

©Borgis

*Jacek Wachowiak¹, Alicja Chybicka², Jerzy R. Kowalczyk³, Mariusz Wysocki⁴, Jolanta Goździk⁵, Ewa Gorczyńska², Krzysztof Kałwak², Jan Styczyński⁴, Katarzyna Drabko³, Anna Pieczonka¹

Przeszczepienia komórek krwiotwórczych w pediatrycznych ośrodkach transplantacyjnych 1989-2012: raport Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych

Hematopoietic stem cell transplantation in Polish pediatric transplant centres 1989-2012: a report of the Polish Pediatric Study Group for Hematopoietic Stem Cell Transplantation

¹Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej, II Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań
Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek Wachowiak

²Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Wrocław
Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Alicja Chybicka

³Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Lublin
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk

⁴Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Mariusz Wysocki

⁵Ośrodek Transplantacji, Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków
Kierownik Ośrodka: dr hab. med. Jolanta Goździk

Słowa kluczowe

transplantacja komórek krwiotwórczych, źródło i dawca komórek krwiotwórczych, wskazania, liczba transplantacji komórek krwiotwórczych/rok/10 milionów biorców ≤ 18 r.ż., dzieci

Key words

hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), hematopoietic stem cell source and donor, indications for HSCT in children, HSCT numbers and rates

Adres/address:

*Jacek Wachowiak
Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej
II Katedra Pediatrii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. +48 (61) 849-14-47
fax +48 (61) 847-43-56
jacek.wachowiak@plusnet.pl

Streszczenie

Wstęp. Transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation* – HSCT) jest obecnie ważną składową leczenia chorób nowotworowych, zwłaszcza chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, a także niektórych nabytych i wrodzonych chorób nierozrostowych u dzieci i młodzieży.

Cel pracy. Podsumowanie osiągnięć dziecięcych ośrodków HSCT w Polsce w latach 1989-2012.

Materiał i metody. Przeanalizowano dane raportowane corocznie za pomocą opracowanego w tym celu formularza dotyczące HSCT przeprowadzonych u dzieci w latach 1989-2012 w pediatrycznych ośrodkach transplantacyjnych (Poznań od 1989 r., Wrocław od 1994 r., Lublin od 1998 r., Kraków od 2001 r.; Bydgoszcz od 2003 r.).

Wyniki. W Polsce w latach 1989-2012 liczba pediatrycznych stanowisk transplantacyjnych wzrosła z 1 do 35, a liczba HSCT z 1/rok (0,8/10 milionów) do 147/rok (201/10 milionów). Przeprowadzono ogółem 1856 HSCT, w tym 1222 (66%) allogeniczne (allo-HSCT) (110 w 2012 r.) i 634 (34%) autologiczne (auto-HSCT) (35 w 2012 r.). Spośród 1222 allo-HSCT 77% przeprowadzono u dzieci z chorobą rozrostową (ALL – 47%, AML – 24%, MDS – 11%, CML – 10%), a 23% u dzieci z chorobą nierozrostową (SAA – 47%, wrodzone niedobory odporności – 29%, wrodzone niewydolności szpiku – 16%, choroby metaboliczne – 7%). Spośród 634 auto-HSCT 35% przeprowadzono u dzieci z chorobą rozrostową układu krwiotwórczego (NHL – 42%, AML – 26%, ALL – 17%), a 65% u dzieci z guzem litym (zwojak zarodkowy – 55%, mięsak Ewinga – 21%).

Wnioski. W Polsce w latach 1989-2012 powstało zaplecze niezbędne do przeprowadzenia HSCT u każdego polskiego dziecka ze wskazaniami do tego zabiegu, a HSCT stała się ważną składową leczenia pediatrycznego, zwłaszcza w onkologii i hematologii dziecięcej oraz we wrodzonych niedoborach odporności.

Summary

Introduction. Nowadays hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an important component of the oncological treatment in children, especially in those with hematological malignancies and the treatment of choice for some congenital and acquired non-malignant disorders.

Aim. Survey of Polish pediatric HSCT centres activity between 1989-2012.

Material and methods. Data concerning HSCT performed in the Polish pediatric transplant centres (Poznań since 1989, Wrocław since 1994, Lublin since 1998, Kraków since 2001, Bydgoszcz since 2003) between 1989-2012 have been collected annually using standardized form (total number of HSCT performed the last year split by indication, HSCT type, donor type, stem cell source).

Results. In Poland between 1989-2012 the number of pediatric transplant beds grew from one to 35, simultaneously yearly number and rate of transplants increased from 1/year (0.8/10 milion) to 147/year (201/10 milion). All-in 1856 HSCT were performed, including 1222 (66%) allogeneic transplants (allo-HSCT) (110 in 2012) and 634 (34%) autologous (auto-HSCT) 35 in 2012. Out of 1222 allo-HSCT, 77% were performed for malignancy (ALL – 47%, AML – 24%, MDS – 11%, CML – 10%), and 23% for non-malignant disorders (SAA – 47%, congenital immunodeficiency – 29%, hereditary bone marrow failure – 16%, metabolic disorders – 7%).

Among 634 auto-HSCT, 35% were done for hematological malignancy (NHL – 42%, AML – 26%, ALL – 17%), whilst remaining 65% for solid tumor (neuroblastoma – 55%, Ewing's sarcoma – 21%).

Conclusions. In Poland between 1989-2012 the infrastructure indispensable to perform HSCT in each Polish child with indications for this therapeutic procedure has been created, HSCT has become an important part of pediatric treatment, especially in pediatric oncology and hematology and in primary immunodeficiencies.

WSTĘP

W Polsce pierwsze, pionierskie w skali całego świata, próby transplantacji szpiku (ang. *bone marrow transplantation* – BMT) u dzieci podjął w 1938 roku Jan Raszek-Rosenbusch w kierowanej przez prof. Franciszka Groëra Klinice Pediatrii Uniwersytetu im. Jana Kazimierza we Lwowie. Wyniki tych pierwszych prób Raszek-Rosenbusch opublikował po zakończeniu II wojny światowej w wydawanym w Szwajcarii międzynarodowym czasopiśmie *Annales Paediatrici* w 1949 roku (1).

Pierwszego w Polsce przeszczepienia szpiku z uwzględnieniem współczesnej wiedzy i zasad dokonał w lutym 1983 roku zespół lekarzy z Kliniki Hematologii i Onkologii Dziecięcej AM w Poznaniu pod kierunkiem prof. Urszuli Radwańskiej (2). Była to transplantacja syngeniczna u dziecka z niedokrwistością aplastyczną.

Wkrótce po tym, tj. 28 listopada 1984 roku Zespół Przeszczepiania Komórek Krwiotwórczych Zakładu Immunologii i Klinicznego Oddziału Izotopowego Centralnego Szpitala Klinicznego Wojskowej Akademii Medycznej w Warszawie pod kierunkiem prof. Wiesława Wiktora Jędrzejczaka przeprowadził allogeniczną transplantację szpiku u 6-letniej dziewczynki z niedokrwistością Diamonda-Blackfana (3). Szpik pochodził od identycznej w HLA siostry i był to pierwszy bez narpromieniania całego ciała oraz drugi na świecie zabieg zakończony sukcesem u chorego z tym rozpoznaniem. Do marca 1987 roku Zespół wykonał ogółem 9 allogenicznych BMT, a w czerwcu tego samego roku został rozwiązany w trybie administracyjnym (4).

Jednak właściwy rozwój transplantacji komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation* – HSCT) u dzieci i młodzieży w Polsce nastąpił na przestrzeni lat dziewięćdziesiątych XX wieku oraz pierwszej dekady XXI wieku, w miarę jak powstawały i podejmowały działalność kolejne dziecięce oddziały transplantacji szpiku tworzone przy klinikach onkologii i hematologii dziecięcej w Poznaniu (1989 r.), we Wrocławiu (1994 r.), w Lublinie (1998 r.), w Kra-

kwowie (2001 r.) i w Bydgoszczy (2003 r.), które – już wcześniej blisko ze sobą współpracując – utworzyły podczas II Zjazdu Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Krakowie w 2003 r. Polską Pediatryczną Grupę ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych (PPGdsTKK).

CEL PRACY

Podsumowanie osiągnięć dziecięcych ośrodków transplantacji komórek krwiotwórczych w Polsce w latach 1989-2012.

MATERIAŁ I METODY

Przeanalizowano dane dotyczące transplantacji komórek krwiotwórczych przeprowadzonych u dzieci w latach 1989-2012 w polskich pediatrycznych ośrodkach transplantacyjnych (Poznań od 1989 r.; Wrocław od 1994 r.; Lublin od 1998 r.; Kraków od 2001 r.; Bydgoszcz od 2003 r.), które raportowane są corocznie za pomocą formularza opracowanego specjalnie w tym celu, który uwzględnia rozpoznanie i fazę choroby, rodzaj HSCT (allogeniczna, syngeniczna, autologiczna), typ dawcy allogenicznych komórek krwiotwórczych (rodzeństwo zgodne w HLA [ang. *matched sibling donor* – MSD]; dawca rodzinny częściowo niezgodny w HLA [ang. *mismatched family donor* – MMFD]; dawca niespokrewniony [ang. *unrelated donor* – UD]; bliźniak homozygotyczny), źródło komórek krwiotwórczych (BM, PB, CB) oraz rok, w którym przeprowadzono zabieg. Wyniki przeprowadzonej analizy przedstawiono w postaci liczb bezwzględnych i procentów odnoszących się do pacjentów i przeprowadzonych HSCT. Zmiany zachodzące w kolejnych latach analizowanego okresu czasu zaprezentowano w postaci krzywych na układzie współrzędnych z osią odciętych jako osią czasu. Częstość poszczególnych rodzajów HSCT wyrażano ich liczbą bezwzględną w przeliczeniu na 10 milionów dzieci i młodzieży. Źródłem

danych dotyczących liczebności populacji dzieci i młodzieży w Polsce był Rocznik Statystyczny Głównego Urzędu Statystycznego. Liczebność tej populacji wynosiła 11,9 mln w 1990 roku, 9,3 mln w 2000 roku i 7,3 mln w 2011 roku.

WYNIKI

Liczba i gęstość pediatrycznych ośrodków transplantacji komórek krwiotwórczych

Obecnie w Polsce aktywnych jest 5 dziecięcych oddziałów transplantacji komórek krwiotwórczych, w tym w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej UM w Poznaniu od 1989 r., w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej UM we Wrocławiu od 1994 r., w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Dziecięcej UM w Lublinie od 1998 r., w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym Collegium Medicum UJ w Krakowie od 2001 r. oraz w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy od 2003 roku. Wszystkie wymienione ośrodki posiadają akredytację EBMT oraz Ministerstwa Zdrowia na przeprowadzanie zarówno transplantacji autologicznych, jak i allogenicznych, a w przypadku tych ostatnich zarówno na transplantacje od rodzeństwa, jak i od dawców alternatywnych (dawcy niespokrewnieni, częściowo niezgodni dawcy rodzinni). Liczba dziecięcych ośrodków HSCT w przeliczeniu na 10 mln dzieci i młodzieży wzrosła z 0,84 w 1990 r. poprzez 3,2 w 2000 r. do 6,8 w 2012 roku.

Liczba i gęstość pediatrycznych stanowisk transplantacji komórek krwiotwórczych

Liczba stanowisk transplantacyjnych w ośrodkach pediatrycznych wzrosła od jednego w 1989 r. (w Poznaniu), poprzez 20 stanowisk w 2000 r., do 35 od 2005 r., w tym 12 we Wrocławiu, 8 w Poznaniu, 6 w Krakowie, 5 w Bydgoszczy oraz 4 w Lublinie (tab. 1). Liczba dziecięcych stanowisk HSCT w przeliczeniu na 10 mln dzieci i młodzieży wzrosła z 0,84 w 1990 r. poprzez 21,5 w 2000 r. do 48 w 2012 roku.

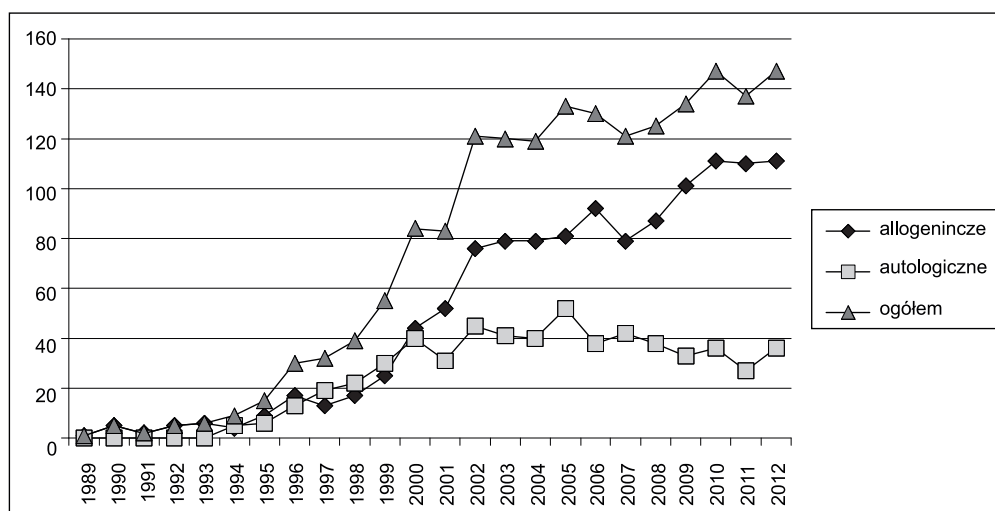
Liczba i rodzaj transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci w Polsce

Ogółem w latach 1989-2012 w dziecięcych ośrodkach HSCT przeprowadzono 1856 transplantacji komórek krwiotwórczych, w tym 1222 (66%) allogeniczne i 634 (34%) autologiczne.

Allogeniczne transplantacje u dzieci zaczęto systematycznie przeprowadzać w 1989 r. w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej w Poznaniu (ryc. 1). Do 1994 r. wykonywano rocznie 5-6 allo-HSCT. W kolejnych latach, po podjęciu działalności przez Dziecięce Oddziały Transplantacji Szpiku we Wrocławiu (w 1994 r.) i w Lublinie (w 1998 r.) oraz zwiększeniu do 3 liczby stanowisk w Poznaniu (1995 r.), liczba allo-HSCT wykonywanych w ośrodkach pediatrycznych zaczęła systematycznie wzrastać od 10 przeprowadzonych w 1995 r. do 44 w 2000 roku. Po podjęciu działalności przez ośrodki w Krakowie (w 2001 r.)

Tabela 1. Liczba dziecięcych stanowisk transplantacji komórek krwiotwórczych w Polsce w latach 1989-2012.

Ośrodek \ Rok	1989-1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005-2012
Poznań	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	8
Wrocław		3	3	3	3	3	6	12	12	12	12	12	12
Lublin						4	4	4	4	4	4	4	4
Kraków										6	6	6	6
Bydgoszcz											5	5	5
Ogółem	1	4	5	5	5	9	13	19	19	25	30	30	35



Ryc. 1. Liczba i rodzaj transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży w ośrodkach pediatrycznych w latach 1989-2012.

i w Bydgoszczy (w 2003 r.) oraz rozbudowie ośrodków we Wrocławiu (do 12 stanowisk w 2001 r.) i w Poznaniu (do 8 stanowisk w 2005 r.) w 2006 r. przeprowadzono 100, a w 2012 r. 110 allo-HSCT.

Autologiczną HSCT jako pierwszą spośród klinik pediatrycznych przeprowadziła w 1994 r. Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu. Pomiędzy rokiem 1994 a 2000 liczba auto-HSCT wykonanych w kolejnych latach systematycznie wzrastała, od 5 do 40, i od 2000 r. utrzymuje się na zbliżonym poziomie, z 37 zabiegami auto-HSCT przeprowadzonymi w 2012 roku (ryc. 1).

Typ dawcy allogenicznych komórek krwiotwórczych w pediatrycznych ośrodkach transplantacyjnych

Spośród 1222 biorców poddanych allo-HSCT w okresie 1989-2012 aż 617 (50,5%) otrzymało komórki krwiotwórcze od dawcy niespokrewnionego, 497 (40,7%) od rodzeństwa zgodnego w HLA (ang. *matched sibling donor* – MSD), 102 (8,3%) od dawcy rodzinnego częściowo niezgodnego, a 6 (0,5%) od bliźniaka homozygotycznego.

Na uwagę zasługuje przede wszystkim obserwowany od 2000 r. bardzo szybki wzrost liczby przeszczepień od dawców niespokrewnionych (ryc. 2), których wykonywanie w polskich ośrodkach pediatrycznych zainicjowała w tymże roku Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej we Wrocławiu (przeszczepienia od dawców niespokrewnionych w ośrodku poznańskim wykonuje się od 2001 r., w ośrodku lubelskim od 2002 r., a w ośrodkach krakowskim i bydgoskim od 2007 r.). Do 1999 r. transplantacji od dawców niespokrewnionych w pediatrycznych ośrodkach transplantacyjnych nie przeprowadzano. W 2000 r. wykonano 6 transplantacji od dawców niespokrewnionych i stanowiły one 13,6% spośród 44 allo-HSCT przeprowadzonych w ośrodkach pediatrycznych. Już w 2003 r. liczba UD-HSCT (n = 36) zrównała się z liczbą MSD-HSCT (n = 34), a od 2004 r. przeważa nad liczbą MSD-HSCT i dalej rośnie. W 2012 r. przeprowadzono 73 UD-HSCT, co stanowiło 66,4% spośród 110 wykonanych allo-HSCT.

Liczba MSD-HSCT wzrastała od jednej w 1989 r. do 40 w 2002 r. i od tego momentu utrzymuje się na poziomie ok. 30/rok (ryc. 2). W 2012 r. wykonano 30 MSD-HSCT, które stanowiły 27% spośród wszystkich allo-HSCT.

Pierwszą MMFD-HSCT przeprowadzono w 1996 r. w ośrodku wrocławskim. Liczba MMFD-HSCT nie wzrasta i średnio wynosi ok. 5-10/rok (ryc. 2). W 2012 r. w dziecięcych ośrodkach transplantacyjnych przeprowadzono 7 przeszczepień od dawców rodzinnych częściowo niezgodnych.

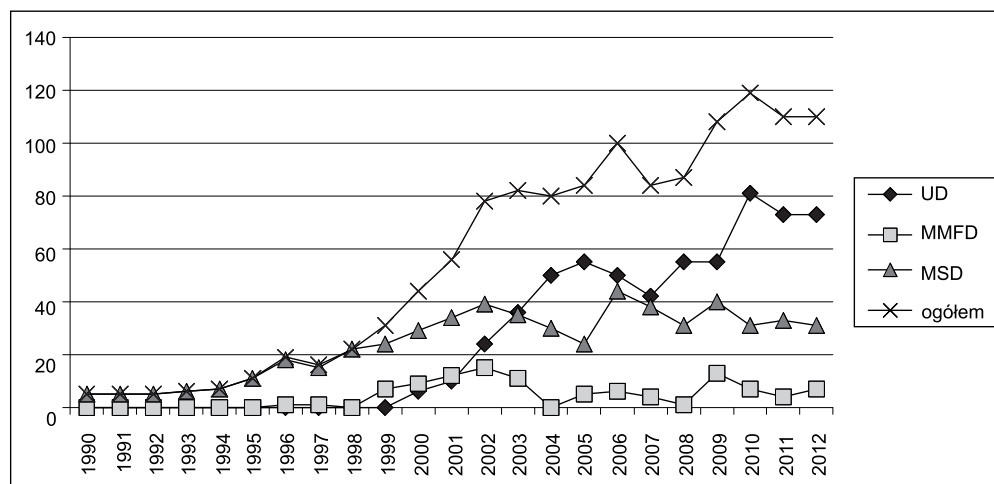
Źródło komórek krwiotwórczych do allogenicznej HSCT w pediatrycznych ośrodkach transplantacyjnych

Spośród 1222 allogenicznych transplantacji komórek krwiotwórczych, w przypadku 643 (52,7%) zabiegów źródłem tych komórek był szpik, w 559 (45,7%) krew obwodowa, a w 20 krew pępowinowa (1,6%).

Źródłem komórek do MSD-HSCT najczęściej był szpik kostny (n = 449; 90,3%), znacznie rzadziej krew obwodowa (n = 40; 8,0%) oraz krew pępowinowa (n = 8; 1,6%), natomiast w przypadku UD-HSCT dominującym źródłem komórek krwiotwórczych była krew obwodowa (n = 416; 67,5%), następnie szpik kostny (n = 189; 30,6%) i w niewielkim odsetku krew pępowinowa (n = 12; 1,9%). U 102 dzieci poddanych MMFD-HSCT źródłem komórek krwiotwórczych była zawsze krew obwodowa po ich mobilizacji przy użyciu rHu-G-CSF.

Pierwszym polskim ośrodkiem pediatrycznym, w którym w 1996 r. przeszczepiono allogeniczne komórki krwiotwórcze z krwi obwodowej, była Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu.

Natomiast pierwszą w Polsce pediatryczną transplantację krwi pępowinowej od rodzeństwa zgodnego w HLA oraz pierwszą w Polsce transplantację krwi pępowinowej od dawcy niespokrewnionego przeprowadzono w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej w Poznaniu oraz Hematologii i Onkologii Dziecięcej w Poznaniu odpowiednio



Ryc. 2. Liczba allogenicznych transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży w latach 1989-2012 – ogółem i w zależności od rodzaju dawcy (UD – dawca niespokrewniony; MMFD – dawca rodzinny częściowo niezgodny; MSD – rodzeństwo zgodne w HLA).

w 2000 i w 2005 roku. Krew pępowinowa od rodzeństwa została zabezpieczona do transplantacji przez zespół prof. B. Mariańskiej w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, a krew od dawcy niespokrewnionego pochodziła z Banku Krwi Pępowinowej we Florencji. Do końca 2012 r. w ośrodkach pediatrycznych przeprowadzono ogółem 20 transplantacji krwi pępowinowej, w tym 8 przeszczepień od zgodnego rodzeństwa i 12 od dawcy niespokrewnionego.

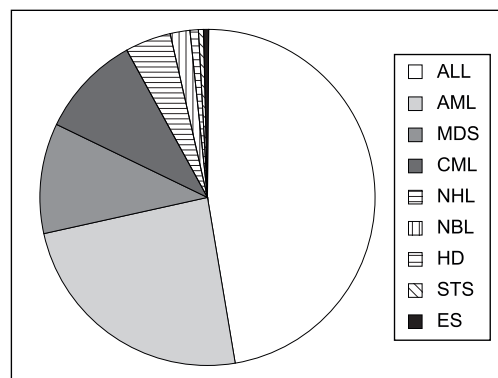
Źródło komórek krwiotwórczych do autologicznej HSCT w pediatrycznych ośrodkach transplantacyjnych

Aż 573 (90,4%) spośród 634 dzieci poddanych auto-HSCT otrzymało komórki krwiotwórcze z krwi obwodowej, 31 (4,9%) wyłącznie ze szpiku, a pozostałe 30 (4,7%) równocześnie z krwi obwodowej i szpiku. Tak wysoki odsetek autologicznych transplantacji, w których źródłem komórek była krew obwodowa, utrzymuje się od chwili wykonania pierwszego tego rodzaju zabiegu w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w 1994 roku.

Wskazania do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży w pediatrycznych ośrodkach transplantacyjnych

Spośród 1222 allogenicznych przeszczepień komórek krwiotwórczych aż 943 (77%) zabiegi wykonano u dzieci z chorobą rozrostową, a 279 (23%) u dzieci z wrodzoną lub nabytą chorobą nierozrostową.

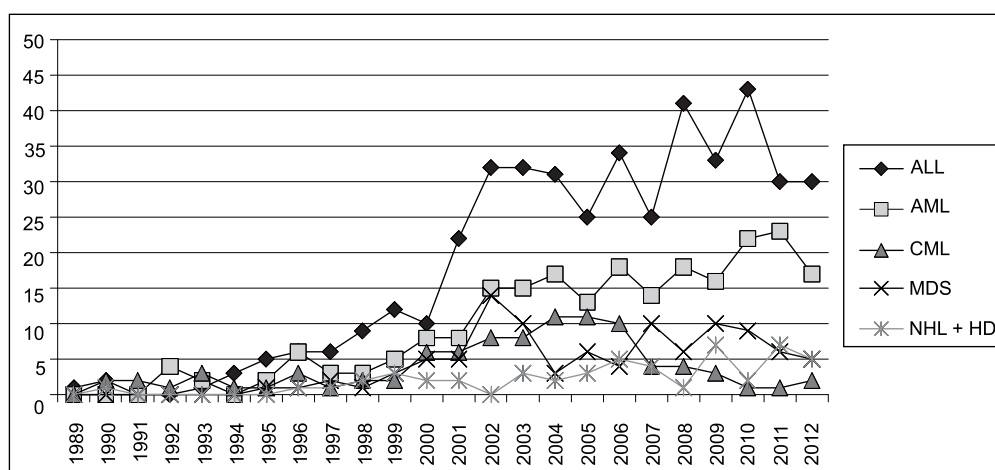
Spośród chorób rozrostowych najczęstszym wskazaniem do allo-HSCT była ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia* – ALL) (n = 447; 47%), a następnie ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloblastic leukemia* – AML) (n = 227; 24%), zespół mielodysplastyczny (ang. *myelodysplastic syndrome* – MDS) (n = 101; 11%) i przewlekła białaczka szpikowa (ang. *chronic myelocytic leukemia* – CML) (n = 94; 10%) (ryc. 3). Liczba transplantacji u dzieci z ostrymi białaczkami, zwłaszcza z ALL, systematycznie wzrasta,



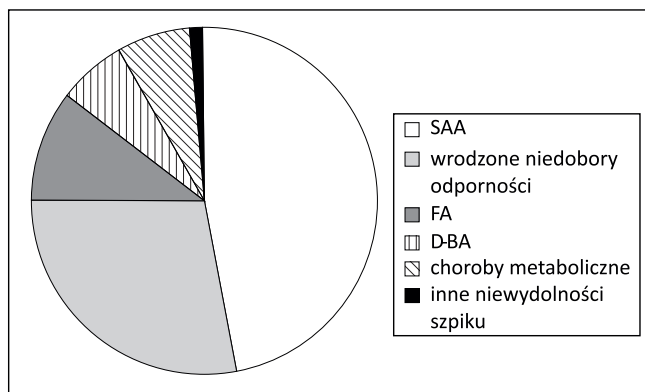
Ryc. 3. Wskazania do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży z chorobami rozrostowymi w latach 1989-2012.

szczególnie od 2000 r., odkąd w polskich pediatrycznych ośrodkach transplantacyjnych zaczęto przeprowadzać przeszczepienia komórek krwiotwórczych od dawców niespokrewnionych (ryc. 4), natomiast liczba zabiegów u dzieci z CML po 2005 r. zmniejszyła się z ok. 10-11/rok do zaledwie 1-2/rok 2010-2012 zapewne w związku z podjęciem także u dzieci leczenia CML z t(9; 22) za pomocą imatynibu.

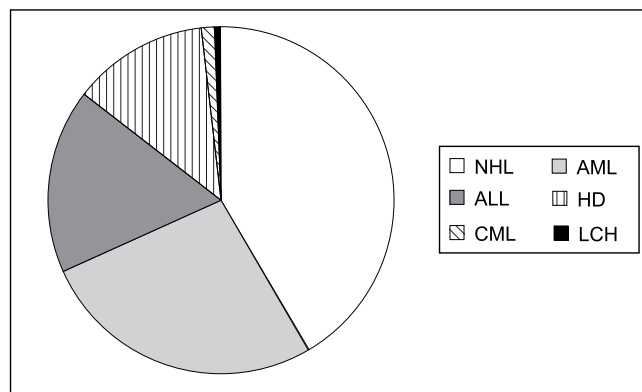
Natomiast w grupie 279 biorców z chorobami nierozrostowymi allo-HSCT była wykonywana najczęściej u dzieci z nabytą lub wrodzoną niewydolnością szpiku (n = 178; 63,8%), w tym u 131 (47%) z ciężką nabytą niedokrwistością aplastyczną (ang. *severe acquired aplastic anemia* – SAA), 28 (10%) z niedokrwistością Fanconiego oraz u 16 (6%) z niedokrwistością Diamonda-Blackfana (ryc. 5). Kolejnych 79 (29%) transplantacji przeprowadzono u dzieci z wrodzonymi niedoborami odporności (ang. *primary immunodeficiency* – PID), a pozostałe 19 (7%) zabiegów u dzieci z chorobami metabolicznymi. Liczba allo-HSCT u dzieci z SAA oraz z PID zaczęła szybko wzrastać od 2000 r., tj. od chwili wdrożenia przeszczepień od dawców niespokrewnionych, a w przypadku PID zwłaszcza po 2003 r., co może wskazywać także na poprawę rozpoznawalności niedoborów odporności u dzieci w Polsce i częstsze kierowanie tych dzieci do allo-HSCT (ryc. 6).



Ryc. 4. Allogeniczne transplantacje komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego w latach 1989-2012.



Ryc. 5. Wskazania do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży z chorobami nierozrostowymi w latach 1989-2012.



Ryc. 7. Wskazania do autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego w latach 1989-2012.

W 2006 r. po raz pierwszy liczba transplantacji przeprowadzonych w ciągu jednego roku u dzieci z PID ($n = 11$) była wyższa od liczby przeszczepień u dzieci z SAA ($n = 6$). Liczba allo-HSCT przeprowadzanych u dzieci z chorobami metabolicznymi jest niewielka (1-4/rok; średnio 2/rok) i nie wykazuje tendencji wzrostowej.

Wskazania do autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży w pediatrycznych ośrodkach transplantacyjnych

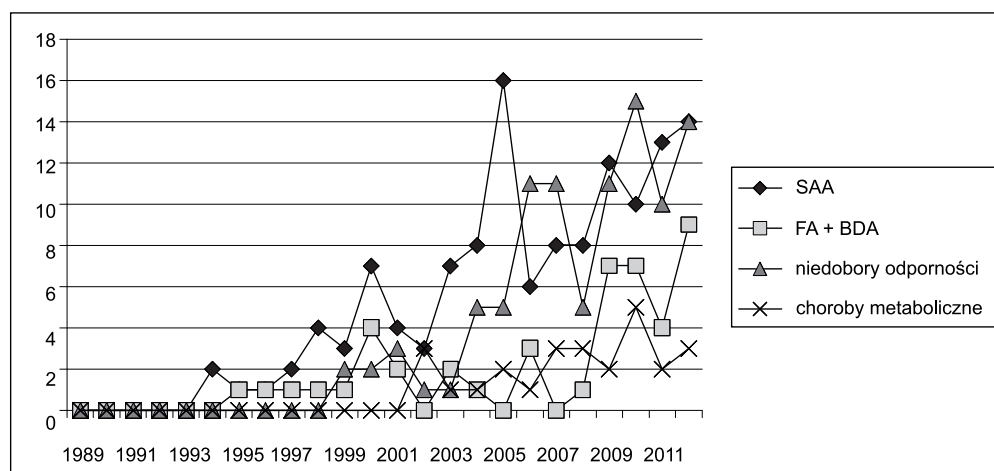
Spośród 634 autologicznych transplantacji komórek krwiotwórczych 219 (35%) wykonano u dzieci z chorobą rozrostową układu krwiotwórczego, a 415 (65%) u dzieci z nowotworowym guzem litym.

W grupie 219 dzieci z chorobą rozrostową układu krwiotwórczego najczęstszym wskazaniem do auto-HSCT były chłoniaki niehodgkinowskie (ang. *non-Hodgkin lymphoma* – NHL) ($n = 91$; 42%), a w dalszej kolejności AML ($n = 58$; 26%), ALL ($n = 38$; 17%) i choroba Hodgkina (ang. *Hodgkin disease* – HD) ($n = 28$; 13%) (ryc. 7). Po 2000 r. liczba auto-HSCT wykonywanych u dzieci z ostrymi białaczkami systematycznie malała, aż do całkowitego ich zaprzestania w ostatnich latach (ryc. 8), natomiast od 2008 r. wzrosła liczba auto-HSCT wykonywanych u dzieci z niepowodzeniem leczenia NHL lub HD.

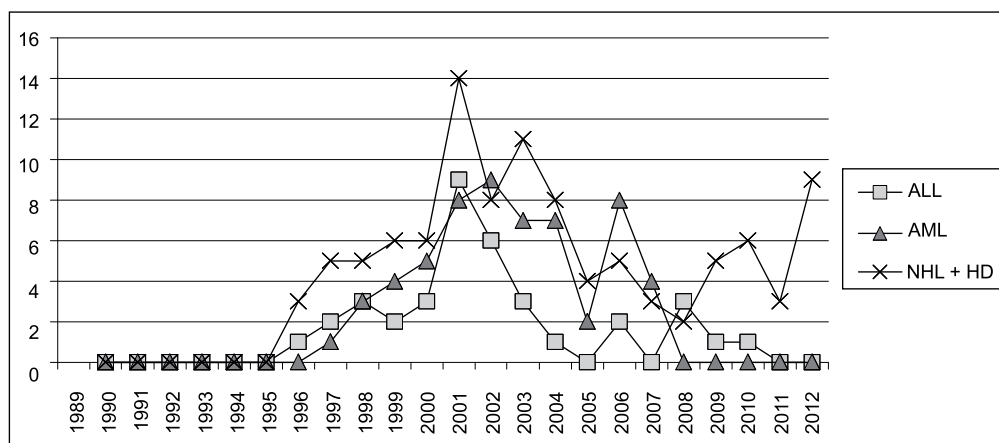
Aż u 228 (55%) dzieci spośród 415 z guzem litym wskazaniem do auto-HSCT był zwojak zarodkowy, dość często mięsak Ewinga ($n = 87$; 21%), a znacznie rzadziej pozostałe guzy lite (ryc. 9). Liczba auto-HSCT przeprowadzanych u dzieci z NHL znacznie wzrosła od chwili wdrożenia w 2002 r. leczenia tego nowotworu prowadzonego zgodnie z międzynarodowym protokołem HR-NBL-1/ESIOP (ryc. 10). Zastosowanie auto-HSCT w leczeniu mięsaka Ewinga uwzględniają również kolejne międzynarodowe protokoły leczenia tego guza, tj. EURO-E.W.I.N.G. 99 oraz EWING-2008, stąd także u dzieci z tym nowotworem, po spełnieniu odpowiednich kryteriów, regularnie przeprowadzane są przeszczepienia autologiczne.

DYSKUSJA

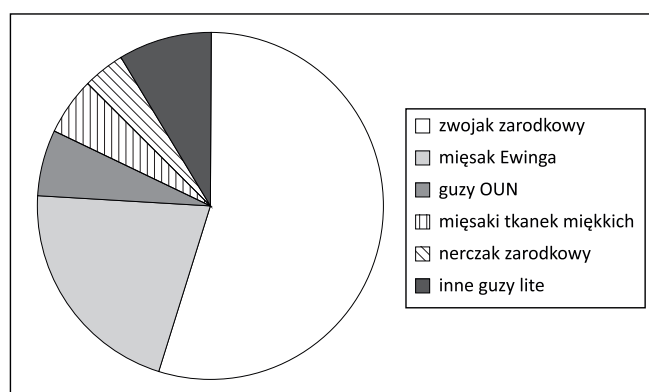
Rozwój transplantacji komórek u dzieci w Polsce w latach 1989-2012 zbiegł się w czasie z istotnymi postęпами tej metody leczenia w Europie i na świecie (5, 6). Mianowicie na coraz większą skalę zaczęto wykorzystywać nowe źródła komórek krwiotwórczych, tj. krew obwodową (ang. *peripheral blood* – PB), zwłaszcza do autotransplantacji i allogenicznych transplantacji od dawców niespokrewnionych oraz krew pępowinową (ang. *cord blood* – CB). Pozyskiwanie odpowiedniej liczby komórek krwiotwórczych z krwi



Ryc. 6. Allogeniczne transplantacje komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży z chorobami nierozrostowymi w latach 1989-2012.



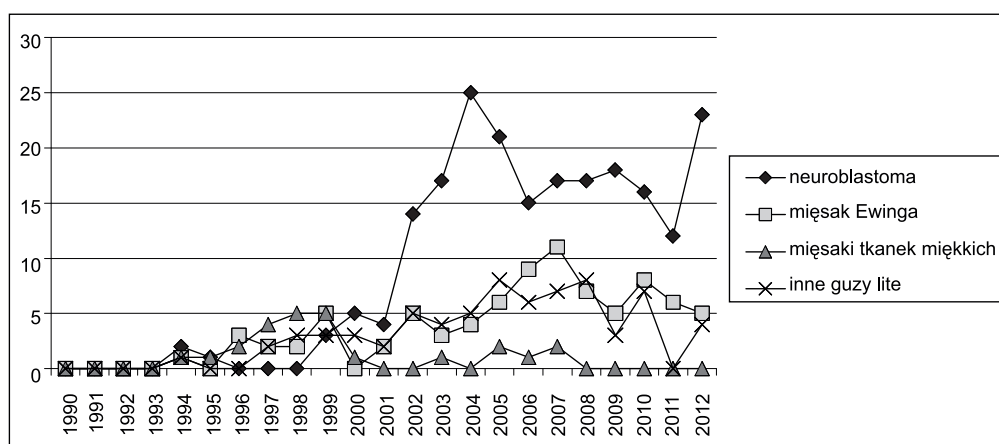
Ryc. 8. Autologiczne transplantacje komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego w latach 1989-2012.



Ryc. 9. Wskazania do autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży z guzem litym w latach 1989-2012.

obwodowej (ang. *peripheral blood stem cells* – PBSC), także od najmłodszych dzieci o masie ciała nieprzekraczającej 8 kg stało się możliwe dzięki zastosowaniu do ich mobilizacji ludzkiego rekombinowanego czynnika wzrostu kolonii granulocytarnych (ang. *recombinated human granulocyte-colony stimulating factor* – rHu-G-CSF) oraz coraz doskonalszym separatorom służącym do pozyskiwania PBSC po mobilizacji. Systematycznie zaczęła wzrastać liczba transplantacji od dawców alternatywnych, tj. od dawców niespokrewnionych oraz częściowo zgodnych dawców rodzinnych.

W przypadku transplantacji od dawców niespokrewnionych przyczynił się do tego rozwój rejestrów narodowych i światowego rejestru dawców niespokrewnionych (w styczniu 2014 r. zarejestrowanych było ponad 22 600 000 dawców w bazie Bone Marrow Donors Worldwide – BMDW), rozwój banków niespokrewnionej krwi pępowinowej (wg BMDW do stycznia 2014 r. w ponad 100 bankach krwi pępowinowej na świecie zgromadzono 603 000 jednostek krwi pępowinowej) oraz dobór dawców w zakresie antygenów układu HLA na poziomie allelicznym, a w przypadku MMFD-HSCT przeszczepianie megadawek komórek CD34+ pozyskiwanych na drodze leukaferazy i selekcjonowanych za pomocą metod immunomagnetycznych. W przygotowaniu do allogenicznej HSCT (ang. *allogeneic HSCT* – allo-HSCT) zaczęto także u dzieci stosować terapię niemieloablacyjną, a dzięki ośrodkom PPGdsTKK od 2000 r. wdrożono kondycjonowanie mieloablacyjne o zredukowanej toksyczności narządowej oparte na treosulfanie (7), dzięki czemu na coraz większą skalę zaczęto wykonywać zabiegi u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań toksycznych, niekwalifikujących się do transplantacji poprzedzonej konwencjonalną terapią mieloablacyjną. W profilaktyce i leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease* – GvHD) zaczęto stosować nowe procedury



Ryc. 10. Autologiczne transplantacje komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży z guzami litymi układu krwiotwórczego w latach 1989-2012.

(T-deplecja *in vivo*; fotofereza pozaustrojowa, ECP; fotochemioterapia, PUVA) oraz nowe leki (takrolimus, sirolimus, mykofenolan mofetilu, przeciwciała monoklonalne, np. alemtuzumab, daklizumab, etanercept, rytuksymab) i nowe metody, np. infuzje mezenchymalnych komórek macierzystych. W celu ochrony efektu przeszczep przeciw białaczce (ang. *graft versus leukemia* – GvL) stopniowo zredukowano intensywność i czas trwania profilaktyki GvHD. Dzięki możliwości ilościowego monitorowania poprzyszczepowego chimerizmu hematopoetycznego oraz choroby resztkowej za pomocą metod molekularnych (PCR), profilaktykę GvHD zaczęto dostosowywać do wyników ww. badań i/lub stosować immunoterapię adoptywną (ang. *donor lymphocyte infusion* – DLI). Zastosowanie metody PCR, poza coraz precyzyjniejszym doborem niespokrewnionych dawców komórek krwiotwórczych oraz oceną chimerizmu hematopoetycznego i choroby resztkowej, umożliwiła także wczesne rozpoznawanie i monitorowanie leczenia zakażeń wirusowych, zwłaszcza reaktywacji zakażeń spowodowanych przez herpeswirusy oraz zakażeń grzybiczych. Do leczenia tych infekcji wprowadzono nowe, skuteczne leki i zaczęto stosować zasadę tzw. „pre-emptive treatment”.

Poza doskonaleniem procedury HSCT rozwojowi tej metody leczenia u dzieci w Polsce sprzyjało także podjęcie finansowania transplantacji przez Ministerstwo Zdrowia (od 1992 r.), przyjęcie ustawy o pobieraniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów (1995 r.), opracowanie standardów dotyczących pobierania i przeszczepiania komórek, tkanek i narządów (w 1996 r.), utworzenie Krajowej Rady Transplantacyjnej oraz wdrożenie procedury przyznawania akredytacji ośrodkom i licencji lekarzom wykonującym HSCT oraz utworzenie rejestrów dawców niespokrewnionych (w 1997 r.) (8), a w końcu przyjęcie w dniu 1 lipca 2005 r. nowej ustawy o pobieraniu, przetwarzaniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek tkanek i narządów zgodnej z dyrektywą Komisji Europejskiej 2004/23/EC z 31 marca 2004 r. oraz utworzenie Krajowego Centrum Bankowania Tkanek i Komórek w 2006 roku.

Dzięki ww. osiągnięciom HSCT stała się bardziej dostępną, bezpieczniejszą, a tym samym skuteczniejszą procedurą terapeutyczną, którą należy stosować u każdego dziecka, u którego według kryteriów ustalonych przez EBMT Working Party on Pediatric Diseases stwierdza się wskazania do jej przeprowadzenia (9).

Wszystko to sprawiło, że w pediatrii utrwaliła się rola HSCT jako integralnej części leczenia chorób rozrostowych układu krwiotwórczego i metody leczenia z wyboru wielu wrodzonych i nabytych chorób nierozrostowych (niedokrwistości hipo- i aplastyczne, hemoglobinopatie, niedobory odporności, niektóre choroby metaboliczne).

Od 2003 roku w Polsce aktywnych jest 5 dziecięcych oddziałów transplantacji komórek krwiotwórczych posiadających ogółem 35 stanowisk transplantacyjnych, których liczba jest wystarczająca dla pokrycia wszystkich potrzeb w zakresie allogenicznej i autologicznej

HSCT liczącej obecnie 7,3 mln populacji dzieci i młodzieży.

Dzięki zapleczu rozwiniętemu w tych ośrodkach oraz dzięki wdrożonym w 2000 r. transplantacjom od dawców niespokrewnionych, pomimo coraz mniejszej dostępności dawców spośród rodzeństwa, systematycznie wzrasta liczba allogenicznych transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży. Transplantacje od dawców niespokrewnionych stanowią aż ok. 65% tych zabiegów. Natomiast transplantacje od dawców rodzinnych częściowo niezgodnych stanowią tylko niewielki odsetek wszystkich allo-HSCT i ich liczba nie wzrasta w kolejnych latach, najprawdopodobniej w związku z bardzo dobrą dostępnością zgodnych dawców niespokrewnionych.

Również liczba autotransplantacji wykazuje stabilizację, co wynika przede wszystkim ze wskazań do tego rodzaju przeszczepień określonych przez międzynarodowe protokoły terapeutyczne stosowane w leczeniu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego i nowotworowych guzów litych u dzieci i młodzieży.

Podobnie jak w innych krajach (5) podstawowym źródłem komórek krwiotwórczych do allogenicznych transplantacji od zgodnego w HLA rodzeństwa pozostaje szpik, natomiast w przypadku transplantacji od dawców niespokrewnionych, a zwłaszcza w przypadku transplantacji autologicznych najczęściej przeszczepiane są komórki z krwi obwodowej. Tymczasem, jak wiadomo, przeszczepianie komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej od dawców niespokrewnionych niesie za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *chronic graft-versus-host disease* – cGvHD). Ponadto w ośrodkach PPGdsTKK coraz częściej jako źródło komórek krwiotwórczych wykorzystywana jest krew pępowinowa, zwłaszcza od dawców niespokrewnionych (10). Tym samym, także w Polsce, CBT stała się ważną opcją terapeutyczną u dzieci ze wskazaniami do allo-HSCT nieposiadających zgodnego dawcy.

Zgodnie z raportami międzynarodowymi (5), także w Polsce blisko 80% wskazań do allo-HSCT u dzieci stanowią choroby rozrostowe układu krwiotwórczego, przede wszystkim ALL i AML. Allo-HSCT nadal odgrywa ważną rolę także w leczeniu MDS, natomiast od czasu wdrożenia inhibitorów kinazy tyrozynowej do leczenia CML znacznie zmniejszyła się liczba przeszczepień u dzieci i młodzieży z tym rozpoznaniem.

Dzięki coraz lepszej dostępności dawców niespokrewnionych po 2000 r. istotnie wzrosła, podobnie jak w innych krajach (5), liczba allo-HSCT przeprowadzanych u dzieci i młodzieży z chorobami nierozrostowymi, zwłaszcza z nabytymi i wrodzonymi niewydolnościami szpiku oraz z wrodzonymi niedoborami odporności. Przyczynić się do tego mogła również lepsza rozpoznawalność tych dwóch ostatnich grup chorób. Nadal w Polsce przeprowadza się zbyt mało, w stosunku do liczebności populacji i młodzieży, allogenicznych transplantacji u dzieci z wrodzonymi chorobami metabolicznymi.

W Polsce od kilku lat, zapewne w związku z coraz większą dostępnością dawców niespokrewnionych, nie przeprowadzono żadnej auto-HSCT u dziecka z ALL lub AML, które w latach 90. były najczęstszym wskazaniem z grupy chorób rozrostowych układu krwiotwórczego do tego typu przeszczepienia. Nadal auto-HSCT odgrywa ważną rolę w terapii u dzieci i młodzieży z niepowodzeniem leczenia NHL lub HD.

W Polsce u dzieci i młodzieży z nowotworowym guzem litym auto-HSCT stosuje się przede wszystkim w leczeniu zwojaka zarodkowego i mięsaka Ewinga. W leczeniu pozostałych guzów litych auto-HSCT jest w Polsce rzadko stosowana.

WNIOSKI

W Polsce w latach 1989-2012 nastąpił bardzo dynamiczny rozwój zaplecza niezbędnego do przeprowadzania transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci, któremu towarzyszył wzrost liczby wykonywanych transplantacji oraz szybkie wdrażanie najnowszych osiągnięć w dziedzinie transplantacji komórek krwiotwórczych. Wziąwszy pod uwagę liczebność populacji dzieci i młodzieży w Polsce, zaplecze posiadane przez ośrodki Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Trans-

plantacji Komórek Krwiotwórczych (PPGdsTKK) oraz dostępność dawców niespokrewnionych należy stwierdzić, że obecnie każde polskie dziecko wymagające dla ratowania zdrowia i życia transplantacji komórek krwiotwórczych powinno mieć wykonaną optymalną formę tego zabiegu, w optymalnym czasie i w odpowiednich warunkach z gwarancją odpowiedniej opieki potransplantacyjnej. Dla dalszego rozwoju transplantacji komórek krwiotwórczych u polskich dzieci duże znaczenie miałaby możliwość uczestniczenia ośrodków PPGdsTKK w międzynarodowych akademickich, niekomercyjnych badaniach klinicznych prowadzonych w ramach Pediatric Diseases Working Group of the EBMT oraz w ramach Stem Cell Transplantation Committee of the International BFM Study Group.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy bardzo dziękują swoim Współpracownikom z dziecięcych oddziałów transplantacji komórek krwiotwórczych odpowiedzialnym za coroczne raportowanie danych dotyczących liczby i rodzaju transplantacji, wskazań do transplantacji, dawców oraz źródła komórek krwiotwórczych.

PIŚMIENNICTWO

1. Raszek-Rosenbusch J: Technique and indications of the therapeutic intramedullary transfusion of the bone marrow in children. *Ann Paediatr* 1949; 173: 90-102.
2. Kaftański R: Przeszczepienie syngenicznego szpiku u dziewczynki z niedokrwistością aplastyczną. *Materiały Naukowe XIII Zjazdu PTHiT*, Szczecin 15-17.09.1983: 106.
3. Jędrzejczak W, Szczylik C, Pojda Z: Success of bone marrow transplantation in congenital Diamond-Blackfan anaemia. *Eur J Haematol* 1987; 38: 204-207.
4. Jędrzejczak W: Zespół Przeszczepiania Komórek Krwiotwórczych Zakładu Immunologii i Klinicznego Oddziału Izotopowego Centralnego Szpitala Klinicznego Wojskowej Akademii Medycznej w Warszawie. [W:] Jędrzejczak W (red.): Ośrodki przeszczepiania komórek krwiotwórczych w Polsce 1984-2009. Fundacja Hematologii i Onkologii, Warszawa 2009: 11-16.
5. Miano M, Labopin M, Hartmann O et al.: Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the Paediatric Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 89-99.
6. Passweg JR, Baldomero H, Gratwohl A et al.: The EBMT activity survey: 1990-2010. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 906-923.
7. Wachowiak J, Chybicka A, Boruczkowski D et al.: Treosulfan-based preparative regimen for allogeneic HSCT in children with increased risk of regimen-related toxicity (RRT). *Bone Marrow Transplant* 2002; 29 (suppl. 2): S206-207.
8. Hołowiecki J: Przeszczepianie szpiku – stan obecny i perspektywy. [W:] Raport o stanie przeszczepiania komórek, tkanek i narządów w Polsce. Krajowa Rada Transplantacyjna przy Ministrze Zdrowia. Warszawa 2000: 97-116.
9. Gratwohl A, Baldomero H, Sureda A: Indications for and current practice of allogeneic and autologous HSCT. [In:] Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T (eds.): Haematopoietic stemcell transplantation. The EBMT Handbook. EBMT-ESH, Paris 2012: 303-315.
10. Styczyński J, Kałwak K, Ussowicz M et al.: Przeszczepianie krwi pępowinowej w polskich ośrodkach pediatrycznych: raport Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych. *Acta Haematol Pol* 2012; 43: 265-270.

otrzymano/received: 07.02.2014
zaakceptowano/accepted: 20.03.2014