

Przeszczepianie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (KKM) stało się uznaną metodą leczenia wielu nowotworów hematologicznych. Początkowe próby przeszczepiania allogenicznych KKM wykorzystywały technologię mieloablacyjną, rozumianą jako całkowite zniszczenie komórek szpiku biorcy (w tym także komórek nowotworowych) pod wpływem kondycjonowania zawierającego megachemioterapię i napromienianie całego ciała. Ten rodzaj allotransplantacji nazwany klasycznym, w piśmiennictwie anglojęzycznym jest na ogół określany jako *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Badania na zwierzętach prowadzone w latach 80. XX w. udowodniły, że mieloablacja nie jest niezbędna do uzyskania wszczepienia allogenicznych KKM, a odnowę hematopoezy można osiągnąć w wyniku wystąpienia reakcji immunologicznych, po zastosowaniu kondycjonowania, które nie powoduje zniszczenia komórek szpiku biorcy, ale za to jest silnie immunosupresyjne. W ten sposób narodziła się idea niemieloablacyjnego przeszczepienia (NST – *Non-myeloablative allogeneic Stem cell Transplantation*), którą określa się też mianem allotransplantacji ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC – *Reduced Intensity Conditioning*). Sukcesy kliniczne NST/RIC zaobserwowane w leczeniu nowotworów hematologicznych spowodowały, że część badaczy zainteresowała się przeszczepianiem KKM jako jedną z metod terapii niektórych guzów litych. Czy allotransplantacja KKM może odgrywać rolę w leczeniu guzów litych? Jeżeli tak, to jakie są wskazania, a jakie ograniczenia tej procedury i którzy chorzy mogą odnieść korzyści z jej zastosowania? Autorzy pracy starali się odpowiedzieć na te pytania, kierując się zasadą, że wiedza medyczna opiera się na faktach naukowych.

Słowa kluczowe: przeszczepianie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, guzy lite, niemieloablacyjne kondycjonowanie.

Rola allotransplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu guzów litych

The role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of solid tumors

Andrzej Deptała^{1,2}, Alicja Asendrych¹

¹Klinika Onkologii, Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Centralny Szpital Kliniczny, Ministerstwo Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa

²Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych, Wydział Nauki o Zdrowiu, Akademia Medyczna, Warszawa

Wstęp

W ciągu ostatnich 30 lat przeszczepianie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (KKM) stało się uznaną metodą, za pomocą której można skutecznie leczyć większość nowotworów hematologicznych.

Początkowe próby przeszczepiania allogenicznych KKM wykorzystywały technologię mieloablacyjną, rozumianą jako całkowite zniszczenie komórek szpiku biorcy (w tym także komórek nowotworowych) pod wpływem kondycjonowania zawierającego megachemioterapię i napromienianie całego ciała. Ten rodzaj allotransplantacji nazwany klasycznym, w piśmiennictwie anglojęzycznym jest na ogół określany skrótem allo-HSCT (*allogeneic-Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) [1]. Aby klasyczne przeszczepienie miało szansę powodzenia, choroba nowotworowa powinna (poza nielicznymi wyjątkami) znajdować się w okresie całkowitej remisji klinicznej i hematologicznej.

Badania na zwierzętach prowadzone w latach 80. XX w., zwłaszcza przez Slavina i wsp. oraz Storba i wsp. udowodniły, że mieloablacja nie jest niezbędna do uzyskania wszczepienia allogenicznych KKM, a odnowę hematopoezy można osiągnąć poprzez zastosowanie kondycjonowania, które nie spowoduje zniszczenia komórek szpiku biorcy, ale za to będzie silnie immunosupresyjne [2, 3]. W ten sposób narodziła się idea niemieloablacyjnego przeszczepienia (NST – *Non-myeloablative allogeneic Stem cell Transplantation*), którą określa się też mianem allotransplantacji ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC – *Reduced Intensity Conditioning*). Sukcesy kliniczne NST/RIC zaobserwowane w leczeniu nowotworów hematologicznych otworzyły drogę tego typu zabiegom w guzach litych [2, 3].

Idea niemieloablacyjnej allotransplantacji

Pierwszym etapem NST/RIC jest podanie kondycjonującej niemieloablacyjnej chemioterapii (najczęściej złożonej z fludarabiny i cyklofosfamidu lub busulfanu) lub chemioradioterapii (zwykle fludarabina + napromienianie całego ciała w dawce 2 Gy). Po zakończeniu kondycjonowania przetaczane są krwiotwórcze komórki macierzyste i następnie stosuje się leczenie immunosupresyjne (cyklosporyna A ± mykofenolan mofetilu lub metotretksat). Celem kondycjonowania i leczenia immunosupresyjnego poprzedzającego jest wytworzenie tolerancji immunologicznej dawca-biorca oraz biorca-dawca, która pozwoli z jednej strony na wszczepienie KKM dawcy i zapobiegnie odrzuceniu przeszczepu, a z drugiej strony wytworzy platformę do zastosowania immunoterapii adoptywnej [3].

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) has become an established therapeutic approach for many hematological malignancies. Early attempts in transplantation usually used the myeloablative methodology. The myeloablative methodology means complete destruction of recipient bone marrow (including eradication of malignant cells) by the conditioning consisting of megachemotherapy and total body irradiation (TBI). This transplantation strategy has been called classic allo-HSCT. Animal studies performed in the eighties of the 20-th century revealed that myeloablation is not essential for the engraftment, and the conditioning containing immunosuppressive chemotherapy allows the stem cells to create their own marrow space through immunologic reactions, which lead to the reconstitution of hematopoiesis. Thus, non-myeloablative technology has been developed, and now is known as non-myeloablative stem cell transplantation (NST) or transplantation with reduced intensity conditioning (RIC). Clinical benefits and therapeutic successes of NST/RIC in hematological malignancies put certain researchers into the special concern of application of this procedure for the therapy of particular solid tumors. If allo-HSCT plays any role in the treatment of solid tumors, what are the indications for this therapy, and what are the limitations of the procedure, and who will benefit from such treatment. Followed by evidence-based medicine, the authors of the article have provided a comprehensive overview in answering these questions.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, solid tumors, non-myeloablative conditioning.

Wykładnikiem tej tolerancji immunologicznej jest przejściowy stan mieszanego chimeryzmu (MC – *Mixed Chimerism*) – współistnienie KKM biorcy i KKM dawcy. Ten stan uruchamia reakcje odpornościowe kompetentnych komórek dawcy, które rozpoznając obce antygeny indukują dwa główne typy odpowiedzi immunologicznej: 1) reakcję przeszczepu przeciw gospodarzowi (GvH – *Graft versus Host*), która skutkuje wytworzeniem całkowitego chimeryzmu dawcy (CDC – *Complete Donor Chimerism* = pełne wszczepienie) i 2) efekt przeszczepu przeciw nowotworowi (GvM – *Graft versus Malignancy*), w którym największy udział mają limfocyty T, a którego wynikiem może być całkowite zniszczenie klonu nowotworowego [4, 5]. Efekt GvM jest następnie wzmacniany, częściowo w wyniku odstawienia leczenia immunosupresyjnego poprzyszczepowego, a głównie poprzez przetoczenia limfocytów od dawcy (DLI – *donor lymphocyte infusion*). Tak więc efekt GvM, modulowany za pomocą immunoterapii adoptywnej opartej na DLI, staje się głównym czynnikiem leczącym w NST/RIC [6]. Niekorzystnym powikłaniem DLI może być wywołanie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD – *Graft versus Host Disease*). Leczenie immunosupresyjne poprzyszczepowe zapobiega GvHD, ale także hamuje GvM [4, 6]. Ogólne zasady NST/RIC przedstawiono na ryc. 1.

Wysoka śmiertelność związana z procedurą po klasycznych allotransplantacjach spowodowała prawie całkowitą rezygnację z tego typu zabiegów w leczeniu guzów litych. Dalsza część pracy będzie więc głównie poświęcona NST/RIC.

Zalety allotransplantacji niemieloablacyjnej

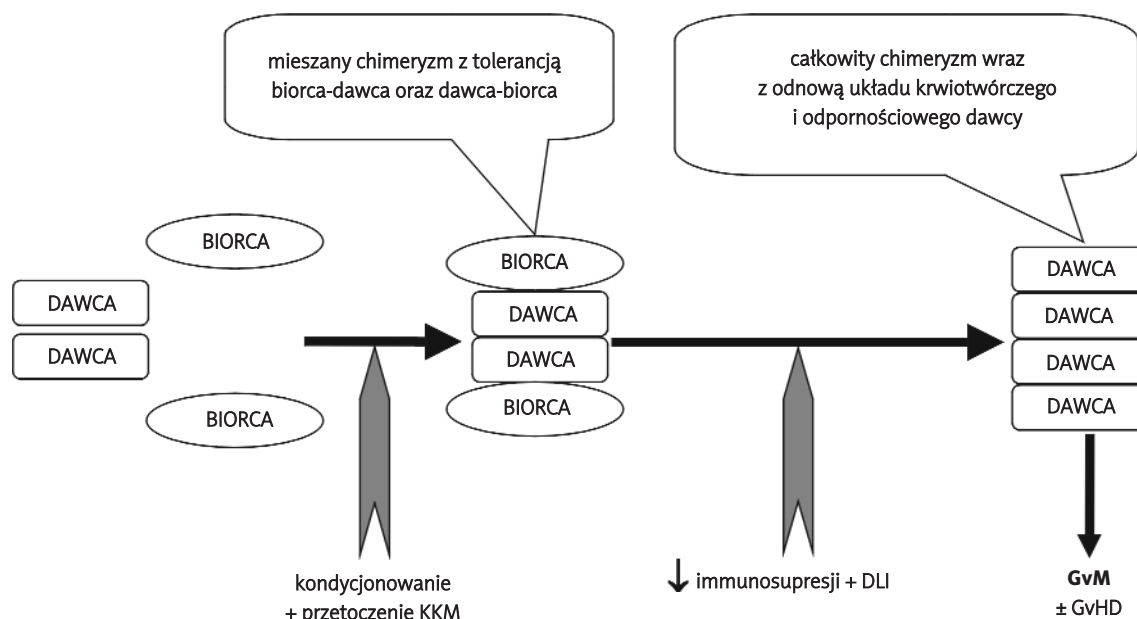
Dzięki mniejszej toksyczności RIC/NST możliwe jest przeprowadzenie zabiegu u osób starszych (nawet do 70. roku życia), w gorszym stanie sprawności (PS 0–2) i bez całkowitej regresji nowotworu. W przypadku odrzucenia przeszczepu, niemieloablacyjne kondycjonowanie umożliwi autologiczną odnowę hematopoezy – tym samym chory ma szansę przeżyć taki *nieudany* zabieg [1, 3].

Zainteresowanie lekarzy terapią NST/RIC wynika nie tylko z mniejszej toksyczności związanej z procedurą i mniejszej liczby śmiertelnych powikłań w okresie okołoprzyszczepowym niż allo-HSCT, ale także (a może przede wszystkim) ze względu na udowodniony efekt GvM. Silny efekt GvM występuje przede wszystkim po przeszczepieniach allogenicznym KKM z powodu rozrostów hematologicznych, takich jak przewlekła białaczka szpikowa, osteomielfibroza, przewlekła białaczka limfocytowa i chłoniaki niezłaznicze o niskim stopniu złośliwości [2, 3]. Analogiczną odpowiedź limfocytów T dawcy możemy zaobserwować po przeszczepieniu allogenicznym KKM w niektórych guzach litych, zwłaszcza w raku nerkowokomórkowym (RCC – *Renal Cell Carcinoma*) i w czerniaku [5]. Efekt GvM zaobserwowano również w raku piersi, raku jajnika, raku jelita grubego (CRC – *ColoRectal Cancer*), niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC – *Non-Small Cell Lung Cancer*), rakach dróg żółciowych (BTC – *Biliary Tree Carcinoma*) i mięsakach tkanek miękkich (STS – *Soft Tissue Sarcoma*) [5, 6].

Wskazania do NST/RIC w guzach litych

Według opinii większości badaczy potencjalnym kandydatem do NST/RIC może być pacjent z przerzutowym guzem litym, w wieku do 65 lat i w stanie sprawności 0–2 wg WHO.

Elementem dyskwalifikującym z zabiegu są przerzuty do OUN. Ponadto nowotwór powinien wywodzić się z tkanki, która stanowi cel dla GvM/GvH (np. błona śluzowa przewodu pokarmowego, przewody żółciowe, nabłonek oskrzeli, keratynocyty, fibroblasty, gruczoły zewnątrzwydzielnicze itp.) [4, 6]. Warto, aby istniały dowody (z badań *in vitro* lub *in vivo*), że nowotwór jest wrażliwy na jakąkolwiek immunoterapię. Ze względu na opóźnioną odpowiedź terapeutyczną związaną z efektem GvM oczekiwany czas przeżycia chorego powinien wynosić co najmniej 6 mies. w momencie kwalifikacji do przeszczepienia. Z tego samego powodu lepsze wyniki osiągną chorzy z małą masą nowotworu i powolnym wzrostem guza [5].



Ryc. 1. Idea allotransplantacji niemieloablacyjnej

Fig. 1. Objectives of non-myeloablative stem cell transplantation

Dotychczasowe wyniki allotransplantacji w guzach litych

W 2000 r. Childs i wsp. po raz pierwszy opublikowali wyniki NST/RIC w grupie 19 chorych na przerzutowego raka nerki, po wcześniejszych niepowodzeniach immunoterapii lub chemioimmunoterapii [7]. Pacjenci w wieku 37–65 lat (mediana 48), otrzymali jako kondycjonowanie cyklofosfamid (60 mg/kg/d) w -7. i -6. dobie oraz fludarabinę (25 mg/m²/d) w dniach od -5. do -1. W dobie 0. przetoczono allogeniczne KKM. Jako leczenie immunosupresyjne stosowano cyklosporynę A w monoterapii [7].

Odsetek odpowiedzi klinicznych wyniósł 69 proc. – 10 pacjentów (53 proc.) uzyskało PR, a 3 (16 proc.) CR; u 1 pacjenta CR utrzymywała się 5,5 roku. Regresja zmian przerzutowych nie była zależna od lokalizacji przerzutów i dotyczyła zarówno węzłów chłonnych, tkanki podskórnej i płuc, jak i nadnerczy, wątroby, kości oraz jamy brzusznej. Początek regresji RCC obserwowano średnio po 4 mies. od NST/TIC (od 1 do 8 mies.). Odpowiedź kliniczna występowała po uzyskaniu całkowitego chimeryzmu w zakresie limfocytów T. Ostra choroba GvH wyprzedzała odpowiedź terapeutyczną (efekt GvM) o 2–6 mies. Spośród 10 chorych, u których zaobserwowano PR, u 8 wystąpiła ona po odstawieniu cyklosporyny A. Aż u 6 spośród 10 pacjentów po początkowej progresji nowotworu udało się osiągnąć PR lub CR po samym tylko odstawieniu CsA; 1 pacjent uzyskał PR po zastosowaniu DLI. Mediana przeżycia całkowitego (do momentu złożenia do publikacji) wyniosła 356 dni (od 55 do 8 731 dni). Z badanej grupy zmarło 10 pacjentów: 2 z powodu powikłań okołoprzeszczepowych (ostra GvHD oraz posocznica), a 8 z powodu progresji choroby [7]. Program NST/RIC prowadzono dalej pod auspicjami Narodowego Instytutu Zdrowia USA (*National Institute of Health – National Heart, Lung and Blood Institute*). U 42 chorych z przeszczepem osiągnięto RR 45 proc. (15 PR + 4 CR). Pacjenci, którzy uzyskali CR prze-

żyli kilka lat [5]. Autorzy obecnej pracy nie znaleźli w piśmiennictwie pełnej publikacji tych badań.

Te zachęcające wyniki spowodowały, że niemal lawinowo ruszyły prace dotyczące NST/RIC jako terapii rozsiaanych guzów litych. I tak, w 2002 r. Bregni i wsp. opublikowali wyniki allotransplantacji z niemieloablacyjnym kondycjonowaniem w grupie 13 osób (6 pacjentek z przerzutowym rakiem piersi i 7 pacjentów z rozsiałym rakiem nerki) [8]. Chemioterapia kondycjonująca składała się z thiotepa 10 lub 5 mg/m² w -6. dobie, cyklofosfamidu 30 mg/kg/d i fludarabiny 30 mg/m² w dniach -4. i -3. Leczenie immunosupresyjne poprzyszczepowe polegało na podawaniu CsA i metotreksatu (MTX). U 2 pacjentek z rakiem piersi i u 4 pacjentów z rakiem nerki uzyskano PR. U 4 pacjentów odpowiedzi klinicznej stwierdzono po odstawieniu immunosupresji. Jeden pacjent zmarł z powodu powikłań infekcyjnych okołoprzeszczepowych (aspergilloza). Spośród 7 chorych, którzy otrzymywali DLI (z powodu progresji choroby) 3 osoby osiągnęły PR. Również wszystkie odpowiedzi były związane z pełnym chimeryzmem w zakresie limfocytów T oraz wystąpiły po kilku tygodniach od rozpoznania GvHD [8].

Również w 2002 r. ukazała się praca Rini i wsp. analizująca 12 chorych z przerzutowym rakiem nerki, w wieku 47–61 lat, po nieskutecznej immunoterapii, leczonych za pomocą NST/RIC [9]. Schemat kondycjonowania opierał się na cyklofosfamidzie i fludarabinie. Pierwszych 4 pacjentów otrzymało fludarabinę w dawce 30 mg/m² w dniach -5., -4. i -3. oraz cyklofosfamid 2 g/m² w dobie -2. Jednak aż u 3 z nich nie doszło do wszczepienia się KKM dawcy. Również po zastosowaniu DLI nie uzyskano wszczepienia ani efektu GvM. Podejrzewając niedostateczną immunosupresję autorzy wydłużyli czas podawania kondycjonowania i zastosowali fludarabinę od -8. do -4. dnia, a cyklofosfamid w dniach -3. i -2. Leczenie immunosupresyjne poprzyszczepowe składało się z takrolimusu i mykofenolanu mofetilu. W całej grupie 12 chorych PR

uzyskało jedynie 4 pacjentów (33 proc.). Jeśli jednak wyłączyć pacjentów, u których nie uzyskano wszczepienia KKM odsetek ten zwiększa się do 44 proc. (4 z 9), aczkolwiek czas trwania RR był stosunkowo krótki (kilka miesięcy). Odpowiedź kliniczna wystąpiła po 6 mies. po transplantacji i po wytworzeniu CDC. Zmarło 4 pacjentów (1 – posocznica, 1 – GvHD/posocznica, 2 – progresja choroby) [9].

W 2003 r. Hentschke i wsp. opublikowali wyniki NST/RIC u 18 pacjentów, w wieku 38–77 lat, z rozszianymi guzami litymi różnego rodzaju [10]. W grupie tej 10 osób chorowało na raka nerki, 6 na raka jelita grubego, 1 na raka piersi i 1 na raka dróg żółciowych. Kondycjonowanie obejmowało TBI w dawce 2 Gy oraz fludarabinę w dawce 30 mg/m², podawaną przez 3 dni dla pacjentów posiadających dawców spokrewnionych i przez 5 dni dla pacjentów, dla których znaleziono dawców niespokrewnionych. Dodatkowo pacjenci otrzymujący przeszczep od dawcy niespokrewnionego otrzymali globulinę antytymocytarną (ATG) w dawce 2 mg/kg/dobę przez 2 dni. Jako profilaktykę GvHD stosowano mykofenolan mofetilu z cyklosporyną A. Oceniano chimeryzm w odniesieniu do 3 linii komórkowych: mieloidalnej, limfocytów T i limfocytów B. Średni czas do wytworzenia CDC dla limfocytów T wynosił 65 dni, dla limfocytów B 28 dni, a dla komórek mieloidalnych 29 dni. Pacjenci, którzy otrzymali KKM od dawców niespokrewnionych mieli tendencję do szybszego wszczepienia. Pomimo wszczepienia u ponad 90 proc. chorych wyniki w zakresie odpowiedzi klinicznych i przeżycia wypadły źle. Tylko 1 pacjent z rakiem jelita grubego uzyskał całkowitą regresję zmian. U 4 pacjentów (3 z rakiem nerki, 1 z rakiem jelita grubego) zaobserwowano PR w zakresie zmian w płucach przy jednoczesnej progresji zmian w wątrobie. Ostatecznie 10 pacjentów zmarło, w tym 5 z powodu progresji choroby i 4 z powodu powikłań okołoprzeszczepowych (2 posocznice, 1 GvHD, 1 niewydolność nerek po gancyklowirze). Infuzja limfocytów dawcy nie spowodowała regresji choroby u żadnego pacjenta [10].

W badaniach Ueno i wsp. 8 pacjentek z przerzutowym rakiem piersi (wiek 36–53) i 15 pacjentów z rozszianym rakiem nerki (wiek 19–64), otrzymało chemioterapię kondycjonującą złożoną z fludarabiny od -6. do -2. dnia, w dawce odpowiednio 30 mg/m² i 25 mg/m², i z melfalanu w dawce 70 mg/m² w dniach -3. i -2. [11]. Leczenie immunosupresyjne zawierało takrolimus i metotreksat. U 2 pacjentek z rakiem piersi uzyskano CR, u 1 minimalną odpowiedź (MR), a 3 chore, u których wystąpiła progresja choroby zmarły. Wśród pacjentów z rakiem nerki zaobserwowano 1 CR, 2 PR i 4 MR. U 7 chorych regresja zmian była związana z wystąpieniem GvHD. Stwierdzono, że całkowite przeżycie jest dłuższe u pacjentów, którzy zareagowali na terapię w porównaniu do tych, u których nie było odpowiedzi klinicznej. Dwie odpowiedzi wystąpiły po odstawieniu immunosupresji, a jedna po DLI. W całej grupie wyniki odległe były złe, wszyscy chorzy zmarli w okresie kilku–kilkunastu miesięcy po NST/RIC, w tym 5 (22 proc.) zmarło z powodu powikłań niezwiązanych z progresją choroby (GvHD, ARDS, zapalenie płuc, zakrzepowa płamica małopłytkowa, zawał mięśnia sercowego) [11].

W 2005 r. Sarina i wsp. przedstawili retrospektywną analizę 17 chorych (8 z rakiem piersi i 9 z mięsakami tkanek miękkich), którzy zostali poddani allotransplantacji ze zredukowanym kondycjonowaniem opartym na fludarabinie i cyklofos-

famidzie [12]. Jako leczenie immunosupresyjne stosowano CsA w monoterapii, z wyjątkiem 3 pacjentów, którzy dodatkowo otrzymali metotreksat. Nasiloną ostrą GvHD wystąpiła u 11 pacjentów (u 5 w ciągu 100 dni, u 5 po odstawieniu cyklosporyny i u 1 po DLI). Spośród tych 11 chorych, 6 osób rozwinęło przewlekłą GvHD. Śmiertelność okołoprzeszczepowa wyniosła 11 proc. Odpowiedzi w +100. dobie kształtowały się następująco: 1 CR, 1 PR, 2 SD i 3 PD dla raka piersi oraz 2 SD i 6 PD dla mięsaków tkanek miękkich. Nie uzyskano żadnej odpowiedzi po infuzji limfocytów dawcy, wszyscy pacjenci mieli progresję choroby. Progresja występowała również u chorych z ostrą lub przewlekłą GvHD. Ostatecznie wszyscy chorzy dość szybko zmarli z powodu progresji nowotworu [12].

W 2005 r. Grosso i wsp. opublikowali retrospektywną analizę z rejestru grupy EBMT (*European Blood and Marrow Transplantation*) [13]. Oceniono 25 pacjentów z rozszianymi mięsakami tkanek miękkich, poddanych procedurze zarówno klasycznej allotransplantacji (12 osób), jak i NST/RIC (9 osób). Byli to chorzy na różne typy STS (5 – *leiomyosarcoma*, 4 – *sarcoma synoviale*, 5 – *liposarcoma*, 2 – *neurofibrosarcoma*, 1 – *fibrosarcoma*, 1 – *nieokreślony*) w wieku 5–56 lat. Przed transplantacją allogeniczną KKM u 9 chorych stwierdzano CR lub PR, a u 13 PD; ponadto 4 pacjentów zostało poddanych autotransplantacji. Mediana obserwacji wynosiła 12 mies. 16 chorych (64 proc.) zmarło – 9 z powodu progresji nowotworu, a 7 (28 proc.) z powodu toksyczności przeszczepienia. Średni czas wolny od progresji nowotworu wyniósł 10,4 mies.; był on znamienne krótszy u pacjentów z progresją mięsaka (5,6 mies.) i tylko nieco dłuższy u tych, którzy uzyskali CR lub PR (12,3 mies.) [13].

Źłe wypadły próby zastosowania NST/RIC w leczeniu rozszianego raka piersi i raka jajnika [14]. Wśród 38 pacjentek z rakiem piersi poddanych tej procedurze (u 14 z nich zastosowano wcześniej autotransplantację) uzyskano tylko 2 CR i 5 PR, a mediana RR wyniosła 10 mies. Aż u 31 osób wystąpiła progresja raka. U 9 kobiet z rakiem jajnika rozpoznano 2 CR i 1 PR, przy średnim czasie trwania RR wynoszącym 5 mies. [14].

Jeszcze gorzej wypadły NST/RIC w leczeniu rozszianego czerniaka. W jednej z analiz mediana czasu przeżycia wyniosła tylko 100 dni, a we wszystkich przypadkach przyczyną zgonu była szybka progresja nowotworu [5].

Również w Polsce podjęto próby leczenia rozszianych guzów litych za pomocą niemieloablacyjnej allotransplantacji. Rzepecki i wsp. w 2005 r. opublikowali wyniki leczenia 5 chorych na przerzutowego RCC za pomocą NST/RIC [14]. Deptała i wsp. poddali takiej samej procedurze 4 pacjentów z rozszianymi guzami litymi (2 z RCC i 2 z CRC) [15]. Podsumowując pierwsze polskie próby NST/RIC u tych 9 chorych (wiek 24–61 lat, średnia 45,5) należy podkreślić, że wszyscy pacjenci przed alloprzeszczepieniem wykazywali progresję nowotworu, pomimo stosowanego wcześniej leczenia. W kondycjonowaniu u pacjentów z rakiem nerki stosowano fludarabinę z cyklofosfamidem, a u chorych na raka jelita grubego fludarabinę i TBI. Leczenie immunosupresyjne pacjentów z rakiem nerki obejmowało cyklosporynę A w monoterapii lub CsA z metotreksatem, a u chorych na raka jelita grubego CsA z mykofenolanem mofetilu. Całkowity chimeryzm osiągnęło 6 osób, średnio w +75. dobie, ponadto 1 chory na RCC uzy-

skął CDC po zastosowaniu DLI. Mieszany chimeryzm wystąpił u 2 pacjentów (u 1 z CRC i u 1 z RCC). Nasiloną ostrą GvHD rozpoznano u 2 chorych z rakiem jelita grubego, a przewlekłą GvHD u 4 pacjentów z rakiem nerki. Niestety, nie zaobserwowano wpływu GvHD (i pośrednio GvM), a także DLI na odpowiedź kliniczną lub wydłużenie czasu do progresji nowotworu. Całkowity czas przeżycia po NST/RIC wahał się od 17 do 531 dni (mediana 310 dni). Ostatecznie wszyscy chorzy zmarli z powodu progresji choroby, chociaż w wyniku przeszczepienia 3 osiągnęło MR i 2 SD. Śmiertelność związana z procedurą wyniosła 11 proc. (1 chory) [15, 16].

Podsumowanie

Przedstawione powyżej wyniki badań, aczkolwiek nie z randomizacją i nieprospektywnych, dotyczących przeszczepiania allogenicznego KKM w leczeniu rozszianych guzów litych nie napawają optymizmem. Nasuwa się więc pytanie, dlaczego poprawna koncepcyjnie i oparta na solidnych podstawach teoretycznych procedura terapeutyczna nie powoduje wydłużenia przeżycia całkowitego ani przeżycia wolnego od progresji nowotworu?

Przyczyną niepowodzeń allotransplantacji klasycznej jest niewątpliwie wysoka śmiertelność związana z procedurą. Ponadto ważną rolę odgrywa stosunkowo niska wrażliwość wielu guzów litych na chemioterapię i/lub radioterapię, a właśnie efektywność megachemioradioterapii w zasadniczy sposób decyduje o skuteczności allo-HSCT.

W przypadku NST/RIC problem jest bardziej złożony. Wiadomo, że leki wchodzące w skład zredukowanego kondycjonowania nie zapewnijają kontroli guza litego, a efekt przeszczepu przeciw nowotworowi (GvM) ujawnia się dopiero po 4–6 mies. Powstaje więc kilkumiesięczny okres, w którym immunosupresyjny wpływ kondycjonowania i leczenia poprzyszczepowego może skutkować (i często tak się staje) progresją nowotworu oraz pojawieniem się oportunistycznych zakażeń zagrażających życiu. Z uwagi na długi okres potrzebny do efektywnego zadziałania reakcji odpornościowych, dużą rolę odgrywa masa guza litego przed przeszczepieniem – im mniejsza, tym lepsza odpowiedź kliniczna. Nie bez znaczenia jest też wrażliwość określonego typu nowotworu na immunoterapię. Z tego względu lepsze wyniki NST/RIC uzyskuje się w raku nerki niż w raku piersi czy płuca. Szybkość proliferacji rozszianego nowotworu modyfikuje ostateczny wynik przeszczepienia, dlatego czerniak, mimo swojej wrażliwości na immunoterapię, nie powinien być obiektem zainteresowań transplantologów.

Na obecnym etapie wiedzy brak jest też zdefiniowanych czynników predykcyjnych GvM. Po publikacji Childa i wsp. w 2000 r. wydawało się, że takim czynnikiem może być wystąpienie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) po uzyskaniu całkowitego chimeryzmu dawcy w zakresie limfocytów T. Jednakże wyniki kolejnych prac poddały krytyce ten punkt widzenia. Opracowanie skutecznych klinicznie prób selektywnej immunoterapii pozwoliłoby być może rozwiązać ten problem.

Nie wydaje się jednak, aby w dobie rozwoju terapii celowanej allotransplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych (zarówno sposobem klasycznym, jak i NST/RIC) znalazła miejsce w leczeniu przerzutowych guzów litych; jeśli już to być może w wyselekcjonowanej grupie chorych na raka nerkowokomórkowego.

Piśmiennictwo

- Sandmaier BM. Transplantation related and unrelated donors: outcomes for hematologic malignancies. *American Society of Hematology* 2002; 392-8.
- Slavin S. Immunotherapy of cancer with alloreactive lymphocytes. *N Engl J Med* 2000; 343: 802-3.
- Feinstein L, Storb R. Nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 95-100.
- Mineishi S, Schuening FG. Graft-versus-host disease in mini-transplant. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1969-80.
- Childs R, Srinivasan R. Advances in allogeneic stem cell transplantation: directing graft-versus-leukemia at solid tumors. *Cancer J* 2002; 8: 2-11.
- Lundqvist A, Childs R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as immunotherapy for solid tumors: current status and future directions. *J Immunother* 2005; 28: 281-8.
- Childs R, Chernoff A, Contentin N, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 750-8.
- Bregni M, Doderio A, Peccatori J, et al. Nonmyeloablative conditioning followed by hematopoietic cell allografting and donor lymphocyte infusions for patients with metastatic renal and breast cancer. *Blood* 2002; 99: 4234-6.
- Rini BI, Zimmerman T, Stadler WM, Gajewski TF, Vogelzang NJ. Allogeneic stem-cell transplantation of renal cell cancer after nonmyeloablative chemotherapy: feasibility, engraftment, and clinical results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2017-24.
- Hentschke P, Barkholt L, Uzunel M, et al. Low-intensity conditioning and hematopoietic stem cell transplantation in patients with renal and colon carcinoma. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 253-61.
- Ueno NT, Cheng YC, Rondon G, et al. Rapid induction of complete donor chimerism by the use of a reduced-intensity conditioning regimen composed of fludarabine and melphalan in allogeneic stem cell transplantation for metastatic solid tumors. *Blood* 2003; 102: 3829-36.
- Sarina B, Mazza R, Castagna L, Todisco E, Bertani G, Timofeeva I. Immunomodulation in patients with solid tumour progressing after allogeneic stem cell transplantation and reduced-intensity conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: S203.
- Grosso F, Corradini P, Carrabba M, Castagna L, Pedrazzoli P, Gobet U, Demirel T. Allogeneic stem cell transplantation in advanced soft tissue sarcomas: a retrospective analysis of the EBMT Solid Tumours Working Party (STWP). *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: S53.
- Renga M, Pedrazzoli P, Siena S. Present results and perspectives of allogeneic non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation for treatment of human solid tumors. *Ann Oncol* 2003; 14: 1177-84.
- Rzepecki P, Żońnierek J, Sarosiek T, Langiewicz P, Szczylik C. Allogeneic non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation for treatment of metastatic renal cell carcinoma – single center experience. *Neoplasma* 2005; 52: 238-42.
- Deptała A, Asendrych A, Jółkowska J, Boguradzki P, Gronkowska A, Urbanowska E, Witt M, Jędrzejczak W. Preliminary results of non-myeloablative stem cell transplantation for the treatment of resistant haematological malignancies (rHM) and advanced solid tumours (aST). *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: S327.

Adres do korespondencji

dr hab. med. **Andrzej Deptała**
 Klinika Onkologii, Hematologii i Chorób Wewnętrznych
 CSK MSWiA
 ul. Wołoska 137
 02-507 Warszawa
 tel. +48 22 508 19 80; telefaks +48 22 508 19 78
 e-mail: andrzej.deptala@cskmswia.pl