

JACEK WACHOWIAK

Przeszczepianie komórek krwiotwórczych u dzieci

Hematopoietic stem cell transplantation in children

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny, Poznań
Kierownik: Prof. dr hab. med. Jacek Wachowiak

STRESZCZENIE

W pracy omówiono czynniki, które po 2000 r. w największym stopniu przyczyniły się lub wkrótce przyczynią się do rozwoju allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) u dzieci i młodzieży oraz do poprawy jej wyników, zwłaszcza po przeszczepieniach od dawców alternatywnych. Znaczenie metod biologii molekularnej we współczesnym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży omówiono w odrębnej publikacji.

SŁOWA KLUCZOWE: Transplantacja komórek krwiotwórczych – Dzieci – Choroby rozrostowe – Wrodzone i nabyte choroby nierozrostowe

SUMMARY

The factors have been discussed, which after the year 2000 demonstrated or will soon demonstrate the most important impact on further development of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in children and adolescents and on improvement of its results, especially after transplantation from alternative donors. The significance of molecular methods in contemporary pediatric HSCT has been reviewed in separate publication.

KEY WORDS: Hematopoietic stem cell transplantation – Children – Malignant diseases – Inherited and acquired non-malignant diseases

WSTĘP

U dzieci i młodzieży transplantacja komórek krwiotwórczych (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) znajduje zastosowanie zarówno w leczeniu chorób nowotworowych, w tym przede wszystkim chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, jak i w terapii wrodzonych i nabytych chorób nierozrostowych, w tym wrodzonych i nabytych niewydolności układu krwiotwórczego, niedoborów odporności, niektórych chorób metabolicznych i hemoglobinopatii [1]. Szczegółowe wskazania do HSCT ustalane są w kontekście wyników leczenia konwencjonalnego, a zabieg jest uzasadniony tylko wtedy, gdy w znacząco zwiększa szanse chorego na wyleczenie.

Liczba zabiegów HSCT wykonywanych u biorców ≤ 18 r.z., przede wszystkim allogenicznego przeszczepienia (allogeneic-HSCT, allo-HSCT) systematycznie wzrasta.

Dzieje się tak nie dlatego, że rozszerza się lista chorób, które stanowią wskazanie do HSCT w tej grupie wiekowej, lecz dzięki coraz większej dostępności dawców niespokrewnionych i niespokrewnionej krwi pępowinowej. Ponadto postępy w zakresie wszystkich składowych procedury HSCT uczyniły ją wystarczająco bezpieczną, aby podejmować zabieg także u biorców, u których do niedawna ze względu na zbyt wysokie ryzyko zagrażających życiu powikłań związanych z procedurą transplantacyjną, pomimo wskazań, nie przeprowadzano HSCT. Najważniejsze spośród tych postępów, o szczególnym znaczeniu dla HSCT u dzieci i młodzieży, zostały omówione w niniejszej pracy.

Allogeniczna HSCT od zgodnych dawców niespokrewnionych u dzieci i młodzieży

Dzięki dynamicznemu rozwojowi rejestrów niespokrewnionych dawców komórek krwiotwórczych (ponad 11 milionów zarejestrowanych dawców na koniec 2007 r.) obecnie prawdopodobieństwo doboru odpowiedniego dawcy niespokrewnionego (unrelated donor, UD) wynosi aż 60–70%, podczas gdy prawdopodobieństwo znalezienia dawcy wśród rodzeństwa wynosi obecnie w Europie zaledwie 15–20%, a w przypadku chorób uwarunkowanych genetycznie jest jeszcze niższe. Jednocześnie, za sprawą coraz doskonalszego doboru dawców niespokrewnionych prowadzonego na poziomie DNA i znacznej standaryzacji procedury UD-HSCT, w tym optymalizacji kondycjonowania i profilaktyki choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (zastosowanie T-deplecji *in vivo*), określenia optymalnej dawki przeszczepianych komórek krwiotwórczych i komórek CD3 w zależności od źródła komórek krwiotwórczych i stopnia zgodności HLA biorcy i dawcy, udoskonalenia profilaktyki, diagnostyki i terapii powikłań infekcyjnych, a także określenia wymogów akredytacyjnych dla ośrodków przeprowadzających UD-HSCT, odnotowano znaczną poprawę wyników transplantacji od zgodnych dawców niespokrewnionych (matched unrelated donor, MUD), tj. od dawców zgodnych na poziomie alleli 10/10 w zakresie 5 loci A, B, Cw, DRB1 i DQB1 lub 9/10 z niezgodnością w 1 allelu (za wyjątkiem allelu DRB1) u dzieci i młodzieży. Mianowicie, według EBMT Pediatric Diseases Working Party [2] na początku lat 90-tych śmiertelność związana z procedurą transplantacyjną (transplant related mortality, TRM) do dnia +100 po UD-HSCT wynosiła aż ok. 25%, a po 2000 r. obniżyła się do ok. 15%. W rezultacie u biorców ≤ 18 r.ż. zarówno z chorobami rozrostowymi jak i nierozrostowymi doszło do znamiennej poprawy odległych wyników MUD-HSCT, które obecnie najczęściej nie ustępują rezultatom transplantacji od zgodnego w HLA rodzeństwa (matched sibling donor, MSD) [3, 4]. Stąd obecnie protokoły terapeutyczne stosowane w onkologii i hematologii dziecięcej coraz częściej dopuszczają MUD-HSCT na równi z transplantacją od rodzeństwa zgodnego w HLA. W rezultacie liczba i odsetek transplantacji komórek krwiotwórczych od dawców niespokrewnionych przeprowadzanych w Europie u dzieci i młodzieży wzrósł z zaledwie 5,3% w latach 1987–1990 do aż 44,8% w latach 1999–2002. W Polsce pierwsze UD-HSCT u dzieci i młodzieży przeprowadzono w 1997 r., w 2002 r. stanowiły już 32,9%, a w 2007 r. aż 54% spośród wszystkich allo-HSCT.

Transplantacje komórek krwiotwórczych od częściowo niezgodnych dawców niespokrewnionych i rodzinnych

Dzięki nowym możliwościom modyfikowania składu materiału przeszczepowego odpowiednio do stopnia zgodności HLA na poziomie DNA w połączeniu z T-deplecją *in vivo*, obecnie u dzieci z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego z grupy bardzo wysokiego ryzyka oraz u dzieci w drugiej lub kolejnej remisji choroby protokoły terapeutyczne coraz częściej dopuszczają transplantację od częściowo niezgodnego dawcy niespokrewnionego lub rodzinnego, tj. zgodnego w mniej niż 9/10 alleli w 5 *loci* (mismatched donor, MMD), jeżeli brak jest zgodnego dawcy rodzinnego i niespokrewnionego. Protokół terapeutyczny, określa maksymalną dopuszczalną niezgodność, a spośród zidentyfikowanych dawców częściowo niezgodnych wybiera się tego, który demonstruje niezgodności w *loci* w najmniejszym stopniu zwiększające ryzyko odrzucenia przeszczepu i choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (graft versus host disease, GvHD). Na ogół w przypadku MMD-HSCT jako źródło macierzystych komórek zaleca się krew obwodową po mobilizacji G-CSF, która umożliwi pozyskanie odpowiednio wysokiej dawki komórek jądrzastych, oraz immunomagnetyczną pozytywną selekcję komórek CD34+ lub deplecję limfocytów CD3+ i CD19+ z produktu aferezy (ewentualnie deplecję CD20+ *in vivo*) w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia GvHD i potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (post-transplant lymphoproliferative disease, PTLPD) [5]. Ponadto w ramach kondycjonowania dokonuje się T-deplekcji *in vivo* za pomocą króliczej globuliny antytymocytarnej (ATG). W sumie wysoka dawka komórek CD34+ oraz T-deplecja *in vivo* gwarantują przyjęcie przeszczepu, a mała dawka limfocytów CD3 dawcy zapewnia niskie ryzyko GvHD, jednak z drugiej strony, zwłaszcza po transplantacji wyselekcjonowanych komórek CD34+, rekonstrukcja immunologiczna jest znacznie opóźniona, co sprzyja występowaniu powikłań infekcyjnych i upośledza efekt przeszczep przeciw komórce białaczkowej (graft versus leukemia effect, GvL) przez co wzrasta ryzyko potransplantacyjnej wznowy białaczki [6]. Ażeby uniknąć wymienionych zagrożeń niektórzy autorzy przeprowadzają allo-HSCT od częściowo niezgodnych dawców rodzinnych [7] lub niespokrewnionych [8] bez uprzedniego modyfikowania składu szpiku lub produktu aferezy, a wyłącznie po mieloablacyjnym kondycjonowaniu oraz T-deplekcji *in vivo* przy użyciu ATG z następową profilaktyką GvHD prowadzoną za pomocą cyklosporyny A (CsA) zwykle w połączeniu z metotreksatem. Autorzy cytowanych prac obserwowali odpowiednio po MSD- i MMFD-HSCT oraz po MUD- i MMUD-HSCT podobną częstość występowania GvHD, porównywalną śmiertelność związaną z procedurą transplantacyjną (transplant related mortality, TRM), a także nie różniące się znamienne prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (probability of event free survival, pEFS) i prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (probability of event free survival, pOS). Jednak, Sedlacek [8] zwraca uwagę na to, że w badanej przez niego grupie niespokrewnieni dawcy byli niezgodni co najwyżej w zakresie 3 alleli na 10 badanych, w tym co najwyżej w zakresie jednego allelu w *locus* A, B lub DRB1, a tak-

że podkreśla wpływ doświadczenia i warunków jakimi dysponuje ośrodek na wyniki transplantacji od dawców częściowo niezgodnych.

Transplantacje komórek krwiotwórczych od dawców haploidentycznych

Jeżeli brak dawcy wśród rodzeństwa oraz dawcy niespokrewnionego lub z szerokiej rodziny chorego, to prawie zawsze można wykonać transplantację od jednego z biologicznych rodziców, którzy są przynajmniej w jednym haplotypie zgodni z dzieckiem (haploidentical HSCT, haplo-HSCT). Dawcy haploidentyczni mają wiele zalet, a mianowicie są dostępni w każdej chwili, także jeśli zajdzie potrzeba przeprowadzenia drugiej transplantacji lub zastosowania immunoterapii z użyciem limfocytów dawcy, nie przysparzają problemów organizacyjnych związanych pozyskaniem komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego, a u dzieci z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego w przypadku niezgodności w zakresie receptorów KIR (killer immunoglobuline-like receptor) zapewniają znamieny efekt GvL [9]. Jednak do niedawna wyniki haplo-HSCT z kilku powodów były złe, w tym z powodu częstego występowania braku przyjęcia/odrzućcia przeszczepu, nasilonej GvHD, PTLPD, przedłużającej się rekonstrukcji immunologicznej i związanych z tym powikłań infekcyjnych oraz wznowy u dzieci z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego [10]. W ostatnich latach dzięki zastosowaniu megadawek wyselekcjonowanych komórek CD34+ ($>10 \times 10^6/\text{kg}$ m.c.) pozyskiwanych z krwi obwodowej po mobilizacji G-CSF i podawanych w połączeniu z niską dawką limfocytów CD3+ ($\leq 2,5 \times 10^4/\text{kg}$ m.c.), a także dzięki doborowi dawców z uwzględnieniem niezgodności w zakresie KIR, monitorowaniu chimeryzmu hematopoetycznego, poziomu choroby resztkowej i zakażeń przy użyciu ilościowych metod biologii molekularnej umożliwiających wczesne rozpoznanie zagrożeń i podjęcie leczenia wyprzedzającego oraz dzięki postępom w zakresie leczenia wspomagającego, procedura haplo-HSCT w dużym stopniu została zestandaryzowana, a wyniki haplo-HSCT znacznie się poprawiły [5, 11]. Do dalszej poprawy rezultatów haplo-HSCT u dzieci w ostatnim czasie przyczyniło się także zastosowanie immunomagnetycznej deplecji limfocytów CD3+ i CD19+ *in vitro* lub deplecji CD20+ *in vivo* oraz niemieloablacyjnego kondycjonowania [5]. W odróżnieniu od pozytywnej selekcji komórek CD34+, po deplecji limfocytów CD3+/CD19+ w materiale przeszczepowym zostają zachowane komórki NK, komórki dendrytyczne i monocyty, co sprzyja przyjęciu przeszczepu, a także zachowaniu efektu GvL oraz odporności przeciwwirusowej. Z kolei niemieloablacyjne kondycjonowanie charakteryzuje się nie tylko małą toksycznością narządową, ale także tym, że nie uszkadza grasicy, co sprzyja rekonstrukcji układu limfocytów T i prowadzi do zmniejszenia ryzyka groźnych dla życia zakażeń wirusowych, zwłaszcza CMV, EBV, ADV oraz zakażeń grzybiczych. Wszystkie wyżej wymienione czynniki sprawiły, że obecnie po pierwszej haplo-HSCT przyjęcie przeszczepu spostrzega się aż u 85–91% biorców, a łącznie z drugą transplantacją u 98%, ostra GvHD \geq II⁰ występuje tylko u 0–24% dzieci po transplantacji wyselekcjonowanych komórek CD34+ i u 27–36% po immunodeplecji limfocytów CD3+/CD19+, a także zmalał odsetek niepowodzeń z powodu

powikłań infekcyjnych i wznowy, co w sumie doprowadziło do znacznego obniżenia TRM oraz poprawy przeżycia wolnego od choroby (disease free survival, DFS) i poprawy odległych wyników haplo-HSCT [5, 11]. Skutkuje to coraz powszechniejszą akceptacją haplo-HSCT, zarówno u dzieci z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego, jak i niektórymi chorobami nie-rozrostowymi, zwłaszcza u tych, u których wskazane jest jak najszybsze wykonanie allo-HSCT, a brak jest dawcy wśród rodzeństwa, szerokiej rodziny i w rejestrach dawców niespokrewnionych, a także u dzieci z niepowodzeniem po przeszczepieniu krwi pępowinowej lub od dawcy niespokrewnionego, jeśli powtórne pobranie komórek krwiotwórczych od tego samego dawcy okazuje się być niemożliwe.

Transplantacje krwi pępowinowej od dawców niespokrewnionych

W ostatnim 10-leciu poza szpikiem i krwią obwodową od dawców niespokrewnionych istotnym alternatywnym źródłem allogenicznych komórek krwiotwórczych dla biorców ≤ 18 r.ż. stała się krew pępowinowa. Pierwszą transplantację krwi pępowinowej (cord blood transplantation, CBT) przeprowadziła Eliane Gluckman w 1989 r. u 5-letniego chłopca z niedokrwistością Fanconiego, a dawczynią była zgodna w HLA siostra [12]. Jednak jeszcze w 1997 r. w Europie wykonano ogółem zaledwie 86 transplantacji krwi pępowinowej (cord blood transplantation, CBT), natomiast w 2006 r. już blisko 6 razy więcej, tj. 544, w tym 507 pierwszych transplantacji [13]. Wśród tych ostatnich transplantacje od dawców niespokrewnionych (unrelated cord blood transplantation, UCBT) stanowiły aż 90,5%, od rodzeństwa zgodnego HLA tylko 9%, a od dawców rodzinnych częściowo niezgodnych zaledwie 0,5%. Do tak znacznego wzrostu liczby UCBT przyczynił się rozwój banków niespokrewnionej krwi pępowinowej, w których, jak wynika z ostatniego raportu Bone Marrow Donors Worldwide, na koniec 2007 r. zgromadzono 281 905 jednostek krwi pępowinowej od dawców niespokrewnionych. Wśród 3372 UCBT zarejestrowanych przez Eurocord do końca 2006 r. aż 1979 (58,7%) wykonano u dzieci, w tym 879 (44,4%) w chorobach rozrostowych i 1100 (55,6%) w chorobach nierozrostowych [14]. W 2006 r. CBT stanowiły wprawdzie tylko 5% w odniesieniu do liczby wszystkich allogenicznych transplantacji przeprowadzonych w Europie, ale aż 27% we wrodzonych zaburzeniach metabolizmu, 16% we wrodzonych niewydolnościach szpiku, 15% we wrodzonych niedoborach odporności [13]. Poza coraz większą liczbą zgromadzonych jednostek niespokrewnionej krwi pępowinowej do szybkiego wzrostu liczby CBT przyczyniły się także jej liczne już udokumentowane zalety, tj. dostępność dobranej jednostki krwi pępowinowej „od zaraz”, możliwość u chorych z rzadkimi haplotypami przeszczepienia krwi pępowinowej od niespokrewnionego dawcy niezgodnego w zakresie 1–2 antygenów HLA na 6 badanych w *loci* A, B i DRB1 bez istotnego wpływu na wyniki transplantacji, mniejsze ryzyko rozwoju ostrej i przewlekłej GvHD oraz niskie ryzyko transmisji zakażeń, zwłaszcza zakażeń cytomegalowirusem i wirusem Epstein-Barra [11, 14]. W tym miejscu należy również wspomnieć o pewnych minusach CBT, a mianowicie ograniczonej liczbie komórek jądrzastych w jednostce krwi pępowinowej (mediana

1×10^9), większym ryzyku nieprzyjęcia przeszczepu, opóźnionej rekonstrukcji megakariopoezy, granulopoezy oraz układu immunologicznego, a także niedostępności limfocytów dawcy do immunoterapii po UCBT [11, 14]. Jednak okazało się, że zastosowanie $\geq 3 \times 10^7$ komórek jądrzastych/kg m.c. biorecy w przypadku UCBT znacznie skraca czas rekonstrukcji krwiotworzenia i koreluje u dzieci ze zmniejszoną TRM [15, 16]. Wykazano również, że u dzieci z białaczką pomimo mniejszego prawdopodobieństwa wystąpienia ostrej i przewlekłej GvHD prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy po UCBT nie jest większe niż spostrzegane po UD-HSCT, a pEFS i pOS nie różni się istotnie. Jak już poprzednio wspomniano wskazaniem do około 50% UCBT wykonanych dotąd u dzieci były choroby nierozrostowe, w tym wrodzone i nabyte niewydolności szpiku (przede wszystkim niedokrwistość Fanconiego), wrodzone niedobory odporności (zwłaszcza ciężki złożony niedobór odporności) oraz choroby metaboliczne (przede wszystkim choroba Hurlera). Wyniki tych transplantacji są akceptowalne, aczkolwiek brak jak dotąd analizy wpływających na nie czynników oraz badań porównujących rezultaty UCBT i UD-HSCT w chorobach nierozrostowych [11]. Uważa się, że wśród czynników, które w najbliższym czasie powinny przyczynić się do poprawy dotychczasowych wyników UCBT u dzieci z chorobami nierozrostowymi należy odpowiednia kwalifikacja pacjentów do zabiegu, właściwy dobór jednostki krwi pepowinowej oraz optymalizacja kondycjonowania (z uwzględnieniem kondycjonowania niemieloablacyjnego; [17] i profilaktyki GvHD. Ponadto, podobnie jak u dzieci z białaczkami, jeśli nie ma odpowiedniego dawcy wśród rodzeństwa, to rekomendowany jest równoczesny dobór dawcy niespokrewnionego i niespokrewnionej krwi pepowinowej [11, 18]. Ma to szczególne znaczenie u dzieci, u których istotne jest aby zabieg wykonać jak najszybciej, tj. u dzieci z bardzo wysokim ryzykiem wznowy białaczki oraz u większości pacjentów z chorobami nierozrostowymi, których powikłania mogą uniemożliwić wykonanie transplantacji lub co najmniej zmniejszyć szanse powodzenia zabiegu.

Kondycjonowanie o zredukowanej intensywności

W pediatrii kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (reduced intensity conditioning, RIC) przed allo-HSCT stosowane jest przede wszystkim u dzieci z chorobami nierozrostowymi, bowiem w większości spośród tych chorób trwałe mieszany chimeryzm hematopoetyczny wystarcza do ich wyleczenia [17]. Co więcej, mała toksyczność narządowa RIC ma wyjątkowe znaczenie w tej grupie chorych, ponieważ większość z nich jest szczególnie do niej predysponowana ze względu na chorobę podstawową oraz młody wiek w chwili transplantacji. Stwierdzono jednak, że ogólny poziom mieszanego chimeryzmu oraz jego poziom w zakresie poszczególnych linii komórkowych niezbędny do wyleczenia zależy od choroby podstawowej, tj. ogólny poziom chimeryzmu ze strony dawcy powinien być wysoki w hemoglobinopatiach i w chorobie Hurlera, a w przewlekłej chorobie ziarniniakowej oraz we wrodzonym ciężkim złożonym niedoborze odporności powinien być wysoki odpowiednio w zakresie linii granulocytarnej i limfocytarnej. Wprawdzie jak dotąd nie przeprowadzono

żadnego randomizowanego badania porównującego wyniki RIC i kondycjonowania mieloablacyjnego u dzieci, jednak zabrano już wystarczającą ilość danych, aby uznać RIC za rutynowy sposób przygotowania do allo-HSCT u dzieci z wrodzonymi niedoborami odporności oraz u dzieci z hemofagocytozą limfohistiocytarną [17]. RIC rekomenduje się także w innych chorobach, do wyleczenia których wystarcza trwałe chimerizm mieszany (histiocytoza z komórek Langerhansa, trombostenia Glanzmana, niektóre wrodzone i nabyte niewydolności szpiku). Z kolei zastosowanie RIC u dzieci z hemoglobinopatiami, chorobą Hurlera oraz osteopetrozą ze względu na częste występowanie braku przyjęcia/odrzućenie przeszczepu, usprawiedliwione jest tylko wtedy jeśli ryzyko powikłań narządowych związanych z toksycznością kondycjonowania mieloablacyjnego jest zbyt wysokie.

Znacznie mniej doniesień dotyczy zastosowania RIC u dzieci i młodzieży z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego [17, 19, 20, 21, 22]. Wynika z nich jednak, że u większości biorców z tej grupy dochodzi do przyjęcia przeszczepu z trwałym chimerizmem hematopoetycznym stanowiącym znakomitą platformę dla adoptywnej immunoterapii służącej zapobieganiu i leczeniu potransplantacyjnej wznowy, zwłaszcza u dzieci z CML, MDS, AML i Ph+ ALL, oraz PTLPD. Jednak nadal uważa się, że u dzieci i młodzieży z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego RIC może być zastosowane wyłącznie w przypadku przeciwwskazań do kondycjonowania mieloablacyjnego oraz drugą allo-HSCT u dzieci, u których doszło do wznowy po pierwszej transplantacji poprzedzonej kondycjonowaniem mieloablacyjnym [17]. Jednocześnie w celu poprawy efektu przeciwbiałaczkowego RIC-HSCT postuluje się redukcję intensywności T-deplecji *in vivo*, wczesne zakończenie profilaktyki GvHD, stosowanie infuzji limfocytów dawcy oraz interleukiny-2 i/lub interferonu- α . Oceny wymaga wpływ różnych wariantów RIC na procesy wzrastania, płodność, występowanie przewlekłej GvHD oraz występowanie drugich nowotworów u biorców w wieku ≤ 18 lat.

Mieloablacyjne kondycjonowanie zredukowanej toksyczności z treosulfanem

Kompromisem pomiędzy konwencjonalnym kondycjonowaniem mieloablacyjnym i RIC wydaje się być kondycjonowanie z treosulfanem ($36\text{--}42\text{ g/m}^2$) [23], które u dzieci po raz pierwszy w świecie użyte zostało w 2000 r. w polskich pediatrycznych ośrodkach transplantacyjnych, a które łączy w sobie korzystne właściwości konwencjonalnego kondycjonowania (dobry efekt mieloablacyjny, immunosupresyjny i przeciwbiałaczkowy) i RIC (niewielka toksyczność narządowa) [24]. Stąd kondycjonowanie z treosulfanem wydaje się być szczególnie przydatne u tych spośród dzieci z wysokim ryzykiem toksycznych powikłań kondycjonowania mieloablacyjnego, u których w przypadku choroby rozrostowej układu krwiotwórczego równocześnie występuje wysokie ryzyko potransplantacyjnej wznowy choroby (np. ALL) oraz u tych spośród dzieci z chorobami nierozrostowymi, u których spostrzega się wysokie ryzyko braku przyjęcia/odrzućenia przeszczepu (np. hemoglobinopatie, choroba Hurlera, osteopetroza).

Allogeniczna HSCT w leczeniu guzów litych u dzieci i młodzieży

Wyniki megachemioterapii z autologiczną transplantacją komórek krwiotwórczych (autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT) u dzieci guzami litymi, najczęściej ze zwojakiem zarodkowym, z grupy wysokiego ryzyka lub ze wznową są złe. Stąd coraz wyraźniejsza zmiana koncepcji leczenia tych dzieci, tj. odstąpienie od dalszej eskalacji chemioterapii na rzecz wykorzystania efektu przeszczep przeciw komórkom guza (graft versus tumor effect, GvT) po allo-HSCT poprzedzonej RIC [25] lub mieloablacyjnym kondycjonowaniem o zredukowanej toksyczności z treosulfanem [26]. Liczba dzieci, u których zastosowano taką strategię jest nadal niewielka, jednak w ostatnich latach szybko wzrasta, a dotychczasowe wyniki potwierdzają słuszność tej koncepcji.

Postępy w leczeniu odpornej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi u dzieci

Pozaustrójowa fotofereza

Wobec ograniczonej skuteczności immunosupresyjnego leczenia GvHD i związanych z nim licznych i groźnych powikłań poszukuje się nowych skuteczniejszych i bezpieczniejszych metod terapii GvHD, która pozostaje nadal jednym z najgroźniejszych powikłań allo-HSCT. Spośród tych ostatnich coraz szersze zastosowanie znajduje tzw. pozaustrójowa fotofereza (extracorporeal photopheresis, ECP) [27, 28]. ECP opiera się na immunomodulacyjnym działaniu promieniowania UVA (320–400 nm) na komórki jednojądrzaste chorego separowane na drodze aferezy i poddane fotosensibilizacji za pomocą 8-metoksypsoralenu (8-MOP), które następnie zwraca się pacjentowi na drodze dożyłnej infuzji. Przetoczenie komórek poddanych działaniu UVA powoduje zmniejszenie aktywności alloreaktywnych limfocytów T odpowiedzialnych za wystąpienie GvHD. U chorych z GvHD wskazaniem do zastosowania ECP jest jej oporność na konwencjonalną terapię. Jak wynika z dotychczasowych doniesień u dzieci po zastosowaniu ECP korzystną odpowiedź spostrzega się ogółem aż u około 70% biorców z ostrą i u ok. 55% biorców z przewlekłą GvHD oporną na leczenie immunosupresyjne. W przypadku ostrej GVHD najkorzystniejsze wyniki ECP u dzieci spostrzegano w przypadku zajęcia skóry (76%), a nieco gorsze w przypadku zajęcia jelit (75%) oraz wątroby (60%), natomiast u chorych z przewlekłą GvHD najlepsze wyniki uzyskiwano w razie zajęcia wątroby (73%), a następnie stawów (62%), skóry (60%), jelit (59%) i płuc (47%). Prawdopodobieństwo całkowitego 5-letniego przeżycia dzieci, które odpowiedziały na leczenie GvHD wyniosło 69%, a tych które nie odpowiedziały tylko 12%. W przypadku przewlekłej GvHD wartości te wyniosły odpowiednio 96% i 58%. U dzieci najlepsze wyniki leczenia spostrzegano jeśli ECP została zastosowana wkrótce po ujawnieniu się oporności na konwencjonalne leczenie.

Macierzyste komórki mesenchymalne

Macierzyste komórki mesenchymalne (mesenchymal stem cells, MSC) są wielopencjonalnymi komórkami występującymi w szpiku kostnym [29]. Badania przeprowadzone w ostatnich latach udokumentowały liczne immunosupresyjne właściwości MSC, w tym hamowanie aktywności komórek efektorowych GvHD oraz mechanizmów odpowiedzialnych za jej rozwój. Immunosupresyjne właściwości MSC stanowiły przesłankę do zastosowania infuzji tych komórek u chorych, także u dzieci, demonstrujących ostrą GvHD oporną na konwencjonalną terapię, a dotychczasowe, wciąż jeszcze wstępne spostrzeżenia, potwierdzają przydatność MSC u wymienionych chorych [30].

PIŚMIENNICTWO

1. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M i wsp. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006; **37**: 439-449.
2. Miano M, Labopin M, Hartman O i wsp. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the Pediatric Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; **39**: 89-99.
3. Giebel S, Giorgiani G, Martinetti M i wsp. Low incidence of severe acute graft-versus-host disease in children given haematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors prospectively matched for HLA class I and II alleles with high resolution molecular typing. *Bone Marrow Transplant* 2003; **31**: 987-994.
4. Saarinen-Pihkala UM, Gustafsson G, Ringden O i wsp. No disadvantage in outcome of using matched unrelated donors as compared with matched sibling donors for bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in secondo remission. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3406-3414.
5. Lang P, Handgretinger R. Haploidentical SCT in children: an update and future perspectives. *Bone Marrow Transplant* 2008; **42** (supl. 2): S54-S59.
6. Petersdorf EW. Risk assessment in hematopoietic stem cell transplantation: histocompatibility. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; **20**: 155-170.
7. Lu DP, Dong L, Wu T i wsp. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood* 2006; **107**: 3065-3073.
8. Sedlacek P, Mejstrikova E, Formankova R i wsp. Allo-SCT in children with high-risk leukemia using unmanipulated grafts from alternative donors. *Bone marrow Transplant* 2008; **42** (supl. 2): S10-S15.
9. Ruggeri L, Mancusi A, Burchielli E i wsp. Natural killer cell recognition of missing self and haploidentical hematopoietic transplantation. *Semin Cancer Biol.* 2006; **16**: 404-411.
10. Henslee-Downey PJ. Allogeneic transplantation cross major HLA barriers. *Best Pract Res* 2001; **14**: 741-754.
11. Cairo MS, Rocha V, Gluckman E, Hale G, Wagner J. Alternative allogeneic donor sources for transplantation for childhood diseases: unrelated cord blood and haploidentical family donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; **14**: 44-53.

12. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD i wsp. Hematopoieic reconstitution in a patient with Fanconi anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. *New Engl J Med*. 1989; **321**: 1174-1178.
13. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K i wsp. The EBMT activity survey 2006 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on the use of cord blood products. *Bone Marrow Transplant* 2008; **41**: 687-705.
14. Gluckman E, Rocha V. Indications and results of cord blood transplant in children with leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2008; **41** (supl. 2): S80-S82.
15. Gluckman E, Rocha V, Arcese W i wsp. Factors associated with outcomes of unrelated cord blood transplant: Guidelines for donor choice. *Exp Hematol* 2004; **32**: 397-407.
16. Eapen M, Rubinstein P, Zhang i wsp. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukemia: a comparison study. *Lancet* 2007; **369**: 1947-1954.
17. Satwani P, Cooper N, Rao K, Veys P, Amrolia P. reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in childhood malignant and nonmalignant diseases. *Bone Marrow Transplant* 2008; **41**: 173-182.
18. Hwang WY, Samuel M, Tan D, Koh LP, Lim W, Linn YC. A meta-analysis of unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in adult and pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; **13**: 444-453.
19. Claviez A, Klingebiel t, Beyer J i wsp. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation following fludarabine based conditioning in six children with advanced Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2004; **83**: 237-241.
20. Duerst R, Jacobsohn D, Tse WT i wsp. Efficacy of reduced intensity conditioning (RIC) with FLU-BU-ATG and allogeneic stem cell transplantation (HSCT) for pediatric ALL. *Blood* 2004; **104**: 2314.
21. Del Toro G, Satwani P, Harrison L i wsp. A pilot study of reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation from unrelated cord blood and matched family donors in children and adolescent recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004; **33**: 613-622.
22. Roman E, Cooney E, Harrison L i wsp. Preliminary results of the safety of immunotherapy with gemtuzumab ozogammicin following reduced intensity allogeneic stem cell transplant in children with CD33+ acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2005; **11** (19 część 2): 7164s-7170s.
23. Casper J, Knauf W, Kiefer T *et al*. Treosulfan and fludarabine: A new toxicity-reduced conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004; **103**: 725-731.
24. Wachowiak J, Chybicka A, Kowalczyk JR i wsp. Treosulfan-based preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with increased risk of conventional regimen toxicity. *Blood* 2005; **106** (11): 500a-501a.
25. Kanold j, Paillard C, Tchirkov A i wsp. Allogeneic or haploidentical HSCT for refractory or relapsed solid tumors in children: towards a neuroblastoma model. *Bone Marrow Transplant* 2008; **42** (supl. 2): S25-S30.
26. Wachowiak J, Leda M, Gabor W, Rozkosz J, Rybczyńska A. High-dose ¹³¹I-MIBG and treosulfan-based preparative regimen before MSD-BMT in children with partial remission of neuroblastoma relapsed after treatment with HR-NBL-1/ESIOP protocol - report of two cases. *Bone Marrow Transplant* 2008; **42** (supl. 2): S119.
27. Jacobsohn DA. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant* 2008; **41**: 215-221.
28. Messina C, Locatelli F, Lanino E. i wsp. Extracorporeal photochemotherapy for pediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003; **122**: 118-127.

29. Ball LM, Bernardo ME, Locatelli F, Egeler RM. Potential role of mesenchymal stroma cells in pediatric hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; **42** (suppl. 2): S60-S66.
30. Ringden O, Uzunel M, Rasmusson I i wsp. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy resistant graft-versus-host disease. *Transplantation* 2006; **81**: 1390-1397.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.04.2009 r. i została zakwalifikowana do druku 30.04.2009 r.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Jacek Wachowiak,
Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej UM
ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań