. Choroby wrodzone: talasemia, defekty immunologiczne i metaboliczne	>70 proc.		

Opis:

1) Średnie prawdopodobieństwa przeżycia > 3 lat podano na podstawie danych rejestru IBMTA za okres 1991–1997 [1];

2) Liczba znaków "+" określa pewność wskazania do zabiegu opartą na większym doświadczeniu i lepszych wynikach;

3) skróty: AC – faza akcekeracji, CB – kryza blastyczna, CR – całkowita remisja (cyfra obok określa czy jest to pierwsza remisja czy kolejne), F.Ch. – faza chroniczna, NR – bez remisji, St. – stadium kliniczne, l.= lat

niekorzystny fenotyp (null, pre-T, pre-B), t(8:14), t(4:11), t(9:22), wiek >30 lat, długi czas do uzyskania remisji, można brać pod uwagę allotransplantację i autotransplantację [1, 2, 3, 26]. Po allotransplantacji od rodzeństwa prawdopodobieństwo >3-letniego przeżycia dla różnych grup wieku w I remisji wynosi 52 proc. [1]. Lepsze wyniki, do 80 proc. DFS uzyskuje się u dzieci, natomiast mniej korzystne, do 40 proc. w podgrupach z ekspresją bcr/abl. W CR2 uzyskuje prawdopodobieństwo >3-letniego przeżycia rzędu 40 proc., natomiast

w przypadkach bez całkowitej remisji efekt nie przekracza 20 proc. Leczenie alloprzeszczepem ze zredukowanym kondycjonowaniem wydaje się mieć w ALL mniejszą skuteczność niż w białaczkach szpikowych.

Przeszczep allogeniczny od dawców niespokrewnionych pozwala uzyskać prawdopodobieństwo >3-letniego przeżycia w 44 proc. w CR1, a w kolejnych remisjach u 33 proc. leczonych [1, 40]. Wskazania do tej formy przeszczepu uzasadnione są więc w CR2 i w CR1 w przypadkach ekspresji bcr/abl,

obecności czynników ryzyka oraz przy objawach zagrożenia wznową.

Autotransplantacja pozwala uzyskać wieloletnie przeżycie u ponad 43 proc. leczonych w CR1, w CR2 w 37 proc., a przy niepełnej remisji u 15 proc. [1]. Wg własnych doświadczeń przy dobrym przygotowaniu do autoprzeszczepu, połączonym z monitorowaniem choroby resztkowej, uzyskać można u dorosłych z wysokim ryzykiem 7-letnie przeżycie u >50 proc. dorosłych w CR1 [43, 44].

▶ Chłoniaki złośliwe niezziarnicze – NHL są heterogenną grupą o różnym przebiegu i trud-

nej klasyfikacji. Raporty dużych rejestrów przeszczepień uwzględniają uproszczony podział NHL, co utrudnia szczegółowe omówienie wskazań. Należy tu rozróżnić wskazania do leczenia przypadków nawrotowych i wskazania do leczenia o charakterze konsolidacji u chorych w pierwszej remisji z wysokim wskaźnikiem ryzyka. NHL o pośredniej i wysokiej złośliwości. W tej grupie dane IBMTR wykazują prawdopodobieństwo >3-letniego przeżycia po autotransplantacji rzędu 67 proc. w CR1, 55 proc. w CR2/>2 i 46 proc. przy braku pełnej remisji [1].

W nawrotach wskazania do megaterapii połączonej z autotransplantacją komórek krwiotwórczych potwierdzone zostały w randomizowanym badaniu PARMA; 5-letnie EFS 46 proc., w porównaniu z 12 proc. w grupie leczonej powtarzanymi kursami DHAP [45].

Skuteczność AHCT w pierwszej remisji u pacjentów z wyższych grup ryzyka wg IPI została potwierdzona w randomizowanym badaniu GELA-LNH-87 [46]. Podobne wyniki uzyskała grupa włoska [47] i niemiecka [48]. Szczególnie efektywne wydają się być wyniki uzyskane przy sekwencyjnym podaniu wysokodawkowej terapii wspomaganego autoprzeszczepem komórek krwiotwórczych; EFS 76 proc. [49, 3].

Wykazano też skuteczność AHCT w randomizowanym badaniu chorych z częściową opornością; EFS >70 proc. [50]. Inne podobne badania dały wynik kontrowersyjny [51], a grupa SWOG wskazuje na skuteczność tylko w przypadku, gdy resztkowa masa węzłów jest mała. Alotransplantacja od rodzeństwa, wg danych rejestru IBMTR umożliwiała >40-procentowe prawdopodobieństwo przeżycia w CR1 i >25 proc. w przypadku, gdy jest wykonana u pacjentów bez całkowitej remisji [1]. Alotransplantacja po zredukowanym kondycjonowaniu jest w fazie badań.

■ Chłoniaki z komórek płaszczą z t(11:14), nadekspresją cykliny D1, CD5+, 20+, CD23-ujemne. Leczenie standardowe daje tylko 30-procentową szansę 3-letniego przeżycia, natomiast AHCT pozwala uzyskać przeżycie 2-krotnie dłuższe, rzędu 54–80 proc. [52].

■ Mniej agresywne (indolentne) postaci NHL. Ostatnio stosowane są różne odmiany autotransplantacji szpiku, a ostatnio szersze zastosowanie znajduje też allotransplantacja. Wskazania do AHCT opierają się na jednoośrodkowych badaniach wskazujących na wydłużenie przeżycia bez objawów choroby [53, 54], krzywa przeżycia nie osiąga jednak *plateau* [55]. Nadziej są metody oczyszczania komórek do przeszczepu i wykorzystanie rekombinowanych przeciwciał anti-CD20. U osób młodych z indolentną postacią NHL skuteczny okazuje się przeszczep allogeniczny [3, 57], spodziewać się też można efektywności alloprzeszczepu ze zredukowanym kondycjonowaniem.

■ Ziarnica złośliwa. Po standardowym leczeniu u 10–40 proc. chorych występują nawroty i wieloletnie przeżycie nie przekracza 50 proc. Zastosowanie transplantacji może być brane pod uwagę w następujących sytuacjach:

- 1) po uzyskaniu remisji częściowej lub całkowitej, ale z obecnością czynników ryzyka,
- 2) przy niepowodzeniu leczenia indukującego remisję,
- 3) w pierwszym nawrocie lub w drugiej remisji,
- 4) w kolejnych nawrotach i remisjach.

Wg danych IBMTR z lat 1991–97 (ponad 2 700 chorych) prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia po autotransplantacji wynosiło: 82 proc. po transplantacji w CR1, 53 proc. przy nieuzyskaniu CR po leczeniu standardowym, 59 proc. u pacjentów transplantowanych po nawrocie, 76 proc. w drugiej lub kolejnych CR [1]. Obecnie uważa się, że wskazania do autotransplantacji w ziarnicy złośliwej są najlepiej udokumentowane w postaciach nawrotowych wrażliwych na leczenie, co potwierdzono w randomizowanych badaniach [57, 58]. Przegląd 8 badań klinicznych wskazuje na to, że w pierwszym nawrocie prawdopodobieństwo 3–5-letniego przeżycia bez progresji (PFS) wynosi 40–60 proc., natomiast śmiertelność związana z przeszczepem zaledwie 3–5 proc. [3, 59]. Jeszcze lepsze wyniki osiąga się u pacjentów w drugiej remisji. W przypadku całkowitej oporności na leczenie autotransplantacja jest nieuzasadniona. Są natomiast potwierdzenia skuteczności przy częściowej oporności na standardowe leczenie [61, 58, 60].

W zaawansowanej ziarnicy z czynnikami ryzyka są przesłanki do zastosowania AHCT jako leczenia konsolidującego [62], wymaga to jednak potwierdzenia racjonalnymi badaniami. Alotransplantacja stosowana jest wyjątkowo w przypadkach opornych na leczenie.

■ Szpiczak plazmocytowy. Skuteczność AHCT potwierdza przegląd badań klinicznych i badania randomizowane, wskazujące na znamienne wyższą częstość remisji, długość przeżycia i EFS w grupie leczonej autotransplantacją w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym [3, 63, 64, 65]. Wskaźnik 5-letniego przeżycia wolnego od choroby i ogólnego wynosił po autotransplantacji odpowiednio 28 proc. i 52 proc., podczas gdy po polichemioterapii tylko 10 i 12 proc. [63]. Wskazaniem do AHCT jest duża masa guza (II i III^o. zaawansowania), progresywny przebieg, wiek <65 lat [66, 67]. Dane z rejestru IBMTR dowodzą, że krzywe przeżycia po autotransplantacjach nie osiągają jednak *plateau* [1].

Allotransplantacja od rodzeństwa daje 40-procentowe prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia [1]. Jest wskazana przy oporności na standardowe leczenie i u lu-

dzi młodych, u których powikłania są rzadsze [68, 69, 64]. Wprowadzona w ostatnich latach allotransplantacja ze zredukowanym kondycjonowaniem (NST) może być stosowana również u osób starszych.

■ W ciężkiej anemii aplastycznej BMT pozwala uzyskać ponad 60 proc. 5-letnich wyleczeń [1].

■ Rak piersi był w USA do 1998 r. najczęstszą przyczyną stosowania AHCT [1]. Wynikało to z wiary w wysoką skuteczność, opartej na podstawach teoretycznych i na wstępnych ocenach klinicznych. W ostatnim czasie przeważają opinie o konieczności przeprowadzenia racjonalnych badań nad ustaleniem efektywności i szczegółowych wskazań. Potencjalne zastosowanie AHCT dotyczy 3 grup klinicznych:

- 1) postać przerzutowa,
- 2) zaawansowana postać lokoregionalna o dużym ryzyku,
- 3) postać zapałna.

Dane z rejestru amerykańskiego ABMTR z lat 1991–97, obejmujące ponad 12 tys. kobiet wykazały po leczeniu autotransplantacją następujące prawdopodobieństwa 3-6-letniego przeżycia: postać zapałna 57±5 proc. (krzywa wydaje się osiągać *plateau*), stopień kliniczny II – 74 proc., stopień III – 70 proc., postać przerzutowa – 35 proc. [1].

Wyniki 3 prospektywnych badań w postaci przerzutowej i 4 w umiejscowionej wysokiej ryzyka nie dały jednoznacznych wyników, ale większość z tych obserwacji budzi zastrzeżenia metodyczne [przegląd w 3]. Konieczne jest więc przeprowadzenie dalszych racjonalnych badań klinicznych w celu aktualnej oceny wartości tej metody i ustalenia szczegółowych wskazań.

■ Rak jajnika. AHCT po megaterapii stosowana jest głównie w postaciach nawrotowych lub wykazujących oporność na standardowe leczenie. W nawrotach lepsze rokowanie mają chore ze wznową po okresie dłuższym niż 6 mies. i wykazujące wrażliwość na platynowce. Potwierdza to przegląd 6 badań klinicznych, w których używano różnych zestawów leków do kondycjonowania [3]. Przeprowadzono również pilotowe próby nad wykorzystaniem AHCT do leczenia konsolidującego. Te dane uzasadniają prowadzenie kontrolowanych prób klinicznych dla uzyskania racjonalnych ocen i opracowania wskazań.

■ Rak drobnokomórkowy płuca charakteryzuje się dużą aktywnością proliferacyjną i wykazuje reakcję na leczenie zależną od dawki. W związku z tym prowadzone są badania kliniczne nad zastosowaniem wysokodawkowego leczenia z następową AHCT. Wieloośrodkowe badanie europejskie potwierdziło wstępnie, że skuteczność tego leczenia wydaje się być większa od leczenia standardowego; mediana przeżycia wynosiła 13,5 mies. Kontynuowane jest badanie randomizowane [3].

- ▶ Nowotwory zarodkowe zlokalizowane w jądrze, przestrzeni zaotrzewnowej i śródpiersiu wykazują dużą i dawkozależną podatność na leczenie i dlatego od dawna prowadzone są próby nad megaterapią z AHCT w postaciach opornych na standardowe leczenie, nawrotowych i postaciach de novo o wysokim stopniu ryzyka [przegląd w 70]. Różnorodność stosowanych programów przy małej liczebności grup nie pozwala na wiążące wnioski, nie ulega jednak wątpliwości, że ten kierunek winien być rozwijany na podstawie prospektywnych programów badawczych.
- ▶ Nowotwory lite u dzieci, takie jak *neuroblastoma*, mięsak Ewinga i *rabdomyosarcoma* są również podatne na wysokodawkową terapię z AHCT. Jak dotąd, trudno jest jednak udowodnić jej wyższość nad leczeniem konwencjonalnym, gdyż badane grupy chorych są małe [71]. Z tego powodu zastosowanie AHCT w nowotworach litych u dzieci winno być prowadzone w ramach prospektywnych programów klinicznych.
- ▶ Allotransplantacja komórek krwiotwórczych jest dotąd rzadko stosowana do leczenia nowotworów litych. W drugiej połowie lat 90. pojawiły się dowody istnienia mechanizmu przeciwciep przeciw nowotworowi – GVT w raku piersi [72, 73], płuc, okrężnicy, nerki [74] i w czerniaku. Równocześnie nastąpił postęp metodyczny, gwarantujący mniej powikłań potransplantacyjnych [75, 76] i wprowadzono nowe odmiany transplantacji. Z końcem 2000 r. opublikowano wyniki allotransplantacji ze zredukowanym kondycjonowaniem u 19 chorych na przerzutowego raka nerki, uzyskując w ponad 50 proc. odpowiedź korelującą z objawami reakcji GVH [74]. Uzasadnia to uwzględnienie allotransplantacji jako metody leczenia w niektórych nowotworach litych, w ramach kontrolowanych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Horowitz MM. *Raport on state of the art on blood and marrow transplantation*. IBMTR/ABMTR Newsletter 2000. Forman SJ, Blume KG, Thomas ED. Bone marrow transplantation. Blackwell Sc. Publicat. Boston 1994.
2. Forman SJ, Blume KG, Thomas ED. *Hematopoietic cell transplantation*. Blackwell Sc. Publishers Inc., London, NY 1998.
3. Ball ED, Lister J, Law P. *Hematopoietic Stem Cell Therapy*. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Philadelphia 2000.
4. Hołowiecki J. *Przeszczepianie szpiku i komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej w nowotworach*. W: Podręcznik onkologii klinicznej, red. M. Krzakowski, Volumed, Warszawa 2001 (w druku).
5. Hołowiecki J. *Przegląd Lekarski* 2000; 57, Supl. 1: 17-23.
6. Raszek J, Groer F. *Ann Pediatr-Basel* 1949; 173: 90-102.
7. Kurnick NB, Montano A, Gerdes JC, et al. *Ann Intern Med* 1958; 49: 973-86.
8. Thomas ED, Lochte HL Jr, Cannon JH, et al. *J Clin Invest* 1959; 38: 1709-16.
9. Santos GW, Owens AH Jr. *Bulletin Hopkins Hospital* 1965; 116: 327-40.
10. Mathe G, Amiel JL, Schwarzenberg L, et al. *Cancer Res* 1965; 25: 1525-31.
11. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, et al. *Lancet* 1968; 2: 1366-9.
12. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, et al. *Lancet* 1968; 2: 1364-6.
13. Buckner CD, Epstein RB, Rudolph RH, et al. *Blood* 1970; 35: 741-50.
14. Thomas ED, Buckner CD, Storb R, et al. *Lancet* 1972; 1: 284-9.
15. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. *Blood* 1977; 49: 511-33.
16. Bortin MM, Bach FH, van Bekkum DW, et al. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 211-12.
17. Kaftanski R, Radwanska U. *Abstr. PTHIT* 1983; 106.
18. Jedrzejczak WW, Szczylik C, Pojda Z, et al. *Eur J Haematol* 1987; 38: 404.
19. Turner ML, Franklin IM, McClelland DBL. *British Journal of Haematology* 1997; 99: 715-18.
20. Hołowiecki J, Wojciechowska M, Giebel S, et al. *Transplantation Proceedings* 2000; 32 (6): 1412-15.
21. Urbano-Ispizua A, Rozman C, Pimentel P, et al. *Blood* 2001; 97: 383-7.
22. Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm CH, et al. *Blood* 1990; 76: 2462-5.
23. Naparstek E, Or R, Nagler A, et al. *Br J Haematol* 1995; 89: 506-15.
24. Slavin S, Naparstek E, Nagler A, et al. *Blood* 1996; 87: 2195-204.
25. Storb R, Yu C, Wagner JL, et al. *Blood* 1997; 89: 3048-54.
26. Apperley J, Gluckman E, Gratwohl A. *Blood and marrow transplantation*. EBMT/European School of Haematology 2000.
27. Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, et al. *Bone Marrow Transpl* 2000; 1: 333-50.
28. Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, et al. *Bone Marrow Transpl* 2001; 27: 899-916.
29. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, et al. *New England Journal of Medicine* 1997; 337: 373-5.
30. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, et al. *Blood* 1999; 94: 1517-21.
31. Hansen JA, Gooley T, Clift R, et al. *Blood* 1995; 86 (suppl 1): 123a.
32. Devergie A, Apperley JF, Labopin M, et al. *Bone Marrow Transplantation* 1997; 20: 11-19.
33. Drucker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 1031-7.
34. Bhatia R, Verfaillie CM, Miller JS, et al. *Blood* 1997; 89: 2623-5.
35. Socie G, Stone JV, Wingard JR, et al. *New England Journal of Medicine* 1999; 14: 341-6.
36. Appelbaum FR. *Semin Oncol* 1997; 24: 114-23.
37. Frassoni F, Labopin M, Gluckman E, et al. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 13-18.
38. Labar B, Masszi T, Morabito F, Mistrik M, Hołowiecki J, Bogdanic V, Nemet D, Mrcsic M, Krieger O, Lutz D. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 1009-12.
39. Mehta J, Powles R, Treleaven J, et al. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 709-19.
40. Busca A, Anasetti C, Anderson G, et al. *Blood* 1994; 83: 3077-84.
41. Gorin NC, Aegerter P, Auvert B, et al. *Blood* 1990; 75: 1606.
42. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze RN. *Engl J Med* 1995; 332: 260.
43. Hołowiecki J, Wojnar J, Krawczyk M, et al. W: *Acute Leukemias VII*. Eds. Hiddemann et al. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1998; 790-6.
44. Hołowiecki J, Giebel S, Krawczyk M, et al. *Blood* 2000; 96: 428a.
45. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540.
46. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht, et al. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1131.
47. Santini G, Salvagno L, Leoni P, et al. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2796-802.
48. Kaiser U, Uebelacker I, Birkman J, et al. *Blood* 1999; 94: 611a-2716, Abstracts.
49. Gianni AM, Bregni M, Siena S, et al. *N Engl J Med* 1997; 336: 1290.
50. Martelli M, Vignetti M, Zinzani PL, et al. *J Clin Oncol* 1996; 14: 534.
51. Verdonck LF, Van Putten WLJ, Hagenbeek A, et al. *N Engl J Med* 1995; 332: 1045.
52. Nademane A, Molina A, Smith E, et al. *Proc ASCO* 1997; 16: 474a.
53. Bierman PJ, Vose JM, Anderson JR, et al. *J Clin Oncol* 1997; 15: 445.
54. Rohatiner AZS, Johnson PWM, Price CGA, et al. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1177.
55. Freedman AS, Neuberger D, Mauch P, et al. *Blood* 1999; 94: 3325-33.
56. EHA 5 Educational Book, ed. AE Green, 2000.
57. Schmitz N, Sextro M, Hasenclever D, et al. *Blood* 1997; 90, 10, suppl 1, 115a.
58. Yuen AR, Rosenberg SA, Hoppe RT et al. *Blood* 1997; 814.
59. Brice P, Bouabdallah R, Moreau P, et al. *Bone Marrow Transplantation* 1997; 20: 21-6.
60. Andre M, Henry-Amar M, Pico JL, et al. *J Clin Oncol* 1999; 17: 222.
61. Peniket AJ, Kottaridis PD, Perry AR, et al. *Blood* 1997; 90, 10, suppl 1, 114a.
62. Schmitz N, Hasenclever D, Goldstone AH, et al. XIV-th Meeting of the ISH, Stockholm 30.08-04.09.1997. Abstract Book, 13.
63. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. *New Engl J Med* 1996; 335: 91-7.
64. Jagannath S, Barlogie B. *Multiple myeloma*. W: *Hematopoietic Stem Cell Therapy*, edit. Ball ED, Lister J, Law P. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Philadelphia 2000.
65. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. *Blood* 1999; 93: 55-65.
66. Gahrton G, Bjorkstrand B. 21-st ESMO Congress, Vienna 1-5.11.1996. Educational Book 165-70.
67. Guba SC, Vesole DH, Jagannath S. *Bone Marrow Transplantation* 1997; 20: 1-3.
68. Russel JA. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 703-9.
69. Verdonck LF, Lockhorst HM, Dekker AW, et al. *Lancet* 1996; 347: 800-1.
70. Nichols CR. *Germ cell tumors*. W: *Hematopoietic Stem Cell Therapy*, edit. Ball ED, Lister J, Law P. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Philadelphia 2000.
71. Koehler MM, Krance R. *Childhood solid tumors*. W: *Hematopoietic Stem Cell Therapy*, edit. Ball ED, Lister J, Law P. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Philadelphia 2000.
72. Eibl B, Scgweighofer H, Nachbaur D, et al. *Blood* 1996; 88: 1501-08.
73. Ueno NT, Rondon G, Mirza NQ, et al. *J Clin Oncol* 1998; 16: 986-93.
74. Childs R, Chernoff A, Contentin, et al. *N Engl J Med* 2000; 343: 750-8.
75. Hołowiecki J, Kopera M, Gaciong Z, et al. *Acta Haematol Pol* 1998; 29, 2: 281-90.
76. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among HSCT Recipients. Recommendations of CDC and ASBMT. *Biology of BMT* 2000; 5: 659-734.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. **Jerzy Hołowiecki**
Katedra i Klinika Hematologii
i Transplantacji Szpiku
Śląskiej Akademii Medycznej
ul. Reymonta 8
40-029 Katowice