

## PRZESZCZEPIANIE KOMÓREK HEMATOPOETYCZNYCH - ZASTOSOWANIE KLINICZNE

J. HANSZ

Z Kliniki Hematologii Instytutu Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu,  
Kierownik: Prof. dr hab. J. Hansz Poznań ul. Szkolna 8/12

Przeszczepianie komórek hematopoetycznych (p.k.h.) jest metodą leczenia powszechnie uznaną i coraz częściej stosowaną. Według danych Światowego Rejestru Przeszczepiania Szpiku Kostnego szacunkowo można określić, iż w 1994 roku wykonano z różnych wskazań ponad 20 tys. transplantacji komórek hematopoetycznych allogenicznych oraz około 30 tys. przeszczepów autologicznych. W transplantacji, p.k.h. jako forma stosowanej terapii zajmuje więc drugie miejsce po przeszczepach nerek. Ostatnio, z każdym rokiem wzrasta liczba wykonanych p.k.h.. Wynika to z dobrze udokumentowanego przekonania, że metoda ta jest w niektórych stanach chorobowych jedynym sposobem dającym szansę wyleczenia lub przewyższa inne formy terapii. Ponadto stale poprawia się jej skuteczność. Można to dobrze prześledzić na przykładzie wyników transplantacji szpiku allogenicznego, uzyskanych u chorych na ostre białaczki szpikowe w okresie pierwszej remisji. Przeszczepienia szpiku przeprowadzane do 1985 roku umożliwiały uzyskanie 4-letniego przeżycia u 36% chorych. W latach 1985-1988 już u 43%, a po 1988 roku wynik taki osiągany jest u 61% leczonych tym sposobem. Wiązało się to przede wszystkim ze zmniejszeniem śmiertelności okołoprzeszczepowej z 50% do 23%, oraz obniżeniem częstości wznowy z 29% do 20%.

### ZASTOSOWANIE

Przeszczepianie komórek hematopoetycznych ma różne zastosowania. Jako terapia wyłączna, umożliwiającą korektę stwierdzonego defektu, przykładowo: w niedokrwistości ablastycznej, niedoborach odpornościowych. W skojarzeniu z radiochemio- lub chemioterapią w leczeniu chorych na ostre białaczki i przewlekłą białaczkę szpikową oraz w formie p.k.h. autologicznych jako wspomaganie przeprowadzanego leczenia ablacyjnego w chłoniakach złośliwych oraz guzach litych. W tych różnych ujęciach, znajduje zastosowanie z licznych wskazań hematologicznych, w terapii guzów litych oraz niedoborów odpornościowych i

genetycznie uwarunkowanych chorób metabolicznych.

### RODZAJE PRZESZCZEPÓW KOMÓREK HEMATOPOETYCZNYCH

Komórki do transplantacji pozyskiwane są ze szpiku, krwi obwodowej oraz pępowinowej. Wyróżnia się następujące rodzaje p.k.h. Przeszczepy allogeniczne, jeśli komórki hematopoetyczne zgodne w zakresie antygenów I i II klasy układu HLA pochodzą od najbliższego rodzeństwa, rodziny lub osób niespokrewnionych. Przeszczepy syngeniczne stanowią odmianę transplantacji allogenicznych, w tym znaczeniu, że dawcą komórek jest jedno z bliźniąt. W przypadku transplantacji autologicznych, chory otrzymuje własne komórki hematopoetyczne, które w stanie niezmienionym lub po oczyszczeniu z komórek nowotworowych, przechowywane były przez pewien okres w stanie zamrożenia do  $-196^{\circ}\text{C}$ .

W większości chorób krwi, najlepsze wyniki uzyskiwane są za pomocą p.k.h. allogenicznych, jeśli dawca zgodny w układzie HLA pochodzi spośród najbliższego rodzeństwa. Jednak, zaledwie 25-30% chorych kwalifikowanych do p.k.h. ma zgodnego w układzie HLA dawcę wśród rodzeństwa. Kolejnym ograniczeniem p.k.h. allogenicznych jest wiek biorcy, którego górną granicę w większości chorób określono na 40 lat. Wykonanie przeszczepienia w starszym wieku łączy się bowiem z zwiększoną częstością występowania i nasilenia reakcji przeszczepu przeciw gospodarzowi (GVHD; Graft-versus-host disease) oraz zagrażających życiu powikłań toksycznych ze strony serca, nerek i wątroby.

Wobec ograniczonych możliwości wykonywania p.k.h. allogenicznych w chorobach nowotworowych u części chorych alternatywę stanowi przeszczep autologiczny. Nie powoduje on wystąpienia groźnych dla życia powikłań w postaci GVHD, co pozwala na przeprowadzenie nawet u chorych w wieku do 50-55 lat. Niestety, ujemnym jego następstwem jest zwiększenie częstości wznowy, głównie w wyniku reinfuzji komórek nowotworowych.

W ostatnich latach zastosowanie znajduje p.k.h. izolowanych z krwi, z uwagi na wcześniej uzyskiwaną rekonstrukcję hematopoezy oraz możliwość mniejszego zanieczyszczenia materiału komórkami nowotworowymi w przypadku szpikowej lokalizacji choroby. Przeszczepianie komórek hematopoetycznych izolowanych z krwi w ostatnim czasie jest coraz częściej stosowane jako postępowanie wspomagające w intensywnej terapii guzów litych, zwłaszcza raka sutka.

## WSKAZANIA W CHOROBY KRWI

Przeszczepianie komórek hematopoetycznych znajduje zastosowanie w leczeniu różnych chorób krwi. W niniejszym opracowaniu ograniczę się do omówienia wyłącznie tych, które występują w naszym kraju, z pominięciem chorób mających inne geograficzne rozmieszczenie.

### **Niedokrwistość aplastyczna.**

W ciężkich postaciach tej choroby u pacjentów w wieku do 20-30 lat, p.k.h. allogenicznych umożliwia wyleczenie 70% chorych. W starszym wieku, wyniki p.k.h. są porównywalne do uzyskiwanych za pomocą tylko leczenia immunosupresyjnego, lecz z możliwością wyleczenia. W wyniku stosowanej terapii immunosupresyjnej 50-60% chorych uzyskuje poprawę.

**Ostre białaczki szpikowe.** Leczenie za pomocą p.k.h. przeprowadza się prawie wyłącznie u chorych po uzyskaniu remisji. Stan taki obecnie uzyskać można u 60-80% chorych poniżej 60 r. życia. Wybór rodzaju p.k.h. wynika z dostępności zgodnego tkankowo dawcy oraz wieku chorego. Obecnie stosując p.k.h. allogenicznych przeżycie ponad 6-letnie uzyskuje się u 60% chorych, a w przypadku przeszczepów autologicznych u 50% leczonych. Są to wyniki wyraźnie lepsze aniżeli uzyskiwane samą tylko chemioterapią, przy pomocy której wyleczenie jest możliwe tylko u 30% chorych.

### **Ostre białaczki limfoblastyczne.**

U dorosłych sama chemioterapia pozwala na uzyskanie wieloletniego przeżycia u około 30-35% chorych, pomimo remisji osiąganych u 80-90% leczonych. Dla poprawy tych wyników, u chorych powyżej 14 lat z obecnością czynników wysokiego ryzyka, w pierwszej kolejności, po uzyskaniu remisji należy rozważyć możliwość wykonania p.k.h. allogenicznych. Jeśli brak dawcy, lub wiek chorego przekracza 40 lat powinien być wykonane p.k.h. autologicznych. Do p.k.h. allogenicznych lub autologicznych kwalifikowani są chorzy z reguły z wysokim ryzykiem już w pierwszej remisji. Natomiast u chorych z ryzykiem standardowym, w pierwszej kolejności stosowana jest chemioterapia, a

p.k.h. wykonywany jest w razie wznowy. W przypadku p.k.h. allogenicznych, 6-letnie przeżycie uzyskiwane jest obecnie u 55% chorych, a u otrzymujących komórki autologiczne u 30% leczonych. U chorych z wznową po osiągnięciu drugiej remisji, p.k.h. daje szansę wyleczenia około 30% pacjentom.

**Przewlekła białaczka szpikowa.** W tej chorobie, p.k.h. allogenicznych jest ciągle jeszcze jedynym sprawdzonym sposobem terapii dającej szansę wyleczenia. Powoduje to, że leczenie tym sposobem może być rozważane u chorych nawet do 55 roku życia. Do p.k.h. kwalifikowani są chorzy w fazie przewlekłej lub akceleracji. Jeśli p.k.h. wykonano w okresie przewlekłym szansę wieloletniego przeżycia i wyleczenia ma około 60-70% chorych. Lepsze wyniki uzyskiwane są w młodszym wieku. Wykonanie p.k.h. w czasie akceleracji umożliwia uzyskanie wieloletniego przeżycia u 35% chorych. Przeszczepianie komórek hematopoetycznych autologicznych w tej chorobie jest ciągle jeszcze eksperymentalną formą terapii, chociaż według ostatnich doniesień daje także możliwość wyleczenia u części chorych.

**Zespół mielodysplastyczny.** Wykonanie p.k.h. u chorych z tym zespołem jest jedynym sposobem umożliwiającym wyleczenie. Przede wszystkim, dotyczy to p.k.h. allogenicznych u chorych z przewlekłą białaczką mielomonocytową, w postaciach z nadmiarem komórek blastycznych lub transformacją blastyczną, a także w niedokrwistością opornych na leczenie, jeśli występują czynniki obciążające rokowanie. W przypadku kwalifikacji do p.k.h. autologicznych w pierwszej kolejności musi być przeprowadzona intensywna chemioterapia w celu usunięcia patologicznego klonu komórek.

**Ziarnica złośliwa (z.z.)** Wskazaniem do p.k.h. u chorych na z.z. jest oporność na chemioterapię wielolekową oraz wznowa, zwłaszcza wczesna. Ostatnio leczenie takie znajduje zastosowanie również u chorych z wysokim ryzykiem wznowy, bezpośrednio po uzyskaniu remisji całkowitej. W z.z. wykonywane są prawie wyłącznie p.k.h. autologicznych, z uwagi na bardzo wysoką śmiertelność po transplantacjach allogenicznych. Przeszczepianie komórek hematopoetycznych w z.z. spełnia zadanie leczenia wspomagającego przeprowadzaną ablacyjną radiochemio- lub chemioterapię, której celem jest całkowite zniszczenie komórek nowotworowych. Warunkiem powodzenia p.k.h. jest przeprowadzenie tego leczenia po uzyskaniu znacznej remisji choroby w wyniku odpowiedniego przygotowania poprzedzającego przeszczepienie. W przypadku oporności chemo-wrażliwej oraz wznowy ablacyjną terapią wspomaganą p.k.h. umożliwia uzyskanie

5-letniego przeżycia bez objawów wznowy u około 55% leczonych chorych. U chorych z wysokim ryzykiem po osiągnięciu remisji w wyniku p.k.h. 5-letnie przeżycie ma 89% leczonych.

**Chłoniaki nie-ziarnicze (ch.n.)** Do leczenia za pomocą ablacyjnej terapii i p.k.h. kwalifikowani są chorzy wyłącznie w zaawansowanym okresie choroby. Dotyczy to zwykle agresywnych postaci ch.n. oraz p.k.h. autologicznych. Leczeniem za pomocą p.k.h. winni być objęci chorzy poniżej 60 lat z wysokim ryzykiem wznowy, bezpośrednio po uzyskaniu remisji. Umożliwia to uzyskanie 5-letniego przeżycia u około 70-80% w tej szczególnie źle rokującej grupie chorych. Jako leczenie konsolidujące remisję p.k.h. stosowany jest obecnie także u chorych na ch.n. z wysoką złośliwością tzn. ch. limfoblastyczne oraz Burkitta, umożliwiając uzyskanie 5-letniego przeżycia u około 50-70% pacjentów. Za prawie bezwzględne wskazanie do p.k.h. uznać należy oporność na chemioterapię 1-ej linii, zwłaszcza oporność chemo-wrażliwą oraz wznowę. W obu tych stanach wykonując p.k.h. uzyskuje się 5-letnie przeżycie u około 50% chorych.

**Szpiczak mnogi.** Obecnie stosowana chemioterapia w tej chorobie nie daje możliwości wyleczenia. Do p.k.h. kwalifikowani są chorzy z małą masą nowotworu, krótkim nie przekraczającym 12 miesięcy wywiadem, oraz wykazaną chemo-wrażliwością komórek szpiczaka. Lepsze wyniki uzyskiwane są w przypadku p.k.h. allogenicznych, lecz również w układzie autologicznym uzyskuje się 3-letnie przeżycie u około 50% chorych. Przeszczepianie komórek hematopoetycznych jako jedyna metoda terapii dająca szansę wyleczenia winna być rozważana nawet u chorych do 60 roku życia.

## WSKAZANIA W GUZACH LITYCH

W ostatnich latach chemioterapia z zastosowaniem wysokich dawek leków oraz p.k.h. są coraz częściej stosowane w leczeniu guzów litych i należy oczekiwać, iż wkrótce liczba transplantacji z tych wskazań będzie wyższa aniżeli w przypadku chorób krwi. Przeszczepianie komórek hematopoetycznych w leczeniu guzów litych spełnia wyłącznie funkcję wspomagającą w związku z głęboką mielosupresją wywołaną stosowaniem leków w wysokich dawkach.

**Rak sutka.** Wskazaniem do chemioterapii ablacyjnej i p.k.h. autologicznych, przeważnie pozyskiwanych z krwi, u chorych na raka sutka jest wysokie ryzyko związane z okresem II i III oraz obecnością przerzutów. Według danych Światowego Rejestru Przeszczepiania Komórek Hematopoetycznych

5-letnie przeżycia po takim leczeniu w przypadku okresu II i III uzyskiwane jest u około 50% chorych, w postaciach zapalnych u 45%, a tylko u 10% z obecnością przerzutów.

**Rak jądra.** U chorych opornych na programy leczenia z cisplatyną terapia ablacyjna i p.k.h. daje możliwość uzyskania u 10-30% chorych 2-letniego przeżycia. Zważywszy, że rak jądra cechuje się wczesnymi wznowami, chorych tych uznać można za wyleczonych.

**Rak jajnika.** Z dotychczasowych obserwacji wynika, że stosując chemioterapię w wysokich dawkach oraz p.k.h. autologicznych możliwe jest uzyskanie 3-4-letniego przeżycia u około 50% chorych z obciążonym rokowaniem. Warunkiem powodzenia tego leczenia jest uzyskanie przed przeszczepem bardzo dobrej remisji. Dla ostatecznej oceny skuteczności intensywnej chemioterapii i p.k.h. w raku jajnika niezbędne są dalsze, odpowiednio zaprogramowane badania.

**Rak drobnokomórkowy płuca.** Z licznych badań wynika, iż intensywna chemioterapia w raku drobno-komórkowym płuca nie powoduje przedłużenia życia. Ocenie prowadzone są badania w celu wyjaśnienia czy wielokrotnie powtarzane leczenie intensywne z użyciem leków w wysokich dawkach w skojarzeniu z p.k.h. może spowodować przedłużenie życia chorych i pozwoli na wyleczenie części z nich.

Próby leczenia za pomocą leków w wysokich dawkach, wspomaganego p.k.h. przeprowadzane są również w złośliwych guzach mózgu, mięsaku Ewinga, czerniakach oraz rakach jelita grubego. Zbyt wcześnie jeszcze aby jednoznacznie ocenić przydatność tego sposobu postępowania.

## PODSUMOWANIE

Przeszczepianie komórek hematopoetycznych jako wyłączna forma leczenia lub postępowanie wspomagające radio- wzgl. chemioterapię ablacyjną lub bardzo zintensyfikowaną jest już dobrze zweryfikowaną i skuteczną metodą leczenia wielu chorób. W przypadku schorzeń hematologicznych, stale udoskonalona, umożliwia uzyskanie lepszych wyników, przede wszystkim dzięki zmniejszeniu śmiertelności okołoprzeszczepowej. W terapii guzów litych jest na etapie poszukiwań najbardziej skutecznych sposobów niszczenia nowotworu, korzystając z możliwości wielokrotnego zwiększenia dawek stosowanych leków. Widoczne tego efekty są już uzyskiwane w raku sutka. Jednak w wielu chorobach, dla jednoznacznego stwierdzenia czy p.k.h. przewyższa inne metody terapii, niezbędne są odpowiednio zaprogramowane badania

randomizowane i prospektywne, z uwzględnieniem dużych grup chorych. W odniesieniu do niektórych chorób takie badania zostały już podjęte.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Atkinson K.: Bone Marrow Transpl., 1990, 5, 209-227.
2. Barlogie B., Gahrton G.: Bone Marrow Transpl., 1991, 7, 71 - 81.
3. Bouffet E., Biron P.: ABMTR Newsletter, 1996, 11, 16-18.
4. Ferrara J.L.M. Deeg H.J.: New Engl. J. Med., 1991, 324, 667-674.
5. Goldman J.M.: Hematol. Oncol., 1987, 5, 265-279.
6. Goldstone A.H., Khwaja A.: Leukemia Res., 1990, 14, 721-729
7. Goodrich J.M., Mori M., Gleaves C.A.: New Engl. J. Med., 1991, 325, 1601-1607.
8. Hansz J.: Acta Haematol. Pol., 1992, 23, Supl. 38-48.
9. Hansz J.: Post. Nauk Med., 1993, 6, 175-179.
10. Harland S.J.: ABMTR Newsletter, 1996, 11, 1-5.
11. Horowitz M.M.: IBMTR Newsletter 1995, 2, 1-8.
12. Humblet Y., Guillaume T., Symann M.: ABMTR Newsletter 1996, 11, 14-15.
13. Korbliing M., Holle R., Haas R.: J. Clin. Oncol., 1990, 8, 978-985.
14. Lotz J.P.: ABMTR Newsletter, 1996, 11, 18-21.
15. Philip T., Armitage J.O., Spitzer G.: New Engl. J. Med., 1987, 616, 1493-1498.
16. Santos G.W.: Blood, 1989, 74, 901-908.
17. Talpaz M., Kantarjian H.M., Kurzrock R., Gutterman J.: Semin. Hematol., 1988, 25, 62-73.
18. Wingrad J., Piantadosi S., Santos G.: J. Clin. Oncol., 1990, 8, 820-830.
19. Winston D.J., Gall R.P.: Bone Marrow Transpl., 1991, 8, 7 - 11.