

Przeszczepianie macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) od allogenicznego dawcy jest postępowaniem z wyboru w leczeniu części chorych z ciężkimi niedoborami tkanki krwiotwórczej i nowotworami tego układu. Analiza krzywych przeżycia 353 chorych, w tym 280 z nowotworami krwi poddanych temu zabiegowi, wskazuje: (1) ogólnie ok. 50% chorych z nowotworami krwi cięższy się 5-letnim przeżyciem po zabiegu, (2) krzywa osiąga *plateau* po tym czasie, (3) przeżycie związane jest ze stadiem choroby przed zabiegiem, (4) efektywność przeszczepień od niespokrewnionych dawców niewiele ustępuje tej osiągananej przy dobranym rodzeństwie, (5) efektywność przeszczepienia w ostatnim 10-leciu jest wyraźnie lepsza w porównaniu z wcześniejszym okresem.

Słowa kluczowe: HSCT, nowotwory krwi, krzywe przeżycia

Przeszczepianie komórek krwiotwórczych od dawców allogenicznych: wyniki leczenia na podstawie doświadczenia Dolnośląskiego Centrum Transplantacji Komórkowych z Krajowym Bankiem Dawców Szpiku

Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: results of the procedure in The Lower Silesian Center of Cellular Transplantation with National Bone Marrow Donors Registry

Andrzej Lange^{1, 2}, Mariola Sędzimirska¹

¹Dolnośląskie Centrum Transplantacji Komórkowych z Krajowym Bankiem Dawców Szpiku, Wrocław

²Laboratorium Immunologii Klinicznej, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, Wrocław

Wstęp

Przeszczepianie macierzystych komórek krwiotwórczych (*haematopoietic stem cell transplantation* – HSCT) należy obecnie do arsenału rutynowych procedur medycznych, pomimo krótkiego okresu doświadczeń w tym zakresie. Jeszcze niewiele ponad 30 lat temu procedura ta traktowana była jako postępowanie doświadczalne, zarezerwowane dla chorych w krytycznych fazach choroby. Materiałem transplantacyjnym był szpik kostny. Początkowo dawcami szpiku z wyboru było identyczne w układzie HLA rodzeństwo przy akceptowaniu odmienności genetycznych, które niosły ze sobą inne chromosomy. Identyfikacja w układzie HLA determinowała bowiem sukces terapii. Sukces medyczny procedury, która – jak się okazało – daje szansę przeżycia chorym z wrodzonymi niedoborami układu krwiotwórczego i nowotworami tego układu, uwidocznili bolesny brak dawców dla tych chorych, którzy nie mieli dobrego rodzeństwa. Rozpoczęła się era poszukiwania możliwości przeszczepienia szpiku od dawców niespokrewnionych. Kluczem do sukcesu było poznanie organizacji głównego *locus* zgodności tkankowej u człowieka i opracowanie metod genetycznego opisu specyficzności HLA na poziomie jednego nukleotydu. Procedura ta, skutecznie wdrożona w naszym ośrodku, pozwala na precyzyjne dobranie dawcy niespokrewnionego. Okazało się, że skuteczność transplantacyjna przy przeszczepieniu od dawcy niespokrewnionego związana jest z optymalnością doboru i jeżeli taki dobór jest dotrzymany, szansa wieloletniego przeżycia chorego po HSCT od dawcy niespokrewnionego niewiele odbiega od efektu przeszczepienia od dobrego w HLA rodzeństwa. To zrównanie szansy jest, niestety, okupione bardziej drastyczną okołoprzeszczepową immunosupresją. Ryzyko tego postępowania szczególnie jest równoważone lepszym nadzorem nad infekcjami oportunistycznymi przede wszystkim związanymi z reaktywacją wirusów, zwłaszcza z ro-

HSCT from an allogeneic donor is a life-saving procedure in some inborn errors and blood cancers. Analysis of survival curves of 353 patients, among them 280 with leukaemia and lymphomas, shows: (1) in general 50% of patients with blood cancers enjoy 5-year survival, (2) a plateau is reached after 5 years, (3) stage of disease at transplantation affects outcome, (4) survival of pts receiving transplant from unrelated or haploidentical donors is fairly inferior as compared to sibling transplantation and (5) survival rate of pts receiving transplant in last 10 years is superior to that in pts transplanted in years 1889–1996.

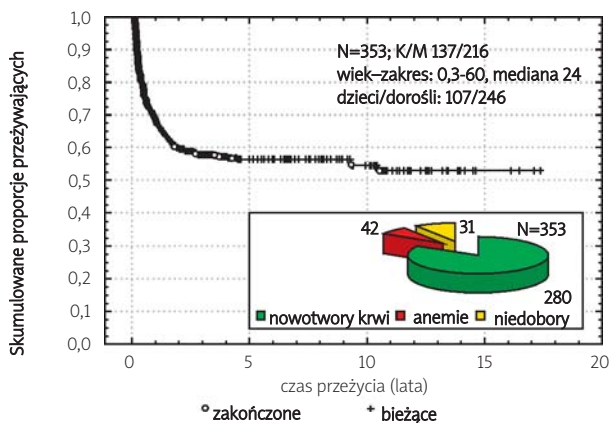
Key words: HSCT, blood cancers, survival curves.

dziny *Herpes* i infekcjami grzybiczymi. Nadzór ten możliwy jest dzięki rutynowemu zastosowaniu, jak to ma miejsce w naszym ośrodku, metod genetycznych, które pozwalają na określenie liczby kopii danego wirusa, co stanowi przesłankę do stonowania immunosupresji i wdrożenia leczenia. Kolejnym pozytywnym elementem rozwoju transplantologii macierzystych komórek krwiotwórczych było wdrożenie alternatywnego do szpiku źródła komórek krwiotwórczych, jakimi okazała się krew obwodowa, o ile zmobilizowano do niej szpikowe komórki macierzyste (przez podawanie dawcy czynnika wzrostowego G-CSF), oraz krew pępowinowa. Trzecim elementem, stanowiącym fundament obecnego postępu, jest zrezygnowanie w odpowiednich sytuacjach z uwarunkowania przeszczepienia (postępowanie niszczące szpik kostny, a więc zarówno własne komórki macierzyste chorego, jak i komórki nowotworowe, o ile jest to przypadek nowotworu tego układu) chemio-/radioterapią mieloablacyjną na rzecz uwarunkowania o zmniejszonej toksyczności. Okazało się bowiem, że nie zawsze konieczne jest zniszczenie własnego szpiku chorego chemio-/radioterapią, a wystarcza mocniejsza immunosupresja i bezbronny z powodu braku odporności własny szpik kostny niszczone jest przez wszczepione limfocyty allogeniczne. Jest to reakcja przeszczep przeciwko allogenicznemu szpikowi, czytaj – także przeciwko chorym komórkom tego szpiku (wady wrodzone) i przeciwko białaczce. Mniejsza toksyczność uwarunkowania, to również mniejsze straty związane z toksycznością procedury i mniejsze ryzyko reakcji przeszczep przeciwko gospodarzowi. To ostatnie powikłanie stanowi o niepowodzeniu postępowania, o ile manifestuje się w zaawansowanym stopniu, a także upośledza jakość życia po przeszczepieniu. Już w najbliższym czasie postęp medycyny transplantacyjnej będzie określony lepszą kontrolą i wykorzystaniem reakcji przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Bieżące doniesienie nie jest niczym innym, jak przedstawieniem krzywych przeżycia chorych po HSCT leczonych w najdłużej działającym w Polsce ośrodku, którego już prawie 20-letnie doświadczenie pozwala na zobiektywizowanie efektu leczenia. Krzywe przeżycia obejmują allogeniczne przeszczepienia zarówno od dobrego rodzeństwa, jak i alternatywnych dawców, głównie niespokrewnionych.

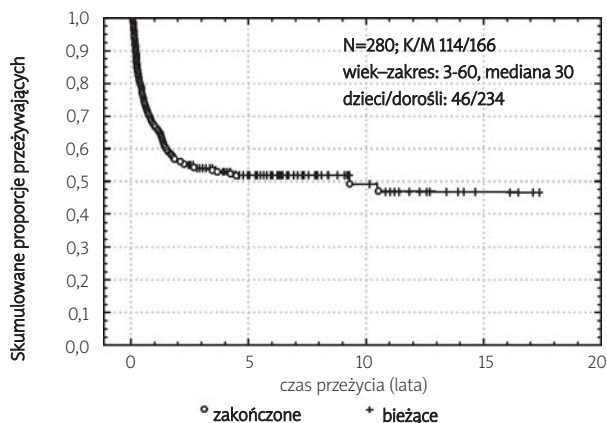
Krzywe przeżycia i ich analiza

Ogółem leczeniu poddano 353 chorych (ryc. 1.). Nowotwory krwi były udziałem 79% chorych. Dotyczyły one 280 pacjentów. Wśród rozpoznań dominowały białaczki, w tym limfoblastyczne (24%) i szpikowe (23%) oraz choroby należące do zespołów mieloproliferacyjnych (37%). Ta ostatnia grupa chorych to przede wszystkim pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową, dominujący szczególnie przed erą imatinibu, ale są w niej również chorzy cierpiący z powodu osteomielifibrozy i nadpłytkowości samoistnej. Pięcioletnie przeżycie w grupie chorych z nowotworami krwi wynosi ok. 50% i jest niewiele niższe od przeżycia wszystkich chorych poddanych leczeniu allogenicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych (ryc. 1. i 2.). Różnica w wieloletnim przeżyciu chorych z nowotworami krwi w odniesieniu do chorych nieonkologicznych wynika przede wszystkim z ryzyka wznowy choroby u pacjentów nowotworowych, która praktycznie nie występuje w niedokrwistościach aplastycznych i wrodzonych niedoborach odporności. Ryzyko wznowy jest związane ze stadium choroby przed przeszczepieniem. Pacjenci, będący w drugiej lub kolejnej remisji mają mniejsze szanse wieloletniego przeżycia w porównaniu z pacjentami, u których przeszczep wykonano w pierwszej remisji (ryc. 4.). Jest to widoczne również u chorych z przewlekłą białaczką szpikową. Pacjenci z wieloletnim doświadczeniem chorobowym, jak również z mnogimi aberracjami chromosomalnymi należą do grupy większego ryzyka przebiegu potransplantacyjnego. Krzywe przeżycia chorych z przewlekłą białaczką szpikową wskazują wyraźnie, że uwa-



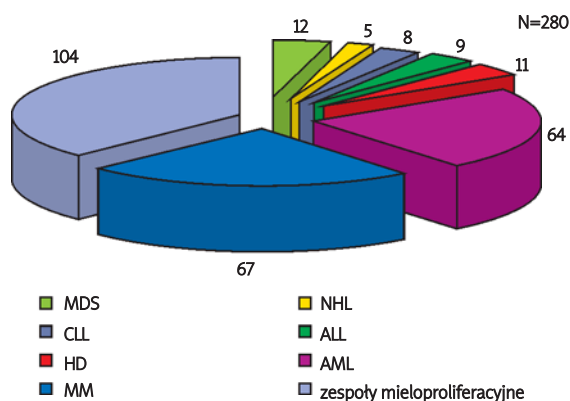
Ryc. 1. Krzywa przeżycia pacjentów poddanych przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych (od rodzinnych lub alternatywnych dawców – niespokrewnieni lub rodinni haploidentyczni) od lutego 1989 do września 2006 r.

Fig. 1. Cumulative proportion of survival for patients after allotransplantation (SIB or alternative donors – unrelated or related haploidentical) from February 1989 to September 2006



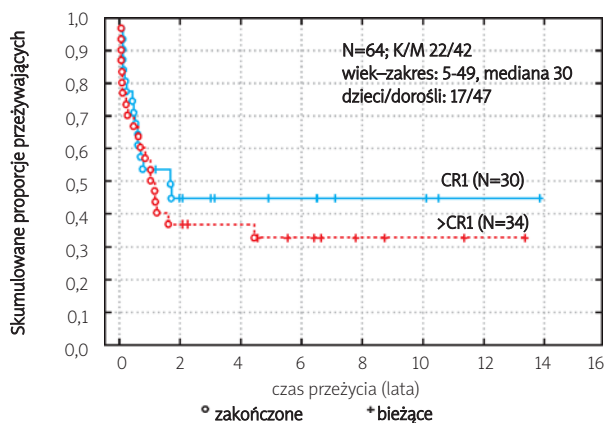
Ryc. 2. Krzywa przeżycia pacjentów z nowotworami krwi (profil rozpoznania patrz ryc. 3.) po HSCT (od rodzinnych lub alternatywnych dawców – niespokrewnieni lub rodinni haploidentyczni) od lutego 1989 do września 2006 r.

Fig. 2. Cumulative proportion of survival for patients with haematological malignancies after allotransplantation (SIB or alternative donors – unrelated or related haploidentical) from February 1989 to September 2006



Ryc. 3. Profil rozpoznania chorych z nowotworami krwi (zespoły mieloproliferacyjne: głównie przewlekła białaczka szpikowa, osteomielifibroza i samoistna nadpłytkowość)

Fig. 3. Profile of diagnosis for patients with haematological malignancies (myeloproliferative syndroms include: Chronic Myelogenous Leukemia, Myelofibrosis and Thrombocytomia Essentialis)



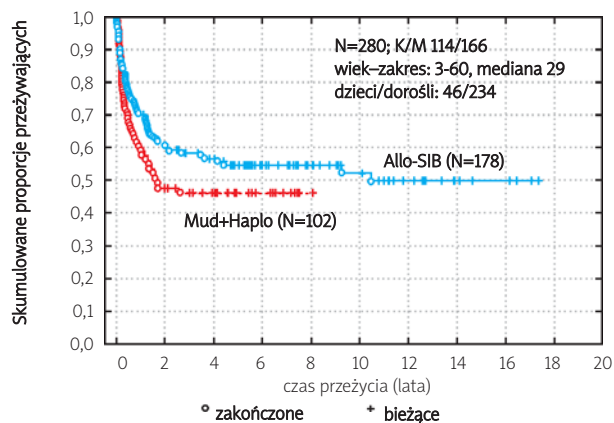
Ryc. 4. Krzywe przeżycia chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną po HSCT w odniesieniu do stadium choroby przed zabiegiem

Fig. 4. Cumulative proportion of survival for patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in relation to stadium before transplantation

runkowanie o zredukowanej toksyczności jest szczególnie korzystne u pacjentów z tym rozpoznaniem (danych nie pokazano). Ryc. 5. dokumentuje postęp w przeszczepieniach od niespokrewnionych dawców, prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia w tej grupie w rzeczywistości nie tak bardzo odbiega od obserwowanego przy przeszczepieniach od dobrego rodzeństwa. Zmniejszona toksyczność uwarunkowana, perfekcyjny dobór dawców, wykonanie zabiegu w optymalnym stadium onkologicznym – to obiektywne czynniki warunkujące najlepsze wykorzystanie dobrodziejstwa zabiegu. Ważny jest również subiektywny czynnik medyczny, związany z kompetencją i doświadczeniem zespołu oraz organizacją pracy. Widoczne jest to również w naszym ośrodku – krzywa przeżycia chorych, u któ-

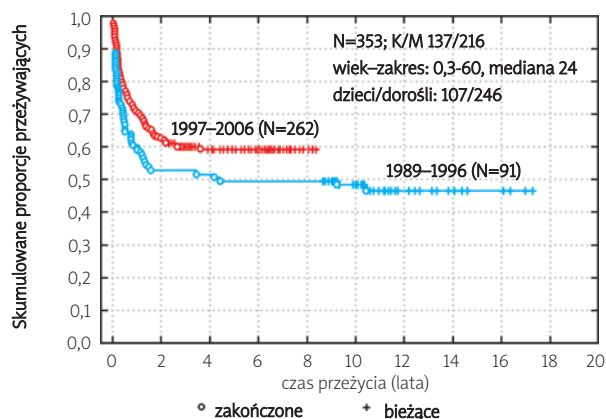
rych przeszczepę wykonano w ciągu ostatnich 9 lat, jest korzystniejsza niż ta w pierwszych 7 latach naszej działalności, i to przy wykonywaniu przeszczepień od niespokrewnionych dawców, co jest związane z bardziej złożoną logistyką leczenia tych chorych (ryc. 6).

Analiza toru krzywych przeżycia wskazuje, że największe straty obserwujemy w ciągu 2 pierwszych lat po leczeniu, co jest związane z toksycznością procedury i manifestującymi się wznowami, zwłaszcza u chorych z większej grupy ryzyka. Pozytywnym elementem przedstawionych tu obserwacji jest to, że osiągamy plateau przebiegu krzywej, której przebieg praktycznie nie różni się w czasie od 4 do 18 lat po zabiegu.



Ryc. 5. Krzywa przeżycia pacjentów poddanych HSCT od rodzinnych i alternatywnych dawców (niespokrewnieni lub rodinni haploidentyczni)

Fig. 5. Cumulative proportion of survival for patients after allotransplantation from related and alternative donors (unrelated or related haploidentical)



Ryc. 6. Krzywa przeżycia pacjentów po HSCT w dwóch okresach (okres od 1997 r. obejmuje również pacjentów przeszczepionych od niespokrewnionych dawców)

Fig. 6. Cumulative proportion of survival for patients after allotransplantation (SIB or alternative donors – unrelated or related haploidentical) by two time-spans

Przedstawione dane dokumentują skuteczność HSCT w leczeniu chorób nowotworowych krwi, a związany z poprawą technologii i doświadczeniem postęp w efektywności dobrze świadczy rozwoju tej dziedziny medycyny.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. **Andrzej Lange**
 Dolnośląskie Centrum Transplantacji Komórkowych
 z Krajowym Bankiem Dawców Szpiku
 ul. Grabiszyńska 105
 53-439 Wrocław
 tel. +48 71 783 13 75
 faks +48 71 362 15 12
 e-mail: lange@dctk.wroc.pl