

PRACA POGLĄDOWA – Review Article

SŁAWOMIRA KYRCZ-KRZEMIEŃ, GRZEGORZ HELBIG

Aktualne poglądy dotyczące wskazań i skuteczności allogenicznej transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych w nowotworach mielo-proliferacyjnych Filadelfia-ujemnych

Current opinions on indications and efficacy of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) for Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms (MPN)

Z Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: Prof. dr hab. med. Sławomira Kyrzcz-Krzemień

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono aktualne wskazania oraz wyniki leczenia z zastosowaniem alloHSCT w MPN Filadelfia ujemnych (Ph⁻). AlloHSCT stanowi jedyną metodę trwałego wyleczenia choroby, jednak ze względu na wiek chorych i częste współistnienie chorób towarzyszących, ryzyko powikłań poprzyszczepowych jest wysokie. Celowe wydaje się więc opracowanie bezpiecznej procedury transplantacyjnej uwzględniającej kondycjonowanie o zredukowanej intensywności, poprzedzone w wybranych przypadkach terapią celowaną zmniejszającą masę choroby przed przeszczepieniem.

SŁOWA KLUCZOWE: Allogeniczna transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych – Nowotwory mieloproliferacyjne

SUMMARY

Current opinions on indications and efficacy of alloHSCT in Ph-negative MPN are presented. AlloHSCT remains the only curative therapeutic option for these patients subset, however due to older age and concomitant morbidities, the risk of posttransplant complications is high. Reduced intensity conditioning together with targeted therapy decreasing tumour mass seem to be required to make this procedure safer and available for larger patient population.

KEY WORDS: Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation – Myeloproliferative neoplasms

WPROWADZENIE

Nowotwory mieloproliferacyjne (MPN) stanowią klonalną grupę chorób charakteryzujących się niekontrolowaną proliferacją jednej lub kilku linii komórkowych szpiku. Występują przeważnie u dorosłych ze szczytem zachorowań pomiędzy 5 a 7 dekadą życia, a częstość ich występowania waha się pomiędzy 6–10 na 100 000 osób rocznie. Klinicznie MPN cechują się powolnym przebiegiem, nieuchronnie prowadzą jednak do włóknienia szpiku lub transformacji do ostrej białaczki. Aktualnie obowiązującą klasyfikację MPN przedstawiono w tabeli 1 [1].

Znaczna część wprowadzonych zmian była podyktowana odkryciem związku patogenetycznego pomiędzy obecnością mutacji punktowej JAK2V617F a rozwojem MPN [2]. Podobieństwo obrazu klinicznego MPN stwarza trudności diagnostyczne w różnicowaniu pomiędzy poszczególnymi jednostkami chorobowymi. Wykazanie obecności chromosomu Filadelfia pozwala na rozpoznanie przewlekłej białaczki szpikowej, pozostałe MPN charakteryzuje natomiast brak tego znacznika genetycznego, stąd

Tabela 1. Nowotwory mieloproliferacyjne [1]
Table 1. Myeloproliferative neoplasms [1]

1. Przewlekła białaczka szpikowa BCR-ABL (+)
2. Pierwotne włóknienie szpiku
3. Nadkrwistość prawdziwa
4. Nadpłytkowość samoistna
5. Przewlekła białaczka neutrofilowa
6. Przewlekła białaczka eozynofilowa /Zespół hipereozynofilowy
7. Mastocytoza
8. Nowotwór mieloproliferacyjny niesklasyfikowany

określane są w literaturze jako MPN Filadelfia-ujemne. Pojęcie to najczęściej odnosi się do 3 klasycznych MPN tj. nadkrwistości prawdziwej, nadpłytkowości samoistnej oraz włóknienia szpiku [3]. Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (alloHSCT) stanowi jedyną metodę wyleczenia tej grupy nowotworów [4]. Poniżej przedstawiono aktualne wskazania oraz wyniki leczenia z zastosowaniem alloHSCT u chorych z MPN Filadelfia-ujemnymi.

Wskazania i wyniki alloHSCT u chorych z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku wtórnym do nadkrwistości prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Wykonanie zabiegu alloHSCT w przypadkach pierwotnego włóknienia szpiku (PMF) należy rozważyć u pacjentów z pośrednim lub wysokim wskaźnikiem ryzyka. Zakwalifikowanie pacjenta do określonej grupy ryzyka powinno być przeprowadzone w momencie postawienia rozpoznania. W praktyce stosuje się skalę Dupriez zwaną także systemem Lille [5], która obejmuje następujące niekorzystne czynniki rokownicze tj. 1) stężenie hemoglobiny <10 g/dl oraz 2) liczbę białych krwinek $<4 \times 10^9/L$ lub $>30 \times 10^9/L$. W przypadku obecności 1 czynnika (ryzyko pośrednie)- mediana przeżycia sięga 26 miesięcy, a gdy obecne są obydwie czynniki (ryzyko wysokie) tylko 19 miesięcy. U chorych <55 roku życia zastosowanie ma także skala Cervantesa [6]. Do czynników związanych ze złym rokowaniem zaliczamy 1) stężenie hemoglobiny <10 g/dl 2) obecność objawów hipermetabolizmu 3) obecność komórek blastycznych we krwi obwodowej. W przypadku obecności 0–1 czynnika mediana przeżycia sięga 15 lat, podczas gdy tylko 3 lata w momencie wykazania 2–3 czynników. U pacjentów z nadkrwistością prawdziwą (PV) lub nadpłytkowością samoistną (ET) wskazaniem do wykonania zabiegu może być wystąpienie włóknienia szpiku. Należy pamiętać, że znaczna część chorych z PMF, zwłaszcza w młodszej grupie wiekowej przez długi okres czasu nie wymaga wdrożenia leczenia, a mediana czasu przeżycia może sięgać nawet kilkanaście lat [6]. Pojawienie się w trakcie trwania choroby jednego lub kilku z przedstawionych powyżej czynników ryzyka powoduje, że spodziewany czas przeżycia ulega istotnemu skróceniu i wtedy należy rozważyć zabieg alloHSCT. Biorąc pod uwagę fakt, że większość pacjentów z PMF poddawanych procedurze przeszczepowej przekroczyła 50 rok życia, istotny wydaje się wybór optymalnego leczenia kondycjonującego. Aktualne dane są niewystarczające dla jednoznacznego określenia sposobu przygotowania chorego do przeszczepienia (7). Pierwszą retrospektywną analizę wyników leczenia z zastosowaniem alloHSCT w pierwotnym i wtórnym do ET włóknieniu szpiku przedstawili Guardiola i wsp. w oparciu o dane 55 chorych pochodzących z 28 amerykańskich i europejskich ośrodków przeszczepowych. Transplantację wykonano w młodszej grupie pacjentów (mediana 42 lata, zakres 4–53 lata), źródłem komórek macierzystych był szpik kostny u 49 chorych, u większości dawcą było zgodne w HLA rodzeństwo, a mieloablacyjne leczenie kondycjonujące obejmowało chemioterapię z napromienianiem całego ciała (TBI) u 35 transplantowanych. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia dla całej grupy badanej i pacjentów, u których wykonano zabieg przeszczepienia bez deplekcji limfocytów T wynosiło odpowiednio 47 i 54%. Śmiertelność okołoprzeszczepowa po roku sięgała 27%. Do czynników negatywnie wpływających na wyniki długoletniego przeżycia po alloHSCT

należały stwierdzone przed zabiegiem 1) stężenie hemoglobiny <10 g/dl oraz 2) osteomieloskleroza [8]. Prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia było znacząco wyższe w porównaniu do chorych z PMF leczonych konwencjonalnie (54% vs 40%) [5]. Warto podkreślić, że leczenie z zastosowaniem alloHSCT spowodowało prawie całkowite ustąpienie włóknienia szpiku już w pierwszym roku po zabiegu [8]. Podobne wyniki zostały opublikowane przez Deeg i wsp. Analizie poddano 56 pacjentów z pierwotnym i wtórnym do PV i ET włóknieniem szpiku, u których przeprowadzono alloHSCT po wcześniejszym przygotowaniu mieloablacyjnym. Prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia wynosiło 58%. Wykazano, że korzystny wpływ na wyniki alloHSCT mają niski wskaźnik Dupriez, wyższa liczba płytek krwi, mniej nasilone włóknienia szpiku oraz prawidłowy kariogram. Okazało się także, że istotnym czynnikiem wpływającym na wyniki transplantacji jest sposób kondycjonowania, a zastosowanie schematu BUCY (busulfan i cyklofosfamid) z docelowym stężeniem busulfanu w osoczu pomiędzy 800–900 ng/ml, wydaje się najbardziej korzystne. Nie wykazano natomiast różnic pomiędzy przeszczepieniem od dawcy rodzinnego i niespokrewnionego [9]. Należy zwrócić uwagę, że wyniki zaprezentowane przez wymienione zespoły badawcze dotyczyły chorych w młodszej grupie wiekowej (mediana wieku odpowiednio 42 i 43 lata), chorych transplantowanych głównie od zgodnych dawców rodzinnych, u których stosowano kondycjonowanie schematami mieloablacyjnymi. U większości chorych uzyskano chimeryzm dawcy, niepokój budzi jednak wysoki wskaźnik śmiertelności okołoprzeszczepowej (TRM). Wyniki oparte na analizie najliczniejszej grupy pacjentów z pierwotnym i wtórnym MF przedstawiła grupa badaczy z Seattle w 2007 roku [10]. 104 chorych w wieku pomiędzy 18–70 lat poddano zabiegowi alloHSCT zarówno od dawcy rodzinnego jak i niespokrewnionego. Kondycjonowanie u większości transplantowanych miało charakter mieloablacyjny i obejmowało BUCY lub schematy z TBI. Uzyskane wyniki potwierdziły wysoką skuteczność tego sposobu postępowania terapeutycznego, z prawdopodobieństwem 7-letniego przeżycia wynoszącym 61%. Wykazano, że w przypadku podania schematu BUCY jako kondycjonowania, istnieje największa szansa na uzyskanie długoletniego przeżycia, podobne wnioski zostały sformułowane także przez Deeg i wsp. [9]. Ostatnio zostały przedstawione wyniki grupy włoskiej [11] obejmujące 100 chorych z włóknieniem szpiku leczonych alloHSCT w 26 ośrodkach przeszczepowych. Mediana wieku chorych wynosiła 49 lat, 90% pacjentów miało pośredni lub wysoki wskaźnik Dupriez i w 50% przypadków przed transplantacją zastosowano leczenie mieloablacyjne. Prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia wynosiło 42%, podczas gdy TRM w pierwszym i trzecim roku po alloHSCT odpowiednio 35 i 43%. Warto podkreślić, że u 87% chorych stwierdzono cechy wszczepu do 90 dni od zabiegu, częstość ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) wynosiła odpowiednio 41 i 43%. Podsumowując, wyniki uzyskane przez grupę włoską są istotnie gorsze w aspekcie całkowitego przeżycia (OS) i TRM od wcześniej zaprezentowanych [8, 9, 10]. Może to być wynikiem heterogenności obrazu klinicznego choroby, dużej liczby uczestniczących ośrodków przeszczepowych (26 ośrodków) oraz długim okresem rekrutacji chorych do badania (20 lat) w analizie włoskiej. Istotny jest także fakt, że 13% pacjentów przekroczyło 60 rok życia. Po raz pierwszy wykazano, że transplantacja od dawcy niespokrewnionego wiąże się z wyższym ryzykiem TRM. Nie potwierdzono, że zastosowanie schematów kondycjonujących o zmniejszonej intensywności (RIC) istotnie zmniejsza TRM i wydłuża OS tak jak to zaobserwowano we wcześniejszych publikacjach [12, 13]. Interpretacja dotychczas przedstawionych wyników leczenia z zastosowaniem alloHSCT we włóknieniu szpiku [8, 9, 10, 11] ma istotne ograniczenia wynikające przede wszystkim z retrospektywnego charakteru badań, sposobu badania zgodności HLA zmieniającego się na przestrzeni lat oraz z braku danych dotyczących tak istotnych czynników rokowniczych jak odsetek komórek CD34+ krążących we krwi obwodowej [14] oraz oceny mutacji JAK2V617F [15].

Wysoki wskaźnik TRM obserwowany w przypadku przeszczepów z kondycjonowaniem mieloablacyjnym [8, 9, 10] oraz fakt, że mediana wieku chorych z włóknieniem szpiku wynosi 67 lat [1], przyczyniły się do wprowadzenia przed zabiegiem alloHSCT tzw. zredukowanego kondycjonowania. Wstępne wyniki transplantacji z RIC-alloHSCT niewielkiej grupy pacjentów potwierdziły niski TRM ($<20\%$) i prawdopodobieństwo 3-letniego OS pomiędzy 84 a 100% [12, 13]. W 2009 roku przedsta-

wiono wyniki RIC-alloHSCT u 103 pacjentów analizowanych w ramach prospektywnego badania EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) [16]. Mediana wieku chorych włączonych do badania wynosiła 55 lat, leczenie RIC obejmowało busulfan z fludarabiną, większość stanowiły przeszczepienia od dawców niespokrewnionych. TRM w 1 roku wynosił 16% i był istotnie statystycznie niższy w przypadku pełnej zgodności w układzie HLA. 5-letnie prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia sięgało 67%. W opracowaniu tym dokonano także analizy włóknienia szpiku oraz mutacji V617F przed i po zabiegu SCT. Prawie całkowite lub całkowite ustąpienie włóknienia w dniu +100 i +365 po przeszczepieniu obserwowano u odpowiednio 69 i 93% pacjentów. 21 spośród 29 (72%) chorych z obecną przed SCT mutacją V617F uzyskało jej negatywizację po medianie 106 dni po zabiegu przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Wpływ mutacji JAK2 na wyniki SCT wymaga dalszych obserwacji. Obecność mutacji po zabiegu SCT pozostaje markerem choroby resztkowej i może stanowić wskazanie do zastosowania immunoterapii.

Wyniki tego jak dotychczas największego badania prospektywnego RIC-alloHSCT w MF jednoznacznie wykazały, że procedura ta jest bezpieczna u chorych w starszej grupie wiekowej, ze zdecydowanie niższym TRM w porównaniu z przeszczepieniami „mieloablacyjnymi”. Jako czynniki, które w negatywny sposób wpływają na OS w tej populacji chorych zidentyfikowano: 1) transplantację od dawcy nie w pełni zgodnego w układzie HLA oraz 2) wiek powyżej 55 roku życia. Dodatkowo zaobserwowano, że pacjenci, u których przed przeszczepieniem wykonano zabieg usunięcia śledziony mieli 3-krotnie większe ryzyko nawrotu choroby. Niemniej jednak, rola splenektomii przed alloHSCT pozostaje kontrowersyjna. Część autorów zwraca uwagę na szybszą regenerację granulocytów oraz mniejszą zależność od transfuzji krwinek czerwonych i płytkowych w tej populacji chorych. 3-letnie prawdopodobieństwo przeżycia bez objawów choroby nie różniło się jednak znamienne gdy dokonano porównania pacjentów u których zabieg przeszczepienia wykonano z pozostawioną śledzioną oraz po jej usunięciu [17].

Doświadczenia ośrodka w Katowicach w oparciu o jak dotychczas 10 przeprowadzonych RIC-alloHSCT w MF wydają się potwierdzać wyniki uzyskane przez innych autorów. U wszystkich transplantowanych obserwowano cechy wszczepu z pełnym chimeryzmem dawcy, uzyskano ustąpienie objawów ogólnych i zmniejszenie wielkości śledziony. U chorych z obecną przed SCT mutacją JAK2V617F, zaobserwowano eradykację klonu lub istotne zmniejszenie ilości zmutowanych alleli (dane nie publikowane). Podsumowanie wyników alloHSCT we włóknieniu szpiku przedstawia tabela 2.

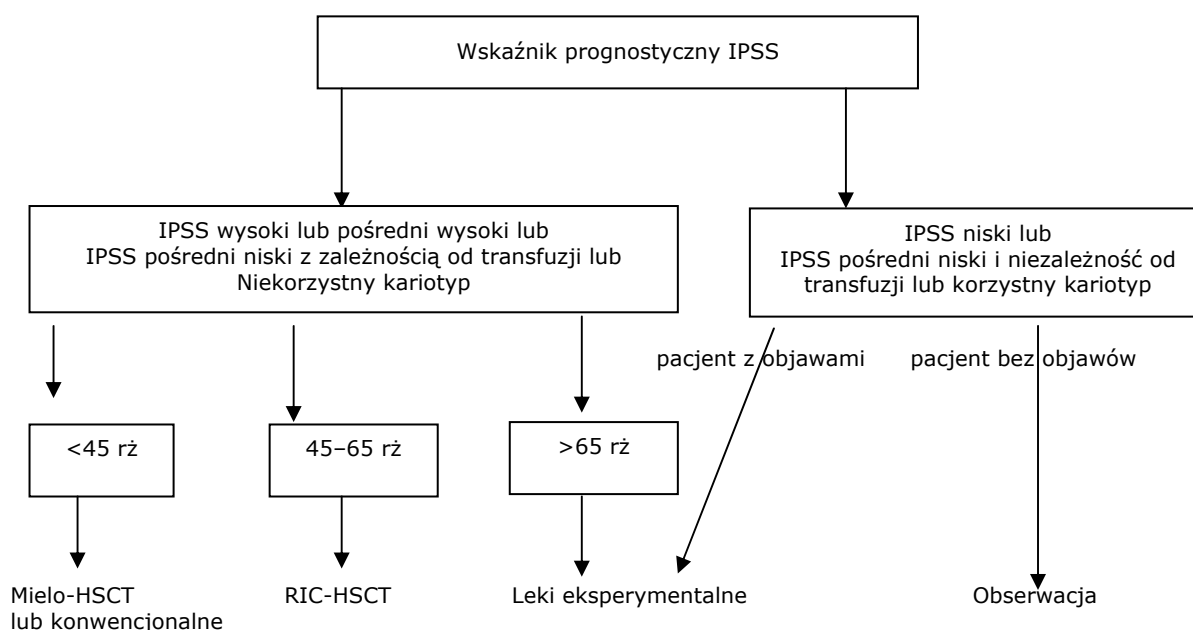
Tabela 2. Wyniki alloHSCT we włóknieniu szpiku (zmodyfikowano wg 11)
Table 2. Summary of the results of alloHSCT in myelofibrosis (modified according to 11)

	Guardiola [8]	Deeg [9]	Kerbaui [10]	Patriarca [11]	Rondelli [12]	Kroger [16]
Liczba chorych	55	56	104	100	21	103
Mediana wieku, lata	42	43	49	49	54	55
Kondycjonowanie	M	M	M>RIC	M=RIC	RIC	RIC
Dawca rodzinny/niespokr.	49/6	36/26	59/45	83/18	19/2	33/70
TRM (%)	27 (1 rok)	32(31)	34(1)	43(31)	9	16 (1 rok)
OS (%)	47 (5 lat)	58(31)	61(51)	42(31)	78(21)	67(51)
Brak wszczepu (%)	9	5	10	12	12	2

Skróty: M – mieloablacyjny, M>RIC – przewaga pacjentów kondycjonowanych protokołem mieloablacyjnym, M=RIC – porównywalna liczba chorych przygotowywanych protokołem mieloablacyjnym i o zredukowanym kondycjonowaniu.

Nadal bez odpowiedzi pozostaje pytanie kto powinien być kandydatem do zabiegu alloHSCT w przebiegu MF, biorąc pod uwagę z jednej strony obiecujące wyniki stosowania inhibitorów JAK2 w terapii symptomatycznych chorych z włóknieniem szpiku [18] jak również fakt, że alloHSCT wiąże

się z relatywnie wysokim wskaźnikiem TRM. Analiza wyników alloHSCT dowodzi, że TRM przy zastosowaniu protokołów mieloablacyjnych wynosi około 30%, a OS około 50% [19]. Należy jednak podkreślić, że podobne wyniki uzyskano w ostatnio opublikowanej analizie pacjentów przygotowywanych protokołem RIC [20]. Biorąc pod uwagę dodatkowo wysoką częstość występowania zarówno ostrego jak i przewlekłego GVHD [10], zaproponowanie pacjentowi zabiegu alloHSCT wymaga wnikliwej analizy. Wykonanie zabiegu jest uzasadnione u chorych z przewidywaną medianą przeżycia <5 lat. W 2009 roku Cervantes zaproponował nowy wskaźnik prognostyczny dla chorych z PMF tzw. IPSS [21]. Pacjenci z IPSS wysokim, pośrednim wysokim jak również zależni od substytucji krwinek czerwonych i z niekorzystnym kariotypem powinni być potencjalnymi kandydatami do alloHSCT. Tefferi zaproponował diagram postępowania u chorych z włóknieniem szpiku w zależności od IPSS [22].



Skróty: IPSS – międzynarodowy wskaźnik prognostyczny, Mielo-HSCT – kondycjonowanie mieloablacyjne przed transplantacją, RIC-HSCT – kondycjonowanie o zredukowanej intensywności przed transplantacją

Ryc. 1. Algorytm postępowania we włóknieniu szpiku w zależności od IPSS (zmodyfikowano według 22)
Fig. 1. Management algorithm for myelofibrosis according to IPSS (modified according to 22)

Oddzielnego omówienia wymagają pacjenci z włóknieniem szpiku w fazie transformacji do ostrej białaczki. W 2010 roku opublikowano wyniki retrospektywnej analizy 14 chorych będących w fazie białaczkowej MF z ośrodka MD Anderson w Stanach Zjednoczonych [23]. 13 chorych otrzymało chemioterapię indukującą remisję przed SCT, 6 uzyskało remisję choroby. Kondycjonowanie było oparte na zastosowaniu busulfanu u większości pacjentów. Uzyskano remisję u wszystkich transplantowanych, jednak u 4 z nich wkrótce wystąpiła wznowa choroby. Po upływie mediany okresu obserwacji wynoszącej 31 miesięcy, 6 pacjentów pozostaje w fazie remisji. Ze względu na niewielką liczbę przeszczepionych chorych nie można wysunąć daleko idących wniosków, ale wyniki tego badania sugerują, że SCT może być skuteczną metodą leczenia w tej bardzo źle rokującej populacji pacjentów.

AlloHSCT u pacjentów z nadkrwistością prawdziwą (PV) i nadpłytkowością samoistną (ET) bez cech włóknienia szpiku i transformacji białaczkowej

Aktualnie brak jest wskazań do wykonania zabiegu SCT u chorych z niezaawansowaną postacią PV i ET. Wskazaniem pozostają postaci z włóknieniem szpiku oraz w fazie transformacji białaczkowej. Pojedyncze opisy alloHSCT w niezaawansowanej postaci PV opisano w populacji dziecięcej [24]. Transplantację od dawcy niespokrewnionego wykonano u 12 letniego chłopca, 3 lata po rozpoznaniu PV, dotychczas leczonego interferonem. Ze względu jednak na stale powiększający się wymiar śledziony, w obawie przed rozwojem białaczki zdecydowano o wykonaniu zabiegu przeszczepienia. Ze względu na obecność mieszanego chimeryzmu w dobie +90 po zabiegu zdecydowano o wykonaniu infuzji limfocytów dawcy, uzyskując pełny chimeryzm dawcy. Pacjent pozostaje w całkowitej remisji 6,5 roku po SCT [25].

AlloHSCT u pacjentów z przewlekłą białaczką neutrofilową

Przewlekła białaczka neutrofilowa (CNL) jest rzadkim nowotworem mieloproliferacyjnym występującym najczęściej w 6-7 dekadzie życia, charakteryzującym się progresywną neutrofilową leukocytozą. Rokowanie jest złe, z medianą przeżycia nieprzekraczającą 2 lat. alloHSCT pozostaje jedyną metodą wyleczenia tej jednostki chorobowej, jednak ze względu na jej rzadkie występowanie oraz zaawansowany wiek w momencie rozpoznania, opisano jedynie kilka przypadków SCT w CNL [26]. Dotychczasowe obserwacje wskazują na konieczność przeprowadzenia zabiegu w stabilnej fazie choroby [27]. Interesujący przypadek SCT w aktywnej fazie CNL z obecną mutacją JAK2V617F przedstawił Kako i wsp. [28]. Zabieg SCT od dawcy niespokrewnionego po kondycjonowaniu mieloablacyjnym przeprowadzono u 46-letniego mężczyzny. W +50 dobie po zabiegu obserwowano cechy nasilonej progresji choroby z narastaniem leukocytozy i małopłytkowością, dodatkowo wystąpiły objawy infiltracji białaczkowej w ośrodkowym układzie nerwowym. Badanie molekularne potwierdziły obecność mutacji V617F w momencie rozpoznania choroby, przed i po HSCT, jednak jej znaczenie prognostyczne w CNL wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

AlloHSCT u pacjentów z przewlekłą białaczką eozynofilową (CEL) i zespołami hipereozynofilowymi (HES)

CEL i HES stanowią rzadkie jednostki chorobowe, których wspólną cechą stanowi długotrwała, niereaktywna hipereozynofilia $>1500/\mu\text{l}$. W przypadku CEL konieczne jest stwierdzenie zwiększonej puli komórek blastycznych w krwi obwodowej /szpiku ($<20\%$) lub obecności klonalnego znacznika molekularnego/cytogenetycznego. Z definicji CEL wyłączone przypadki białaczki eozynofilowej z ekspresją białka fuzyjnego FIP1L1-PDGFR (F/P), które zostały włączone do oddzielnej kategorii nowotworów mieloidalnych [1]. Dla rozpoznania idiopatycznego HES konieczne jest spełnienie kryteriów zaproponowanych przez Chusida [29]. AlloHSCT wykonuje się u chorych z CEL/HES w przypadku oporności choroby na standardowe leczenie obejmujące kortykosteroidy, hydroksymocznik, interferon i inne. Rokowanie w CEL/HES uległo istotnej poprawie w związku z wykryciem w roku 2003 mutacji F/P wrażliwej na imatinib. Aktualne wyniki leczenia w tej populacji chorych pozwalają na uzyskanie remisji hematologicznej i molekularnej u prawie 100% leczonych [30, 31]. Wydaje się, że aktualnie do alloHSCT należy kierować chorych z zaawansowanym i opornym na konwencjonalne leczenie CEL/HES bez obecności onkogenu F/P. W dalszej perspektywie, w przypadku rozwoju oporności lub nietolerancji na imatinib lub następne generacje inhibitorów kinaz tyrozynowych, także pacjenci z ekspresją F/P powinni być rozważani jako potencjalni kandydaci do zabiegu transplantacji.

Na podstawie raportów opisujących pojedyncze przypadki opornych idiopatycznych HES, wydaje się, że alloHSCT stanowi jedyną metodę trwałego wyleczenia tej jednostki chorobowej. Zaobserwowa-

no, że zabieg transplantacji prowadzi do eradykacji klonu nowotworowego, jak również wycofania się obserwowanych przed zabiegiem zmian narządowych będących wynikiem nacieku komórkami kwasochłonnymi. Opisano długotrwałe remisje po wykonaniu SCT u chorych przygotowywanych kondycjonowaniem mielo- jak i niemieloablacyjnym [32, 33].

AlloHSCT u pacjentów z mastocytozą

Mastocytoza jest klonalnym rozrostem komórek tucznych, który prowadzi do ich akumulacji w różnych narządach organizmu [1]. Wyróżnia się kilka podtypów mastocytoz, ale wskazaniem do zabiegu alloHSCT pozostają przypadki zaawansowanej, źle rokującej mastocytozy układowej, zazwyczaj odpornej na chemioterapię (SM). Nakamura i wsp. przedstawili wyniki alloHSCT u 3 chorych z SM [34]. Kondycjonowanie- niemieloablacyjne obejmowało cyklofosfamid i fludarabinę, źródłem komórek macierzystych była krew obwodowa, a dawcą zgodne w HLA rodzeństwo. Pomimo, że analizowana populacja objęła tylko 3 pacjentów, dokonano kilku bardzo interesujących spostrzeżeń. U 2 chorych zaobserwowano reakcje związane z uwolnieniem mediatorów z komórek tucznych we wczesnym okresie po SCT, w jednym przypadku konieczny był leczniczy wlew epinefryny. Uważa się, że degranulacja komórek tucznych mogła być wywołana działaniem leków zastosowanych w kondycjonowaniu lub profilaktyce GVHD. Warto podkreślić, że wszyscy chorzy uzyskali pełny chimeryzm dawcy. Z drugiej jednak strony nie obserwowano w tej populacji pacjentów długotrwałych remisji, co może wskazywać na względną oporność zmian pozaszpikowych na działanie reakcji „przeszczep przeciwko mastocytozie”. Wydaje się konieczne opracowanie właściwego sposobu przygotowania chorego przed alloHSCT, polegającego na zastosowaniu skutecznych leków zmniejszających masę guza, a następnie przeprowadzeniu zabiegu SCT w oparciu o mało toksyczne leczenie kondycjonujące.

AlloHSCT u pacjentów z nowotworem mieloproliferacyjnym niesklasyfikowanym (MPN-U)

Termin MPN-U obejmuje przypadki, które wykazują kliniczne, laboratoryjne i morfologiczne cechy nowotworu mieloproliferacyjnego, lecz nie spełniają kryteriów rozpoznania dla konkretnego MPN lub też występuje „nakładanie” się cech 2 lub kilku znanych MPN [1]. Dotychczas w literaturze brak jest doniesień na temat zastosowania ALLOSCT u chorych z MPN-U, lecz wydaje się, że wskazania do transplantacji są takie same jak dla lepiej poznanych i scharakteryzowanych MPN.

WNIOSKI

AlloHSCT znajduje coraz szersze zastosowanie w leczeniu nowotworów mieloproliferacyjnych, szczególnie u pacjentów z włóknieniem szpiku. W związku z wysokim ryzykiem powikłań po SCT konieczny jest właściwy dobór pacjentów uwzględniający wiek chorych, choroby współistniejące jak również inne czynniki mogące mieć wpływ na przebieg transplantacji. Wyniki analiz jednoznacznie wskazują, że allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych stanowi często jedyną metodę wyleczenia tych stosunkowo rzadkich jednostek chorobowych. Biorąc pod uwagę fakt, że choroby te występują zwłaszcza w populacji osób starszych, słuszne wydaje się zastosowanie przed SCT kondycjonowania niemieloablacyjnego. Celowe jest także dalsze doskonalenie procedury transplantacyjnej celem zmniejszenia ryzyka TRM oraz poprawy jakości życia po zabiegu SCT.

PIŚMIENNICTWO

1. Swerdlow HS, Campo E, Lee Harris N i wsp. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008: 18-30.
2. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ i wsp. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; **365**: 1054-1061.
3. Tefferi A, Thiele J, Orazi A i wsp. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendation from an ad hoc international panel. *Blood* 2007; **110**: 1092-1097.
4. Kerbaux DMB, Gooley TA, Sale GE i wsp. Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplantation* 2007; **13**: 355-365.
5. Dupriez B, Morel P, Demory JE i wsp. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood* 1996; **88**: 1013-1018.
6. Cervantes F, Barosi G, Demory JL i wsp. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristic, prognostic factors and identification of risk groups. *Br J Haematol.* 1998; **102**: 684-690.
7. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T. Haematopoietic stem cell transplantation. *EBMT Handbook* 5th Edition 2008; 399-405.
8. Guardiola P, Anderson JE, Bandini G i wsp. Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: A European Group for Blood and Marrow Transplantation, Societe Francaise de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo and Fred Hutchinson Cancer Center Collaborative Study. *Blood* 1999; **93**: 2831-2838.
9. Deeg JH, Gooley TA, Flowers MED i wsp. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 2003; **102**: 3912-3918.
10. Kerbaux DM, Gooley TA, Sale GE i wsp. Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007; **13**: 355-365.
11. Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A i wsp. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midolo Osseo (GITMO). *Haematologica* 2008; **93**: 1514-1522.
12. Rondelli D, Barosi F, Bacigalupo A i wsp. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in intermediate- or high-risk patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2005; **105**: 4115-4119.
13. Kroger N, Zabelina T, Schieder H i wsp. Pilot study of reduced-intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol* 2005; **128**: 690-697.
14. Passamonti F, Vanelli L, Malabarba L i wsp. Clinical utility of the absolute number of circulating CD34-positive cells in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Haematologica* 2003; **88**: 1123-1129.
15. Kroger N, Badbaran A, Holler E i wsp. Monitoring of the JAK2-V617F mutation by highly sensitive quantitative real-time PCR after allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood* 2007; **109**: 1316-1321.
16. Kroger N, Holler E, Kobbe G i wsp. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009; **114**: 5264-5270.
17. Li Z, Gooley T, Appelbaum FR, Deeg HJ. Splenectomy and hemopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 2001; **97**: 2180-2181.
18. Pardanani A. JAK2 inhibitor therapy in myeloproliferative disorders: rationale, preclinical studies and ongoing clinical trials. *Leukemia* 2008; **22**: 22-30.
19. Siragusa S, Passamaonti F, Cervantes F, Tefferi A. Survival in young patients with intermediate-/high risk myelofibrosis: estimates derived from databases for non transplant patients. *Am J Hematol.* 2009; **84**: 140-143.
20. Bacigalupo A, Soraru M, Dominietto A i wsp. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplant for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transplant* 2010; **45**: 458-463.
21. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A i wsp. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; **113**: 2895-2901.
22. Tefferi A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation versus drugs in myelofibrosis: the risk-benefit balancing act. *Bone Marrow Transplant.* 2010; **45**: 419-421.
23. Ciurea SO, de Lima M, Giralt S i wsp. Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis with leukemic transformation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; **16**: 555-559.
24. Stobart K, Rogers PCJ. Allogeneic bone marrow transplantation for an adolescent with polycythemia vera. *Bone Marrow Transplant.* 1994; **13**: 337-339.

25. Reinhard H, Klingebiel T, Lang P, Bader P, Niethammer D, Graf N. Stem cell transplantation for polycythemia vera. *Pediatr Blood Cancer* 2008; **50**: 124-126.
26. Elliot MA, Hanson CA, Dewald GW i wsp. WHO-defined chronic neutrophilic leukemia: a long-term analysis of 12 cases and a critical review of the literature. *Leukemia* 2005; **19**: 313-317.
27. Piliotis E, Kutas G, Lipton JH. Allogeneic bone marrow transplantation in the management of chronic neutrophilic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002; **43**: 2051-2054.
28. Kako S, Kanda Y, Sato T i wsp. Early Relapse of JAK2V617F-Positive Chronic Neutrophilic Leukemia With Central Nervous System Infiltration After Unrelated Bone Marrow Transplantation. *Am J Hematol.* 2007; **82**: 386-390.
29. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1975; **54**: 1-27.
30. Cools J, De Angelo DJ, Gotlib J i wsp. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med.* 2003; **348**: 1201-1214.
31. Helbig G, Stella-Hołowiecka, Majewski M i wsp. A Single Weekly Dose of Imatinib is Sufficient to Induce and Maintain Remission of Chronic Eosinophilic Leukemia in *FIP1L1-PDGFR*A-Expressing Patients. *Br J Haematol.* 2008, **141**: 200-204.
32. Juvonen E, Volin L, Koponen A, Ruutu T. Allogeneic blood stem cell transplantation following non-myeloablative conditioning for hypereosinophilic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2002; **29**: 457-458.
33. Halaburda K, Prejzner W, Szatkowski D, Limon J, Hellmann A. Allogeneic bone marrow transplantation for hypereosinophilic syndrome: long-term follow-up with eradication of FIP1L1-PDGFR A fusion transcript. *Bone Marrow Transplant.* 2006; **38**: 319-320.

Praca wpłynęła do Redakcji 01.06.2010 r. i została zakwalifikowana do druku 04.06.2010 r.

Adres do korespondencji:

Profesor Sławomira Kyrzcz-Krzemień
Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dąbrowskiego 25
40-032 Katowice,
Telefon 32 2591281
fax 32 2554985,
e-mail: klinhem@sum.edu.pl