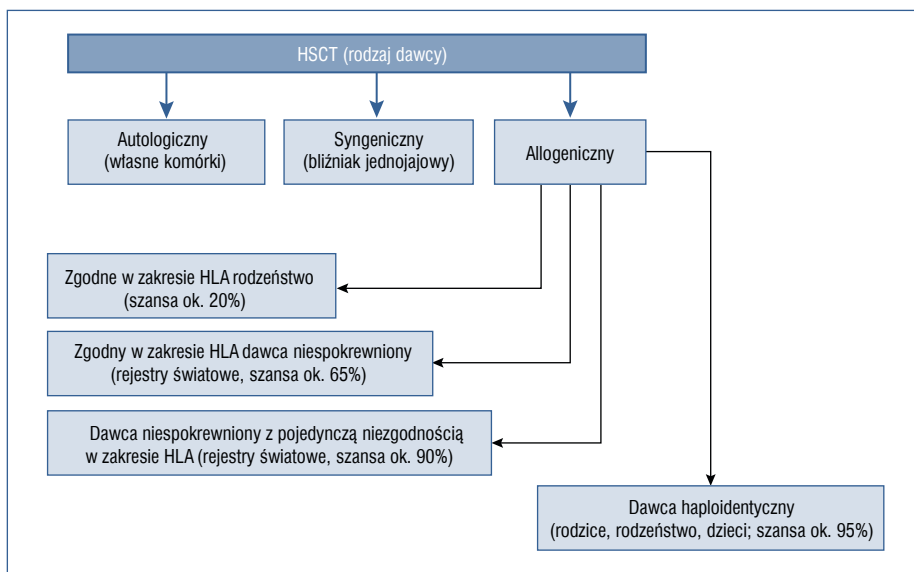


3.1. Przeszczenie krwiotwórczych komórek macierzystych

Sebastian Giebel

3.1.1. Wprowadzenie

Znaczna część nowotworów cechuje się wrażliwością na chemioterapię (CTH, *chemotherapy*) i radioterapię (RTH, *radiotherapy*). Stosowanie CTH w dawkach konwencjonalnych często nie wystarczy do wyleczenia. Czynnikiem limitującym dawkowanie jest głównie mielotoksyczność. Przeszczenie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) umożliwia stosowanie leczenia w dawkach mieloablacyjnych (kilkakrotnie większych niż stosowane rutynowo), co pozwala na znaczną intensyfikację terapii. W przypadku przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) występuje dodatkowy efekt immunologiczny — „przeszczep przeciw nowotworowi” (limfocyty dawcy aktywnie niszczą komórki nowotworowe w organizmie biorcy). Przeszczenie krwiotwórczych komórek macierzystych umożliwia wyleczenie lub zwiększa jego szanse w przypadku wielu chorób nowotworowych i stosuje się je w przypadku pierwotnej lub wtórnej niewydolności szpiku. Po raz pierwszy zastosowano je z powodzeniem w latach 60. XX wieku. Obecnie w Europie wykonuje się ponad 30 tys. tego typu zabiegów rocznie i liczba ta stale się zwiększa [1]. Procedura HSCT cechuje się dużym zróżnicowaniem w zależności od typu dawcy (ryc. 3.1.1), źródła wykorzystywanych komórek macierzystych oraz rodzaju postępowania przygotowawczego [2].



Rycina 3.1.1. Rodzaje dawców krwiotwórczych komórek macierzystych; HSCT (*hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; HLA (*human leukocyte antigens*) — ludzkie antygeny leukocytarne

3.1.2. Rodzaj dawcy

3.1.2.1. Przeszczepienia autologiczne

W przypadku przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (*auto-HSCT*, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) komórki te pobiera się od chorego, przechowuje i — po zastosowaniu terapii mieloablacyjnej — przeszczepia tej samej osobie. Procedura ta jest względnie bezpieczna — śmiertelność zależna od powikłań wynosi 0,5–5%. Efekt przeciwnowotworowy zależy jednak wyłącznie od odpowiedzi na leczenie wysokodawkowe. Warunkami powodzenia są zachowana chemio-/radiowrażliwość nowotworu, a także względnie mała masa guza. Przy dużej aktywności nowotworu zachodzi możliwość kontaminacji materiału przeszczepowego komórkami nowotworowymi i ich reinfuzji, co z kolei może skutkować nawrotem choroby.

3.1.2.2. Przeszczepienia allogeniczne

Optymalnym dawcą materiału do *allo-HSCT* jest członek rodziny chorego zgodny pod względem genotypu ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*). Wyróżnia się 6 grup antygenów HLA podzielonych na klasy (klasa I: HLA-A, -B i -C oraz klasa II: HLA-DR, -DQ i -DP). Genotyp HLA jest układem wysoce polimorficznym, więc szansa zgodności dotyczy przede wszystkim rodzeństwa (przy założeniu odziedziczenia tych samych haplotypów przez rodzeństwo od obojga rodziców; szansa ta w odniesieniu do jednego dziecka wynosi 1:4, a w przypadku większej liczby dzieci prawdopodobieństwo to jest wyrażone wzorem $1-0,75^n$, gdzie n oznacza liczbę posiadanego rodzeństwa).

W procesie doboru oznacza się również HLA rodziców, głównie w celu weryfikacji poprawności badania. U dawcy należy wykonać badania zmierzające do wykluczenia obecności chorób nowotworowych oraz czynnych infekcji (np. wirusowego zapalenia wątroby).

W wypadku osób, które nie mają zgodnego dawcy rodzinnego, poszukuje się zgodnie w zakresie HLA dawcy niespokrewnionego (wśród wolontariuszy, którzy zadeklarowali gotowość oddania komórek krwiotwórczych i zgłosili się w tym celu do jednego ze światowych rejestrów). Rejestry obejmują obecnie ponad 30 mln ochotników (w tym ok. 1,3 mln Polaków). Mimo ogromnego polimorfizmu genów HLA daje to szansę znalezienia zgodnego dawcy równą 65%. Jako zgodność rozumie się identyczność kodowanych cząsteczek HLA-A, -B, -C, -DR i -DQ. Znaczenia HLA-DP jednoznacznie nie określono. W przeciwieństwie do transplantacji narządów unaczynionych różnica grup krwi między biorcą a dawcą nie stanowi przeciwwskazania. Po HSCT biorca przyjmuje grupę krwi dawcy.

W przypadku chorób dużego ryzyka, gdy allo-HSCT jest jedyną metodą dającą możliwość wyleczenia, akceptuje się transplantacje od dawcy częściowo niezgodnego w zakresie HLA. W odniesieniu do dawców niespokrewnionych tolerancja dotyczy zazwyczaj pojedynczego *locus*. W przypadku dawców rodzinnych są też wykonywane przeszczepienia przy niezgodności całego haplotypu [3]. Dawcę haploidentycznego (w połowie zgodnego w zakresie HLA) ma prawie każdy chory. Dawcą takim mogą być rodzice, dzieci, większość rodzeństwa lub dalsza rodzina. Należy jednak wykluczyć obecność w surowicy biorcy przeciwciał swoistych dla niezgodnych cząsteczek HLA u dawcy. Zaletą jest możliwość identyfikacji dawcy i zorganizowania procedury w krótkim czasie. Istnieje wiele odmian procedury HSCT od dawcy haploidentycznego. W części z nich stosuje się inżynierię materiału przeszczepowego zmierzającą między innymi do usunięcia limfocytów T, które mogłyby wywołać chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*). Współcześnie najczęściej wykorzystuje się jednak protokół z zastosowaniem dużych dawek cyklofosfamidu we wczesnym okresie potransplantacyjnym. Postępowanie takie pozwala na zniszczenie większości pochodzących od dawcy alloreaktywnych limfocytów z zachowaniem komórek macierzystych i limfocytów pozostających w stanie spoczynku. Obniża to ryzyko wystąpienia GvHD, natomiast nie upośledza istotnie odnowy układów krwiotwórczego i chłonnego [4].

Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych wiąże się z możliwością wystąpienia reakcji „przeszczep przeciw nowotworowi”. Skuteczność allo-HSCT jest potencjalnie większa niż auto-HSCT i nie ma ryzyka kontaminacji materiału przeszczepowego komórkami nowotworowymi. Z kolei jednak allo-HSCT wiąże się z koniecznością stosowania immunosupresji farmakologicznej i niebezpieczeństwem wystąpienia wielu powikłań immunologicznych. O ile główną przyczyną niepowodzeń po auto-HSCT jest nawrót lub progresja nowotworu, o tyle w przypadku allo-HSCT istotnym problemem pozostaje śmiertelność zależna od procedury, wynosząca 15–40%.

3.1.2.3. Przeszczepienia syngeniczne

Szczególnym rodzajem dawcy jest bliźniak jednojajowy, a więc osoba identyczna pod względem genetycznym. Nie zachodzi tu konieczność stosowania immunosupresji. Ryzyko powikłań jest podobne jak w przypadku auto-HSCT, nie ma natomiast ryzyka zanieczyszczenia materiału przeszczepowego komórkami nowotworowymi. Niestety trans-

plantacje od dawców syngenicznych z powodu ich bardzo małej dostępności są rzadko wykonywane.

3.1.3. Źródła macierzystych komórek krwiotwórczych

3.1.3.1. Komórki macierzyste z krwi obwodowej

Krew obwodowa stanowi współcześnie najczęściej wykorzystywane źródło HSCT do transplantacji (99% auto-HSCT i 80% allo-HSCT) [1]. W stanie spoczynkowym ich liczba we krwi jest jednak bardzo mała. Aby móc zgromadzić wystarczający do transplantacji materiał, konieczna jest uprzednia stymulacja dawcy, zwana mobilizacją. Do tego celu stosuje się czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią [5]. Ten drugi sposób jest zarezerwowany wyłącznie dla auto-HSCT. U chorych na chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin's lymphoma*) i chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) do mobilizacji często wykorzystuje się kursy chemioterapii stosowane rutynowo w ramach leczenia systemowego. Najczęściej stosowane protokoły mobilizacji zestawiono w tabeli 3.1.1.

Komórki macierzyste z krwi obwodowej pozyskuje się metodą leukaferazy, co często wymaga założenia wkłucia centralnego. Pierwszy zabieg wykonuje się 5. dnia stosowania G-CSF, a w przypadku chemomobilizacji — w okresie wzrostu liczby neutrofilów po okresie neutropenii i potwierdzeniu, że liczba krążących we krwi komórek o fenotypie CD34+ wynosi co najmniej 10/ μ l; CD34 jest znacznikiem błonowym komórek macierzystych i progenitorowych. Komórki CD34+ oznacza się metodą cytometrii przepływowej.

Tabela 3.1.1. Protokoły mobilizacji komórek krwiotwórczych

| Protokół | Zastosowanie |
|---|--|
| G-CSF (filgrastym lub lenograstym) | Zdrowi dawcy, PCM |
| Cyklofosfamid + G-CSF | PCM, NHL, HL; szeroki zakres dawek cyklofosfamidu 1,5–7 g/m ² |
| Ara-C 1,6 g/m ² + G-CSF | Alternatywny dla cyklofosfamidu + G-CSF |
| Etopozyd 1,6 g/m ² + G-CSF | Alternatywny dla cyklofosfamidu + G-CSF |
| DHAP (cisplatyna, Ara-C, deksametazon) + G-CSF | Cytoredukcja; NHL, HL |
| ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) + G-CSF | Cytoredukcja; NHL, HL |
| ESHAP (etopozyd, Ara-C, cisplatyna, metylprednizolon) + G-CSF | Cytoredukcja; NHL, HL |
| Ara-C 2,4–12 g/m ² + G-CSF | Ostre białaczki |
| G-CSF + pleryksafor | Po niepowodzeniu wcześniejszej mobilizacji; PCM, NHL, HL |

G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; PCM (*plasma cell myeloma*) — szpiczak plazmocytowy; NHL (*non-Hodgkin lymphoma*) — chłoniak nie-Hodgkina; HL (*Hodgkin lymphoma*) — chłoniak Hodgkina; Ara-C — arabinozyd cytozynny

W przypadku auto-HSCT za liczbę wystarczającą do pojedynczej transplantacji uznaje się 2×10^6 komórek CD34+ w przeliczeniu na 1 kg masy ciała. Planując podwójną procedurę auto-HSCT, dąży się do pobrania 5×10^6 komórek CD34+/kg masy ciała. W przypadku allo-HSCT liczba ta powinna przekraczać $3\text{--}4 \times 10^6$ komórek/kg masy ciała. W przypadku nieuzyskania odpowiedniej liczby komórek CD34+ po pierwszej leukaferezie zabieg można powtórzyć w kolejnych dniach.

Jeżeli mobilizacja się nie powiodła, co zdarza się w przypadku 10–40% pobrań autologicznych, zaleca się zastosowanie dodatkowo pleryksaforu — odwracalnego, selektywnego antagonisty receptora chemokinowego CXCR4 (IA). Do czynników ryzyka niepowodzenia mobilizacji zalicza się: długotrwałe stosowanie chemioterapii obejmującej leki mielotoksyczne, takie jak melfalan, analogi puryn, platynowce, stosowanie leków immunomodulujących, RTH obejmującą obszary krwiotworzenia, a także występowanie cytopenii w okresie bezpośrednio poprzedzającym mobilizację. Wskazuje się też podeszły wiek oraz zajęcie szpiku procesem chorobowym.

Komórki macierzyste przewidziane do auto-HSCT wymagają krioprezewacji — odpowiedniej preparatyki, kontrolowanego komputerowo mrożenia i przechowywania w parach ciekłego azotu. W takich warunkach mogą być przechowywane kilka miesięcy, a nawet lat.

3.1.3.2. Szpik kostny

Szpik kostny jest współcześnie wykorzystywany głównie do allo-HSCT. Pobranie przeprowadza się w znieczuleniu ogólnym, w warunkach sali operacyjnej przez aspirację z obu kości biodrowych. Pobiera się 10–15 ml treści szpikowej w przeliczeniu na 1 kg masy ciała dawcy. Za materiał wystarczający do uzyskania wszczepu uznaje się szpik zawierający przynajmniej 2×10^6 komórek jądrzastych na 1 kg masy ciała biorcy w przypadku rodzeństwa zgodnego w zakresie HLA i przynajmniej 3×10^6 /kg masy ciała biorcy w przypadku dawców niespokrewnionych. W razie niezgodności grup krwi między dawcą a biorcą, zależnie od jej kierunku, szpik należy poddać preparatyce polegającej na usunięciu erytrocytów, osocza lub obu tych składników.

W porównaniu z HSCT z krwi obwodowej transplantacja szpiku cechuje się dłuższym okresem regeneracji krwiotworzenia. Z kolei w odniesieniu do allo-HSCT ze szpiku wykazano niższe ryzyko wystąpienia przewlekłej GvHD. W większości analiz odległe wyniki dla obu źródeł komórek macierzystych były porównywalne.

3.1.3.3. Krew pępowinowa

Krew pępowinową w objętości 100–150 ml pobiera się z łożyska po przecięciu pępowiny, a następnie zamraża i przechowuje w odpowiednich bankach. Dane dotyczące komórkowości i cech HLA są dostępne w światowych rejestrach. Zalety transplantacji krwi pępowinowej od dawcy niespokrewnionego obejmują krótki czas pozyskania materiału i większą tolerancję pod względem zgodności HLA. Niestety komórkowość jest stosunkowo mała i ilość materiału zazwyczaj wystarcza tylko dla dzieci. Czas do wszczepu jest dłuższy w porównaniu z innymi źródłami komórek krwiotwórczych. Można zwiększyć prawdopodobieństwo uzyskania wszczepu, przeszczepiając jednocześnie 2 jednostki krwi pępowinowej od dwóch różnych dawców. W ostatnich latach liczba transplantacji

krwi pępowinowej znacznie się zmniejszyła — w jej miejsce stosuje się transplantacje od dawców haploidentycznych. Wynika to między innymi z dużych kosztów procedury.

3.1.4. Procedura przygotowawcza

Przed HSCT u biorcy należy dokładnie ocenić stadium nowotworu, określić wydolność narządów (wątroby, nerek, serca i płuc), wykluczyć czynne zakażenia (takie jak wirusowe zapalenie wątroby, zakażenie ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności [HIV, *human immunodeficiency virus*], wirusem cytomegalii [CMV, *cytomegalovirus*], zakażenie wirusem Epsteina-Barr [EBV, *Epstein-Barr virus*]), oznaczyć grupę krwi oraz przeprowadzić konsultacje laryngologiczną, stomatologiczną i ginekologiczną.

Celem postępowania bezpośrednio przed HSCT, zwanego kondycjonowaniem, jest zwalczanie nowotworu (w przypadku allo-HSCT dodatkowo wywołanie stanu immunoablacji umożliwiającego wszczep). Leczenie może obejmować napromienianie całego ciała w skojarzeniu z CTH lub wyłącznie CTH. Wyróżnia się protokoły mieloablacyjne, protokoły o zredukowanej intensywności oraz protokoły niemieloablacyjne. Kondycjonowanie mieloablacyjne to takie, po którym nie jest możliwa odnowa autologicznej hematopoezy. Zniszczenie szpiku ma charakter nieodwracalny — transplantacja jest niezbędnym warunkiem przeżycia. U chorych na białaczki szpikowe najczęściej stosuje się busulfan w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub fludarabiną, u chorych na szpiczaka plazmocytowe — duże dawki melfalanu, a w chłoniakach — protokół BEAM (karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan). Protokoły o zredukowanej intensywności powodują długotrwałą (do ok. 28 dni) cytopenię, jednak w tym przypadku jest możliwa odnowa autologiczna. Z kolei protokoły niemieloablacyjne wywołują tylko nieznaczną cytopenię. Zakłada się w tym wypadku, że efektywność procedury przeszczepowej będzie zależała głównie od immunologicznej reakcji „przeszczep przeciw nowotworowi”. Pozwala to ograniczyć toksyczność leczenia i stosować allo-HSCT u chorych w podeszłym wieku i z istotnymi chorobami współwystępującymi. Protokoły najczęściej stosowane w onkologii zestawiono w tabeli 3.1.2.

Oprócz CTH i RTH w przygotowaniu do allo-HSCT stosuje się też globulinę antytymocytarną. Niszczy ona limfocyty T pochodzące z materiału przeszczepowego, przyczyniając się do obniżenia ryzyka przewlekłej GvHD. Zgodnie z wynikami prospektywnych badań klinicznych powinna być stosowana przy transplantacjach od dawców niespokrewnionych i rodzinnych, zwłaszcza jeśli materiałem przeszczepowym są komórki pobierane z krwi obwodowej (IA) [6].

3.1.5. Wskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

O wskazaniach do HSCT oraz wyborze dawcy decydują: rozpoznanie, podtyp choroby (w tym czynniki ryzyka progresji), wiek, stan biologiczny chorego. Za górną granicę wieku w przypadku auto-HSCT uznaje się zazwyczaj 65 lat, a w przypadku allo-HSCT z przygotowaniem mieloablacyjnym — 55 lat. W obu przypadkach ważniejszy od wieku metrykalnego jest jednak stan biologiczny pacjenta, zwłaszcza obecność istotnych schorzeń

Tabela 3.1.2. Protokoły przygotowawcze

| Nazwa | Łączna dawka | Dzienna dawka | Droga podania | Dni |
|-----------------------|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------------------|
| Mieloablacyjne | | | | |
| Cy/TBI | | | | |
| Cyklofosfamid | 120 mg/kg mc. | 60 mg/kg mc. | <i>i.v.</i> | -6., -5. |
| TBI | 12 Gy | 4 Gy | | -3., -2., -1. |
| TBI/Vep | | | | |
| TBI | 12 Gy | 4 Gy | | -6., -5., -4. |
| Etopozyd | 60 mg/kg mc. | 60 mg/kg mc. | <i>i.v.</i> | -3. |
| Cy/Vep/TBI | | | | |
| Cyklofosfamid | 120 mg/kg mc. | 60 mg/kg mc. | <i>i.v.</i> | -6., -5. |
| Etopozyd | 30 mg/kg mc. | 30 mg/kg mc. | <i>i.v.</i> | -4. |
| TBI | 12 Gy | 4 Gy | | -3., -2., -1. |
| Bu/Cy | | | | |
| Busulfan | 16 mg/kg mc. lub 12,8 mg/kg mc. | 4 mg/kg mc. 3,2 mg/kg mc.* | <i>p.o.</i> <i>i.v.</i> | -7., -6., -5., -4. |
| Cyklofosfamid | 120 mg/kg mc. | 60 mg/kg mc. | <i>i.v.</i> | -3., -2. |
| Bu/Flu | | | | |
| Busulfan | 12,8 mg/kg mc. | 3,2 mg/kg mc. | <i>i.v.</i> | -6., -5., -4., -3. |
| Fludarabina | 160 mg/m ² | 40 mg/m ² | <i>i.v.</i> | -6., -5., -4., -3. |
| Bu/Mel | | | | |
| Busulfan | 16 mg/kg mc. lub 12,8 mg/kg mc. | 4 mg/kg mc. 3,2 mg/kg mc. | <i>p.o.</i> <i>i.v.</i> | -5., -4., -3., -2. |
| Melfalan | 140 mg/m ² | 140 mg/m ² | <i>i.v.</i> | -1. |
| BEAM | | | | |
| Karmustyna | 300 mg/m ² | 300 mg/m ² | <i>i.v.</i> | -6. |
| Etopozyd | 800 mg/m ² | 200 mg/m ² | <i>i.v.</i> | -5., -4., -3., -2. |
| Ara-C | 800 mg/m ² | 200 mg/m ² | <i>i.v.</i> | -5., -4., -3., -2. |
| Melfalan | 140 mg/m ² | 140 mg/m ² | <i>i.v.</i> | -1. |
| CBV | | | | |
| Karmustyna | 300 mg/m ² | 100 mg/m ² | <i>i.v.</i> | -6. |
| Etopozyd | 800 mg/m ² | 200 mg/m ² | | -5., -4., -3., -2. |
| Cyklofosfamid | 4,8-7,2 g/m ² | 1,2-1,8 g/m ² | <i>i.v.</i> | -5., -4., -3., -2. |
| Mel | | | | |
| Melfalan | 200 mg/m ² | 100 mg/m ² | <i>i.v.</i> | -3., -2. |



Tabela 3.1.2. cd. Protokoły przygotowawcze

| Nazwa | Łączna dawka | Dzienna dawka | Droga podania | Dni |
|--------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| O zredukowanej intensywności* | | | | |
| Flu/TBI | | | | |
| Fludarabina | 120 mg/m ² | 30 mg/m ² | <i>i.v.</i> | -6., -5., -4., -3. |
| TBI | 8 Gy | 4 Gy | | -3., -2. |
| Flu/Bu2 | | | | |
| Fludarabina | 160 mg/m ² | 40 mg/m ² | <i>i.v.</i> | -5., -4., -3., -2. |
| Busulfan | 8 mg/kg mc. lub 6,4 mg/kg mc. | 4 mg/kg mc. 3,2 mg/kg mc. | <i>p.o.</i> <i>i.v.</i> | -5., -4. |
| Flu/Mel | | | | |
| Fludarabina | 150 mg/m ² | 30 mg/m ² | <i>i.v.</i> | -7., -6., -5., -4., -3. |
| Melfalan | 140 mg/m ² | 70 mg/m ² | <i>i.v.</i> | -2., -1. |
| Niemieloablacyjne | | | | |
| Flu/TBI | | | | |
| Fludarabina | 90 mg/m ² | 30 mg/m ² | <i>i.v.</i> | -4., -3., -2 |
| TBI | 2 Gy | 2 Gy | | 0. |
| Flu/Cy/TBI** | | | | |
| Fludarabina | 150 mg/m ² | 30 mg/m ² | <i>i.v.</i> | -6., -5., -4., -3., -2 |
| Cyklofosfamid | 29 mg/kg mc. | 14,5 mg/kg mc. | <i>i.v.</i> | -6., -5 |
| TBI | 2 Gy | 2 Gy | | -1 |

*W poszczególnych ośrodkach dawki fludarabiny i dni jej stosowania się różnią; **stosowane w protokołach uwzględniających cyklofosfamid podawany jako immunosupresja po transplantacji (dotyczy głównie transplantacji od dawców haploidentycznych); TBI (*total body irradiation*) — napromienianie całego ciała; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; *p.o.* (*per os*) — doustnie; Ara-C — arabinozyd cytozynny

współistniejących. Wprowadzenie protokołów przygotowania o zmniejszonej intensywności pozwoliło na stosowanie allo-HSCT nawet u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

Najczęstszym wskazaniem do allo-HSCT są białaczki oraz zespoły mielodysplastyczne, do auto-HSCT zaś — chłoniaki (zwłaszcza szpiczak plazmocytowy). Procedurę auto-HSCT rozważa się również jako opcję postępowania w niektórych nowotworach litych. Najczęstsze wskazania u dorosłych, zgodnie z rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Przeszczepiania Szpiku (*American Society for Blood and Marrow Transplantation*), opublikowanymi w 2015 roku, zestawiono w tabeli 3.1.3 (IIA) [7]. Wskazań do allo-HSCT nie różnicowano ze względu na rodzaj dawcy; w świetle współczesnych analiz w niewielkim stopniu wpływa on bowiem na wyniki transplantacji (IIIB) [7].

Tabela 3.1.3. Wskazania* do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) u chorych dorosłych (źródło [7])

| Wskazanie | Allogeniczne HSCT (allo-HSCT) | Autologiczne HSCT (auto-HSCT) |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Ostra białaczka szpikowa | | |
| CR1, niskie ryzyko | N | C |
| CR1, pośrednie ryzyko | S | C |
| CR1, wysokie ryzyko | S | C |
| CR2 | S | C |
| CR3+ | C | C |
| Bez remisji | C | N |
| Ostra białaczka promielocytowa | | |
| CR1 | N | N |
| CR2, remisja molekularna | C | S |
| CR2, bez remisji molekularnej | S | N |
| CR3+ | C | N |
| Bez remisji | C | N |
| Wznowa po auto-HSCT | C | N |
| Ostra białaczka limfoblastyczna | | |
| CR1, standardowe ryzyko | S | C |
| CR1, wysokie ryzyko | S | N |
| CR2 | S | C |
| CR3+ | C | N |
| Bez remisji | C | N |
| Przewlekła białaczka szpikowa | | |
| Faza przewlekła 1, nietolerancja TKI | C | N |
| Faza przewlekła 1, oporność na TKI | C | N |
| Faza przewlekła 2+ | S | N |
| Faza akceleracji | S | N |
| Faza blastyczna | S | N |
| Zespoły mielodysplastyczne | | |
| Ryzyko niskie/pośrednie-1 | C | N |
| Ryzyko pośrednie-2/wysokie | S | N |
| Ostra białaczka szpikowa/zespół mielodysplastyczny wtórny do terapii | S | N |



Tabela 3.1.3. cd. Wskazania* do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) u chorych dorosłych (źródło [7])

| Wskazanie | Allogeniczne HSCT (allo-HSCT) | Autologiczne HSCT (auto-HSCT) |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Włóknienie szpiku i zespoły mieloproliferacyjne | | |
| Pierwotne, niskie ryzyko | C | N |
| Pierwotne, pośrednie/wysokie ryzyko | C | N |
| Wtórne | C | N |
| Zespoły hipereozynofilowe, oporność | R | N |
| Dyskrazje plazmocytów | | |
| Szpiczak plazmocytowy, początkowa odpowiedź | D | S |
| Szpiczak plazmocytowy, chemiowrażliwa wznowa | C | S |
| Szpiczak plazmocytowy, oporność | C | C |
| Białaczka plazmatycznokomórkowa | C | C |
| Pierwotna amyloidoza | N | C |
| Zespół POEMS | N | R |
| Wznowa po auto-HSCT | C | C |
| Chłoniak Hodgkina | | |
| CR1 (PET-ujemny) | N | N |
| CR1 (PET-dodatni) | N | C |
| Pierwotna oporność, wrażliwy na CTH | C | S |
| Pierwotna oporność, niewrażliwy na CTH | C | N |
| Pierwsza wznowa, wrażliwy na CTH | S | S |
| Pierwsza wznowa, niewrażliwy na CTH | C | N |
| Druga lub kolejna wznowa | C | S |
| Wznowa po auto-HSCT | C | N |
| Chłoniak rozlany z dużych komórek B | | |
| CR1 (PET-ujemny) | N | N |
| CR1 (PET-dodatni) | N | C |
| Pierwotna oporność, wrażliwy na CTH | C | S |
| Pierwotna oporność, niewrażliwy na CTH | C | N |
| Pierwsza wznowa, wrażliwy na CTH | C | S |
| Pierwsza wznowa, niewrażliwy na CTH | C | N |
| Druga lub kolejna wznowa | C | S |
| Wznowa po auto-HSCT | C | N |



Tabela 3.1.3. cd. Wskazania* do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation) u chorych dorosłych (źródło [7])

| Wskazanie | Allogeniczne HSCT (allo-HSCT) | Autologiczne HSCT (auto-HSCT) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| Chłoniak grudkowy | | |
| CR1 | N | C |
| Pierwotna oporność, wrażliwy na CTH | S | S |
| Pierwotna oporność, niewrażliwy na CTH | S | N |
| Pierwsza wznowa, wrażliwy na CTH | S | S |
| Pierwsza wznowa, niewrażliwy na CTH | S | N |
| Druga lub kolejna wznowa | S | S |
| Transformacja do chłoniaka agresywnego | C | S |
| Wznowa po auto-HSCT | C | N |
| Chłoniak z komórek płaszczą | | |
| CR1/PR1 | C | S |
| Pierwotna oporność, wrażliwy na CTH | S | S |
| Pierwotna oporność, niewrażliwy na CTH | C | N |
| Pierwsza wznowa, wrażliwy na CTH | S | S |
| Pierwsza wznowa, niewrażliwy na CTH | C | N |
| Druga lub kolejna wznowa | C | S |
| Wznowa po auto-HSCT | C | N |
| Chłoniaki z komórek T | | |
| CR1 | C | C |
| Pierwotna oporność, wrażliwy na CTH | C | S |
| Pierwotna oporność, niewrażliwy na CTH | C | N |
| Pierwsza wznowa, wrażliwy na CTH | C | S |
| Pierwsza wznowa, niewrażliwy na CTH | C | N |
| Druga lub kolejna wznowa | C | C |
| Wznowa po auto-HSCT | C | N |
| Chłoniak limfoplazmocytowy | | |
| CR1 | N | N |
| Pierwotna oporność, wrażliwy na CTH | N | C |
| Pierwotna oporność, niewrażliwy na CTH | R | N |
| Pierwsza lub kolejna wznowa, wrażliwy na CTH | R | C |
| Pierwsza lub kolejna wznowa, niewrażliwy na CTH | R | N |
| Wznowa po auto-HSCT | C | N |



Tabela 3.1.3. cd. Wskazania* do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) u chorych dorosłych (źródło [7])

| Wskazanie | Allogeniczne HSCT (allo-HSCT) | Autologiczne HSCT (auto-HSCT) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| Chłoniak Burkitta | | |
| CR1 | C | C |
| Pierwsza lub kolejna wznowa, wrażliwy na CTH | C | C |
| Pierwsza lub kolejna wznowa, niewrażliwy na CTH | C | N |
| Wznowa po auto-HSCT | C | N |
| Chłoniaki skórne z komórek T | | |
| Wznowa | C | C |
| Wznowa po auto-HSCT | C | N |
| Chłoniak plazmablastyczny | | |
| CR1 | R | R |
| Wznowa | R | R |
| Przewlekła białaczka limfocytowa | | |
| CR1+, wysokie ryzyko | C | N |
| Białaczka prolimfocytowa z komórek T | R | R |
| Białaczka prolimfocytowa z komórek B | R | R |
| Transformacja do chłoniaka agresywnego | C | C |
| Nowotwory lite | | |
| Nowotwory z komórek zarodkowych, wznowa | N | C |
| Nowotwory z komórek zarodkowych, oporność | N | C |
| Mięsak Ewinga, wysokie ryzyko | N | C |
| Rak piersi, adjuwantowo, wysokie ryzyko | N | D |
| Rak piersi, przerzutowy | D | D |
| Rak nerki, przerzutowy | D | N |

*Klasyfikacja wskazań: S — wskazanie standardowe, udokumentowane wynikami badań klinicznych; C — wskazanie standardowe, niewystarczająco udokumentowane wynikami badań klinicznych; R — wskazanie standardowe, dotyczy chorób rzadkich, w odniesieniu do których zebranie dowodów klinicznych jest niemożliwe; D — wskazanie rozwojowe, możliwe do rozważenia w ramach prospektywnych obserwacji klinicznych; GNR — generalnie niezalecane; CR — całkowita remisja; TKI (*tyrosine kinase inhibitor*) — inhibitor kinaz tyrozynowych; POEMS — polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko monoklonalne, zmiany skórne; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; CTH (*chemotherapy*) — chemioterapia; PR (*partial remission*) — częściowa remisja

U dzieci allo-HSCT stosuje się głównie w ostrych białaczkach w pierwszej remisji i z dużym ryzykiem nawrotu oraz w drugiej i kolejnej remisji, a także u chorych na NHL z chemiowrażliwym nawrotem choroby. Z kolei auto-HSCT jest standardową metodą leczenia wybranych pacjentów z mięsakiem Ewinga i nerwiakiem zarodkowym.

3.1.6. Okres potransplantacyjny

3.1.6.1. Wszczep

Materiał przeszczepowy podaje się biorcy w formie infuzji dożylniej. Zasiedlenie szpiku i podjęcie funkcji zajmują 10–21 dni. Czas wszczepu definiuje się jako pierwszy z 3 kolejnych dni, w których liczba neutrofilów we krwi obwodowej przekracza 0,5 G/l. W przypadku allo-HSCT potwierdzeniem wszczepu jest wynik badania chimeryzmu określający, czy komórki krwi i szpiku wykazują cechy genetyczne dawcy. Do czasu regeneracji krwiotworzenia chory pozostaje w fazie pancytopenii. Agranulocytoza wymaga hospitalizacji w specjalnych izolowanych stanowiskach, które w przypadku allo-HSCT powinny być wyposażone w filtry przeciwbakteryjne i w laminarny napływ powietrza z wymuszonym dodatnim ciśnieniem. Stosuje się farmakologiczną profilaktykę przeciwbakteryjną, przeciwgrzybiczą i przeciwwirusową oraz substytucję krwinek czerwonych i płytek krwi. Konieczne są stały nadzór lekarsko-pielęgniarski oraz monitorowanie morfologii i parametrów biochemicznych krwi. W przypadku transplantacji z przygotowaniem niemieloablacyjnym taki reżim sanitarny nie jest wymagany.

3.1.6.2. Toksyczność leczenia mieloablacyjnego

Najczęstsze — wczesne i przemijające — powikłania leczenia mieloablacyjnego to nudności i wymioty, zapalenie śluzówek przewodu pokarmowego oraz utrata owłosienia. Do ciężkich powikłań należą: krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, zespół niedrożności zatokowej wątroby, zespół przesiekania naczyń włosowatych, rozsiane krwawienie do pęcherzyków płucnych, mikroangiopatia zakrzepowa, zespół samoistnego zapalenia płuc. Toksyczność terapii wysokodawkowej może się również ujawniać po miesiącach czy latach w formie późnych powikłań (niepłodność, niewydolność tarczycy, zaćma, wtórne nowotwory). Konieczne jest wieloletnie monitorowanie chorych pod tym kątem.

3.1.6.3. Zakażenia

Procedury HSCT (zwłaszcza allo-HSCT) wiążą się z długotrwałym deficytem odporności. Odporność nieswoista odnawia się już w momencie uzyskania wszczepu, a w odniesieniu do limfocytów B i T rekonstrukcja trwa, odpowiednio, kilka miesięcy i kilka lat. Występuje duże ryzyko zakażeń o różnej etiologii, zależnie od czasu, jaki upłynął od HSCT. W okresie do wszczepu dominują infekcje bakteryjne, Gram(+) i Gram(-), grzybicze (*Candida*, *Aspergillus*) i wirusowe — wirusem opryszczki pospolitej. Później często dochodzi do zakażeń patogenami oportunistycznymi (np. CMV, EBV, grzybami *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocytis jiroveci*) oraz bakteriami otoczkowymi. Na każdym etapie (zwłaszcza w ciągu pierwszych 100 dni po HSCT) konieczne jest dokładne monitorowanie zakażeń i niezwłoczne włączanie odpowiedniego leczenia. Szczególnie dużą rolę odgrywa

wykrywanie bezobjawowych reaktywacji CMV i włączenie wyprzedzającego leczenia gancyklowirem lub walgancyklowirem. Chorzy po allo-HSCT powinni być poddani specjalnemu programowi szczepień ochronnych.

3.1.6.4. Choroba „przeszczep przeciw gospodarzowi”

Ostra GvHD występuje umownie do 100. dnia po allo-HSCT i jest wyrazem alloreaktywności obecnych w materiale przeszczepowym limfocytów dawcy wobec organizmu biorcy. Klinicznie objawia się zajęciem skóry (rumień, wysypka, pęcherze, złuszczenie), jelit (biegunka, ból, niedrożność) i wątroby (żółtaczka). Profilaktyka polega na stosowaniu inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) w skojarzeniu z metotreksatem lub mykofenolanem mofetylu. Przy transplantacjach z przygotowaniem o zredukowanej intensywności stosuje się też inhibitor kalcyneuryny w skojarzeniu z sirolimusem, inhibitorem kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (IB). Przy transplantacjach haploidentycznych oraz od dawców niespokrewnionych z niezgodnością w zakresie HLA immunosupresja może polegać na stosowaniu cyklofosfamid w dniach 3. i 4. po allo-HSCT, a następnie inhibitora kalcyneuryny w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. Leczenie ostrej GvHD polega na stosowaniu glikokortykosteroidów (zazwyczaj metylprednizolonu w początkowej dawce 2 mg/kg mc./d.). W przypadku steroidooporności leczenie jest indywidualizowane.

Przewlekła GvHD, występująca po 100. dniu od allo-HSCT, ma złożoną patogenezę i różnorodną symptomatologię. Może być kontynuacją procesu ostrego lub występować w konsekwencji nieprawidłowej odnowy limfocytów powstałych już w organizmie biorcy z komórek macierzystych (w drugim przypadku objawy przypominają obraz chorób z autoagresji). Do najczęstszych objawów należą zmiany: w obrębie skóry (twardzinopodobne lub przypominające liszaj płaski, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie przydatków), błon śluzowych (zapalenie, zespół suchości jamy ustnej), oczu (suche zapalenie spojówki i twardówki), przewodu pokarmowego (zespół złego wchłaniania), wątroby (cholestaza), płuc (zarostowe zapalenie oskrzelików), powięzi i stawów (zapalenie). Oprócz leczenia immunosupresyjnego, obejmującego zazwyczaj stosowanie prednizonu w początkowej dawce 1 mg/kg masy ciała w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny, konieczna jest opieka wielospecjalistyczna. W postaciach opornych stosuje się między innymi mykofenolan mofetylu, sirolimus, fotoferezy pozaustrojowe, imatynib, rytuksymab, ruksolitynib.

3.1.7. Nawrót choroby

W przypadku dużego ryzyka nawrotu nowotworu po allo-HSCT należy rozważyć wczesne ograniczenie leczenia immunosupresyjnego, profilaktyczne infuzje limfocytów dawcy, a także leczenie podtrzymujące, na przykład inhibitorami kinaz tyrozynowych u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia (III A) [8].

W przypadku stwierdzenia nawrotu wybór postępowania zależy od masy i dynamiki nowotworu. W chorobach o wolnym przebiegu z silnym spodziewanym efektem „przeszczepu przeciw nowotworowi” mogą wystarczyć zmniejszenie lub zaprzestanie immunosupresji oraz infuzje limfocytów dawcy. W odniesieniu do nowotworów o agresywnym

przebiegu celowe są stosowanie leczenia cytoredukcyjnego i ponowna transplantacja od tego samego lub innego dawcy ze zmianą protokołu przygotowawczego i ewentualnie źródła komórek krwiotwórczych. W przypadku progresji po auto-HSCT należy rozważyć allo-HSCT.

3.1.8. Aspekty organizacyjno-prawne

W Polsce leczenie z zastosowaniem HSCT można prowadzić wyłącznie w ośrodkach z odpowiednim zezwoleniem ministra zdrowia. Działalność w tym zakresie koordynuje Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne do spraw Transplantacji „Poltransplant”. Listy uprawnionych ośrodków są dostępne na stronie internetowej: www.poltransplant.org.pl. Kwestie związane z testowaniem, przechowywaniem i dystrybucją komórek krwiotwórczych podlegają nadzorowi Krajowego Centrum Bankowania Tkanek i Komórek (www.kcbtk.pl).

Piśmiennictwo

1. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P. i wsp. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52: 811–817.
2. Apperley J., Carreras E., Gluckman E., Masszi T. (red.). *Hematopoietic stem cell transplantation.* Forum Service Editore, Genoa 2012.
3. Lee C.J., Savani B.N., Mohty M. i wsp. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017; 102: 1810–1822.
4. Luznik L., O'Donnell P.V., Symons H.J. i wsp. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using non-myeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 641–650.
5. Mohty M., Hübel K., Kröger N. i wsp. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49: 865–872.
6. Baron F., Mohty M., Blaise D. i wsp. Anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prevention in the setting of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017; 102: 224–234.
7. Majhail N.S., Fania S.H., Carpenter P.A. i wsp. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015; 21: 1863–1869.
8. Giebel S., Czyz A., Ottmann O. i wsp. Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer* 2016; 122: 2941–2951.