

STRESZCZENIE

Wstęp: Przeszczepianie szpiku u dzieci to dyscyplina rozwijająca się bardzo dynamicznie. Zwykle liczba przeprowadzanych zabiegów ogranicza się do jednego przeszczepienia. Istnieje jednak grupa dzieci, u których pierwsza transplantacja hematopoetycznych komórek macierzystych kończy się niepowodzeniem. Wciąż otwarte pozostają pytania: jaką rolę w postępowaniu terapeutycznym po niepowodzeniu I HSCT ma odgrywać retransplantacja? Czy spośród możliwych opcji terapeutycznych jest najbardziej optymalną metodą postępowania, a także jaka grupa pacjentów może odnieść najwięcej korzyści właśnie z takiej formy terapii? O ile w przypadku niewydolności przeszczepu po I HSCT retransplantacja wydaje się być coraz częściej rozpatrywana jako standardowa metoda postępowania, o tyle w sytuacji wznowy choroby nowotworowej po HSCT procedura ponownego przeszczepienia wciąż obciążona jest ogromnym ryzykiem niepowodzenia.

Cel pracy: Celem pracy jest analiza wyników retransplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych u dzieci, z uwzględnieniem przyczyn niepowodzenia pierwszego HSCT wraz z oceną efektów kolejnej procedury. Badanie służy określeniu czynników prognostycznych wpływających na wynik II HSCT oraz wskazanie grupy pacjentów, dla których ponowna transplantacja stanowi optymalną opcję terapeutyczną po niepowodzeniu I procedury. Uzyskane wyniki być może pozwolą na osiągnięcie lepszych efektów transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku u kolejnych dzieci poddawanych tej procedurze i zmniejszenie liczby niepowodzeń zabiegu. Za punkty końcowe analizy przyjęto ocenę parametrów: odnowa hematologiczna po II HSCT, prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia (5yOS) po II HSCT, prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzenia (5yEFS) po II HSCT, prawdopodobieństwo 5-letniej śmiertelności związanej z procedurą przeszczepową (5yTRM) po II HSCT, wyniki kliniczne II HSCT.

Materiał i metody: Badanie retrospektywne prowadzone było w oparciu o dane zgromadzone w historiach chorób pacjentów, objęło okres od 1997-2015 roku, ograniczone zostało do jednego ośrodka – Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu. Analizowano grupę 83 dzieci, w tym 24 płci żeńskiej (28,9%) i 59 płci męskiej (71,1%), u których przeprowadzono retransplantację hematopoetycznych komórek macierzystych z powodu niepowodzenia I HSCT. W analizowanej grupie znaleźli się pacjenci z rozpoznaniem chorób nowotworowych (63 pacjentów; 75,9%) i nienowotworowych (20

pacjentów; 24,1%). Przyczyny niepowodzenia I HSCT stanowiły: niewydolność przeszczepu u 41 pacjentów (49,4%), wznowa choroby u 39 pacjentów (47%) oraz wtórny nowotwór u 3 pacjentów (3,6%). Uwzględniono jedynie pacjentów, u których drugą wykonaną procedurą była allogeniczna HSCT. Z badania wyłączono pacjentów z guzami litymi, pacjentów u których wykonano tzw. „double auto-HSCT” lub gdy II procedura była transplantacją autologiczną. W analizie nie uwzględniano pacjentów, u których zastosowano infuzję limfocytów T dawcy (DLI) bez przetaczania hematopoetycznych komórek macierzystych dawcy. Oceniając punkty końcowe OS, EFS i TRM przeprowadzono analizę jedno- i wieloczynnikową.

Wyniki: W analizowanej grupie 77 (92,8%) pacjentów uzyskało odnowę hematologiczną w zakresie granulocytów (ANC) po II HSCT oraz 61 (73,55%) w zakresie płytek krwi (PLT). Pacjenci przeszczepiani z powodu odrzucenia I przeszczepu po II HSCT uzyskiwali szybszą odnowę w ANC (mediana 12,5 dni) niż pacjenci ze wznową choroby po I HSCT (mediana 15 dni) ($P=0,0157$). Szybszą odnowę w ANC obserwowano po podaniu PB (mediana 14 dni) niż po BM (mediana 16,5 dni) ($P=0,0439$). Im większa liczba komórek CD34+/kg m.c. biorcy, tym szybciej następowała odnowa w ANC ($P=0,065$). Mediana liczby komórek CD34+/kg m.c. w materiale przeszczepowym wyniosła $8,5 \times 10^6$. Mediana czasu obserwacji dla pacjentów żyjących w chwili ostatniej kontroli wyniosła 27 miesięcy, w przypadku pacjentów, u których nastąpił zgon 4,67 miesiąca ($P=0,000$). W całej grupie 5yOS wyniosło 38%, 5yEFS 38% i 5yTRM 33%. Prawdopodobieństwo OS i EFS było wyższe w przypadku młodszych dzieci ($\leq 8,97$ lat) ($P=0,0576$ dla OS i $P=0,0382$ dla EFS). Pacjenci z rozpoznaniem nienowotworowym osiągnęli wyższe prawdopodobieństwo OS i EFS oraz niższe TRM niż pacjenci z rozpoznaniem choroby nowotworowej ($P=0,00927$ dla OS, $P=0,00675$ dla EFS i $P=0,0387$ dla TRM). Pacjenci z chorobą nowotworową z rozpoznaną przewlekłą chorobą cGvHD charakteryzowało wyższe prawdopodobieństwo OS i EFS niż pacjentów bez objawów cGvHD ($P=0,0179$ dla OS i $P=0,0184$ dla EFS). W grupie 83 pacjentów żyje 39 (47%), u 44 (53%) nastąpił zgon. Wszyscy żyjący pozostają w remisji choroby. W grupie 44 zmarłych pacjentów w 15 przypadkach przyczyną zgonu była wznowa choroby, a w 29 wystąpił zgon związany z procedurą przeszczepową.

Wnioski: Wyższe prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia (OS) oraz przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) po II HSCT obserwuje się w grupie młodszych pacjentów. Wyższe prawdopodobieństwo 5yOS i 5yEFS oraz niższe 5yTRM po II HSCT obserwuje się w grupie dzieci z rozpoznaniem choroby nienowotworowej. Grupa pacjentów, która może odnieść najwięcej korzyści z retransplantacji po niepowodzeniu pierwszego zabiegu to młodsze dzieci,

z rozpoznaniem choroby nienowotworowej. Wyższe prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia (OS) oraz przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) po retransplantacji obserwuje się w grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej, u których po II HSCT wystąpiła przewlekła choroba GvHD. Bez wpływu na przeżycie po II HSCT pozostają takie parametry jak: zmiana dawcy, rodzaj kondycjonowania, czas wystąpienia wznowy choroby po I HSCT oraz poziom remisji choroby nowotworowej w chwili wykonywania II HSCT. Szybsza odnowa hematologiczna w układzie granulocytarnym po II HSCT obserwowana jest, gdy źródłem komórek krwiotwórczych jest krew obwodowa oraz im większa jest liczba komórek CD34+ /kg m.c. biorcy.