

JOANNA SOBIAK

## PRZESZCZEPIANIE NARZĄDÓW I KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH – RYS HISTORYCZNY

### ORGAN AND HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATIONS – HISTORICAL BACKGROUND

Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik Katedry: dr hab. Franciszek Główka, prof. UM

#### Streszczenie

Przeszczepy, będące dziś niemal rutynowymi zabiegami, dawniej wzbudzały wiele kontrowersji. Pomimo że początki nie były udane, dziś 80% chorych żyje po przeszczepie ponad 5 lat, niektórzy dożywają 20 lat a rekordziści nawet 40 lat.

Za prekursora nowoczesnej transplantologii uważa się Alexisa Carrela, który wykonywał doświadczenia z przeszczepianiem narządów na zwierzętach. Pierwszego pomyślnego przeszczepienia nerki dokonali w 1954 r. Joseph E. Murray oraz John Putnam Merrill i Hartwell Harrison. Początkowo udawały się tylko przeszczepy syngeniczne tzn. między bliźniakami jednojajowymi. Dopiero w 1958 r. odkryto prawa rządzące antygenami zgodności tkankowej (HLA).

Największy postęp w dziedzinie transplantologii szpiku kostnego dokonał się dzięki E.D. Thomasowi. W Polsce pierwszy zabieg transplantacji szpiku syngenicznego wykonała profesor Urszula Radwańska wspólnie z dr. med. Ryszardem Kaftańskim w Klinice Pediatrii w Poznaniu w 1983 r. u dziecka z anemią aplastyczną. Pierwsze przeszczepienie od dawcy niespokrewnionego wykonał profesor Hołowiecki w 1997 r. w Katowicach. W Poznaniu w 2000 r. profesor Jacek Wachowiak wykonał pierwsze przeszczepienie oparte wyłącznie na krwi pępowinowej, pochodzącej od niespokrewnionego dawcy. Allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych znacząco poprawia wyniki konwencjonalnej chemioterapii, jednak nie gwarantuje wyleczenia, stąd nadal dąży się do optymalizacji efektu przeciwbiałaczkowego kondycjonowania poprzedzającego allogeniczną transplantację komórek krwiotwórczych z uwzględnieniem wyników badań farmakokinetycznych leków stosowanych w kondycjonowaniu.

SŁOWA KLUCZOWE: historia transplantacji, transplantacja komórek krwiotwórczych, etopozyd.

#### Summary

In the past transplantations, which are now the routine procedures, provoked controversy. Although the beginnings were unsuccessful, nowadays 80% of patients live more than 5 years after the transplantation, some of them live 20 or even 40 years.

Alexis Carrel is known as the founder of the contemporary transplantology due to his experiments with organ transplantation on animals. In 1954 Joseph E. Murray, John Putnam Merrill and Hartwell Harrison conducted the first successful kidney transplantation. Until 1958 when human leukocyte antigens were discovered, only syngeneic grafts, i.e. between identical twins, were successful.

The significant progress in bone marrow transplantation was thanks to E.D. Thomas. In Poland the first syngeneic bone marrow transplantation was conducted in 1983 by professor Urszula Radwańska together with Ryszard Kaftański in a child with aplastic anemia in Pediatric Clinic in Poznań. In 1997 in Katowice professor Hołowiecki conducted the first transplantation from unrelated donor. In 2000 in Poznań professor Jacek Wachowiak performed the first transplantation based exclusively on cord blood from unrelated donor. Although allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improves the outcomes of conventional chemotherapy, it does not guarantee the remission. Therefore, the aim of the further studies is to optimize the conditioning regimen prior to transplantation considering the results of pharmacokinetic studies on the drugs used in conditioning.

KEY WORDS: history of transplantation, hematopoietic stem cell transplantation, etoposide.

#### Początki transplantologii

W tradycji chrześcijańskiej Europy patronami transplantologii są święci Kosma i Damian, medycy z Cylicji, żyjący i działający na terenie Syrii w III w. Praktykowali oni medycynę wśród ubogich. Cechowała ich bezinteresowność oraz działania w imię miłości bliźniego. Wśród legend opisujących cudowne uzdrowienia znajduje się przypowieść o przeszczepieniu dolnej kończyny pielgrzymowi cierpiącemu na gangrenę. Według legendy podczas snu w miejsce chorej nogi święci wstawili mu nową, pobraną od niedawno zmarłego Murzyna [1]. Operacja ta została uwieczniona na obrazie nieznanego autora.

Za patronkę transplantologii podawana bywa również święta Agata z Katanii na Sycylii, która zginęła śmiercią męczeńską w 251 r. za czasów cesarza Decjusza. Przed śmiercią doznała ona przywrócenia odciętych piersi za sprawą cudownego uzdrowienia dokonanego przez świętego Piotra [1].

W starej medycynie hinduskiej znaleźć można najstarsze dzieje namacalnych i medycznych prób przeszczepiania narządów. Prawdopodobnie stosowano technikę odwróconego przeszczepu skóry z czoła w celu rekonstrukcji nosa już w czasach starożytnych, a hinduski chirurg Susrata odtwarzał obcięte złoczyńcom nosy z pomocą przeszczepianej skóry. Według niektórych, nie

w pełni udokumentowanych przekazów, w dawnych Indiach podejmowano pierwsze próby przeszczepiania skóry i kończyn [1].

W średniowieczu znany był tzw. płat włoski. Przeszczepiano płat skórny wędrujący z innej okolicy ciała na twarz.

W renesansie wykonywano uszypułowane przeszczepy skóry policzka w celu rekonstrukcji nosa (Branca, medyk z Sycylii, 1442 r.) oraz wprowadzano technikę etapowego przeniesienia skóry z ramienia na nos (Gasparo Tagliacozzi, 1597 r.), którą nazwać można próbą autotransplantacji skóry. W tym czasie w Polsce Wojciech Oczko (nadworny lekarz Stefana Batorego) po raz pierwszy dokonał pomyślnej rekonstrukcji nosa z zastosowaniem przeszczepienia skóry [1].

W XVII i XVIII w. miała miejsce pierwsza implantacja zdrowych zębów, której w 1771 r. dokonał John Hunter (angielski chirurg i przyrodnik). W 1804 r. Giuseppe Baronio (włoski fizjolog i eksperymentator) wykazał, że skóra owcy przyjmuje się po przeszczepieniu w inne miejsce, ale u tego samego zwierzęcia. W 1814 r. w Londynie Joseph Carpue wprowadził odświeżoną i zaadaptowaną dla nowych potrzeb starodawną technikę hinduską, której użył do rekonstrukcji nosa u dwóch oficerów armii brytyjskiej. W XVII i XVIII w. pojawiają się coraz liczniejsze doniesienia o podejmowanych próbach przeszczepiania narządów. Léopold Louis Oliver w 1858 r. wykonał pierwsze eksperymenty z przeszczepianiem kości. Emil Theodor Kocher w 1883 r. usiłował przeszczepić tarczycę w celu leczenia kretynizmu tarczycowego. W Genewie Jacques Reverdin w 1869 r. i nieco później, ale niezależnie Felix Guyon w Paryżu wykonali autoprzeszczepy skóry w przypadku trudno gojących się ran i stwierdzili, że najwłaściwsze jest stosowanie małych fragmentów skóry, które dobrze się przyjmują. W 1874 r. w Lipsku Carl Thiersch zastosował cienkie, wolne, płatowe przeszczepy skóry do pokrywania dużych, oparzonych powierzchni, stwierdzając, że miejsce po takim pobraniu wkrótce nadaje się do ponownego pobrania skóry [1].

## Rozwój transplantologii

Za prekursora nowoczesnej transplantologii uważa się Alexisa Carrel (1873–1944 r.), biologa i chirurga francuskiego, osiadłego w USA. Był on rzeczywistym twórcą transplantologii narządowej. Wykonywał doświadczenia z przeszczepami narządów na zwierzętach i stwierdził, że u niektórych z nich narządy przyjmują się dobrze, a u innych wytwarza się zakrzepica zaraz po włączeniu do krążenia. W 1905 r. wraz z Charlesem Claudem Guthrie dowiódł, że własna nerka osobnika przeszczepiona w inne miejsce może pracować długo, a przeszczepiona innemu zwierzęciu szybko obumiera. W ten sposób rozróżniono auto- i heteroprzeszczepy [1].

Pierwsze doniesienie naukowe na temat istoty odrzucania przeszczepu opublikował C.S. Williamson z Baltimore w 1923 r. W latach 20. Earl Calvin Padget stosując auto-przeszczepy skóry w przypadku głębokich oparzeń zauwa-

żył, że skóra bliźniaka jednojajowego przyjmuje się jak własna. Około 1940 r. Peter Medavara zastosował hormony sterydowe w eksperymencie na królikach dotyczącym istoty odrzucania przeszczepu skóry. W 1952 r. Frank Dixon odkrył zjawisko immunosupresji radiologicznej. W latach 1951–1953 David Hume zastosował immunosupresję sterydową przy przeszczepach nerki bez wszczepienia moczowodu. W 1959 r. Merrill wdrożył napromienianie promieniami X biorcy w przeszczepie rodzinnym, natomiast lekarze francuscy w Necker Hôpitaux w Paryżu wprowadzili napromienianie bombą kobaltową.

W tym samym roku R. Schwartz i W. Dameshek w doświadczeniu na króliku wykazali wpływ 6-merkaptopuryny na tolerancję obcego białka. Odkrycie to stało się przełomem w chirurgii przeszczepów narządowych. Bazując na tym eksperymencie, angielski chirurg Roy Calne podał 6-merkaptopurynę psu po doświadczalnym przeszczepieniu nerki, uzyskując sześciomiesięczne przeżycie. W rezultacie zaczęto poszukiwać dalsze, jeszcze efektywniejsze środki. W 1961 wprowadzono azatioprynę, a w 1976 r. zsyntetyzowano cyklosporynę, której wdrożenie kliniczne, jako podstawowego leku immunosupresyjnego, nastąpiło w roku 1985 [1].

W 1954 r. w Bostonie Joseph E. Murray oraz John Putnam Merrill (nefrolog) i Hartwell Harrison (urolog, pomysłodawca operacji) dokonali pierwszego pomyślnego przeszczepienia nerki u 23-letnich bliźniąt jednojajowych, z których jedno umierało z powodu niewydolności nerek spowodowanej kłębuszkowym zapaleniem nerek. Oboje z pacjentów bez powikłań przeszło operację, a nerka i biorca przeżyli 8 lat. Był to zarazem pierwszy zabieg od dawcy żywego. W Polsce w 1966 r. Jan Nielubowicz wykonał przeszczep nerki ze zwłok a w 1968 r. we Wrocławiu Wiktor Bross przeszczepił nerkę pobraną od osoby spokrewnionej [1].

Lata 60. XX wieku stanowiły moment przełomowy w historii światowej transplantologii, w których wykonano wiele udanych przeszczepów. Wykonano również próby przeszczepienia płuca, a także serca szympansa człowiekowi.

Pierwszy udany przeszczep wątroby przeprowadzili w 1968 r. Thomas Starzl oraz Roy Calne. Operacja została wykonana u 18-miesięcznego dziecka z wrodzonym guzem wątroby. Nieudane próby przeszczepiania wątroby wykonali w 1987 r. R. Kostyrko oraz M. Pardela w Zabrze. Pierwsze zakończone sukcesem przeszczepienia wątroby w Polsce miały miejsce w 1990 r. Operacje wykonał Piotr Kaliciński u sześciorga dzieci w Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie. W 1999 r. w tymże ośrodku został przeprowadzony pierwszy przeszczep rodzinny wątroby [1]. Przeszczepienie wątroby u dorosłego wykonali Jacek Pawlak i Bogdan Michałowicz w 1994 r., a w 1999 r. Piotr Kaliciński i Marek Krawczyk przeszczepili część wątroby od żywego dawcy.

Richard Lillehei i William Kelly w 1966 r. w Minneapolis przeprowadzili udany przeszczep trzustki, natomiast w Polsce w 1988 r. Jacek Szmidt wykonał jednocześnie przeszczepienie nerki i trzustki [1].

Za pierwszy udany przeszczep serca uznaje się operację wykonaną w 1967 r. w Kapsztadzie przez Christiana N. Barnarda, po której pacjent żył 18 dni. W 1969 r. w Łodzi Jan W. Moll dokonał pierwszej transplantacji serca w Polsce, zakończonej niestety niepowodzeniem. Dopiero w 1985 r. w Zabrzu Zbigniew Religa przeprowadził udany przeszczep serca. W 1998 r. zespół Z. Religi przeszczepił serce u 2,5-letniego dziecka, które było najmłodszym wówczas dzieckiem, u którego wykonano tę operację w Polsce. W 1999 r. w Polsce przeszczepiono serce jeszcze młodszemu dziecku (21-miesięcznemu) [1].

W 1969 r. pierwszy udany przeszczep płuc i serca przeprowadził Denton Cooley w Houston. W 2002 r. w Zabrzu Marian Zembala wraz z zespołem przeprowadził udany przeszczep serca i płuc oraz w tym samym roku równoczesny przeszczep serca i nerki, a w 2003 r. udany przeszczep płuc [1].

W 1998 r. Duybernard wykonał pierwszy udany przeszczep ludzkiej ręki, po którym odrzut nastąpił po 29 miesiącach. Udanego przeszczepienia obu rąk w 2002 r. dokonał również Duybernard [1]. Przeszczepienie ręki w Polsce zostało przeprowadzone przez Jerzego Jabłeckiego w 2006 r.

### Przeszczepianie komórek krwiotwórczych

Przeszczepianie komórek krwiotwórczych obejmuje różne sposoby transplantacji w zależności od źródła komórek – klasyczny przeszczep szpiku pobranego operacyjnie oraz przeszczepienie komórek macierzystych izolowanych z krwi obwodowej, jak również z krwi pępowinowej. Dlatego też termin „przeszczepianie komórek krwiotwórczych” uważany jest za bardziej precyzyjny niż popularne określenie „przeszczep szpiku”.

Pod koniec XIX wieku szpik kostny wykorzystywano leczniczo – zalecano spożycie szpiku zwierzęcego przy niektórych typach niedokrwistości [2]. Przeszczepianie komórek krwiotwórczych początkowo dotyczyło eksperymentów na zwierzętach (1939–40 r.).

Historycznie przyznaje się pierwszeństwo trojgu naukowcom Osgood, Riddle i Mathews, którzy w 1939 r. opisali pierwsze dożylnie przetoczenie szpiku. Jednak pierwsze przeszczepienie szpiku wykonali Polacy: Jan Stefan Raszek i Franciszek Groer w 1938 r. na Uniwersytecie Jana Kazimierza we Lwowie. Zabieg polegał na doszpikowym podaniu szpiku, ponieważ naukowcy wyszli z założenia, że skoro choroby krwi są w istocie chorobami szpiku, to powinny być wyleczone doszpikowym podaniem zdrowego szpiku. W tym celu pobierali szpik od osób zdrowych i wstrzykiwali go osobom chorym. Jednak nie rozumieli oni wielu spraw i nie odnieśli sukcesu terapeutycznego, a w związku z II wojną światową swoje odkrycie opisali dopiero w 1948 r. [2, 3].

Po II wojnie światowej, wydarzenia w Hiroszynie i Nagasaki oraz dalszy rozwój technologii nuklearnej spowodowały rozwój badań nad możliwościami transplantologii szpiku. W 1947 r. Lorentz i Jacobson wykazali, że odbudowę układu odpornościowego i krwiotwórczego u zwierząt

poddanych naświetleniu można uzyskać po podaniu szpiku zwierząt zdrowych. W ten sposób uratowali napromienione zwierzęta przeszczepieniem szpiku [3]. Początkowo sądzono, że efekt terapeutyczny osiągnięto dzięki czynnikom wzrostowym obecnym w szpiku. Dopiero w 1956 r. po wyhodowaniu szczepu myszy z aberracją chromosomową, która mogła służyć za znacznik przeszczepionych komórek, udało się dowiedzieć, że sukces zabiegu jest związany z obecnością komórek macierzystych szpiku dawcy w organizmie biorcy. Na tej podstawie stwierdzono, że układ krwiotwórczy biorcy jest odtwarzany przez przeszczepione komórki macierzyste dawcy i tym samym biorca staje się chimera, czyli genetycznym mieszańcem pod względem komórek krwi [2].

U ludzi pierwsze próby przeszczepienia allogenicznego szpiku podejmowano w późnych latach 50. XX wieku [4].

W początkowej fazie rozwoju transplantacji szpiku, gdy wiedza na temat antygenów zgodności tkankowej i układu odpornościowego była niewielka, udawały się głównie przeszczepy szpiku syngenicznego [2]. Pierwsza udana transplantacja tego typu została przeprowadzona przez zespół E. D. Thomasa w 1957 r. Natomiast w 1959 r. McGovern wraz ze współpracownikami opisali wykonanie pierwszej autotransplantacji [5].

W związku z postępem w immunologii w 1958 r. J. Dausset i G. Snell odkryli prawa rządzące antygenami zgodności tkankowej HLA (human leukocyte antigen), odpowiedzialnymi za reakcje odrzucania przeszczepu. Za to odkrycie w 1980 r. zostali uhonorowani Nagrodą Nobla. W 1963 r. Mathe dokonał pierwszego doraźnego allo-przeszczepienia szpiku u człowieka, a w 1969 r. miała miejsce pierwsza udana próba allo-transplantacji od rodzeństwa. Do 1967 r. na świecie wykonano 417 przeszczepień u ludzi, z czego tylko 4 były udane [3, 6].

W momencie kiedy zauważono, że dla powodzenia transplantacji niezbędne jest uprzednie zniszczenie układu odpornościowego biorcy, dostrzeżono najważniejsze zagrożenia związane z przeszczepieniem szpiku. Przełomowym momentem było odkrycie przez Barnesę i Loutita w 1962 r. efektu „przeszczep przeciwko gospodarzowi”, zidentyfikowanego dziś jako jednostka chorobowa (GvHD – Graft versus Host Disease) [2]. W porównaniu do przeszczepu narządów litych, przeszczepienie szpiku jest pod względem technicznym zabiegiem relatywnie prostym, polegającym na przetoczeniu szpiku przez cewnik centralny. Jednak pod względem immunologicznym przeszczepienie komórek krwiotwórczych związane jest z obecnością ogromnej ilości komórek układu immunologicznego i progenitorowych skierowanych przeciwko gospodarzowi i zdolnych do wywołania groźnej dla niego choroby GvHD, podczas gdy przeszczep narządu litego wiąże się z udziałem stosunkowo niewielkiej liczby komórek immunokompetentnych [3, 6].

Największy postęp w dziedzinie transplantologii szpiku kostnego dokonał się dzięki E. Donallowi Thomasowi. W 1975 r. opublikował on przebieg transplantacji u 110 chorych w *The New England Journal of Medicine*. E.D. Thomas wykonał pierwsze trwale udane przeszczepy u pacjentów chorych na białaczkę oraz wprowadził

metody całkowitego napromieniania organizmu. W 1990 r. otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny za badania nad przeszczepem szpiku kostnego jako metodę leczenia białaczki [3].

Istotnym wydarzeniem było powstanie w 1974 r. europejskiej organizacji European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) z siedzibą w Maastricht (Holandia), która zajmuje się wdrażaniem transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych jako standardowej metody leczenia. Wszystkie działające obecnie w Polsce ośrodki są zrzeszone w EBMT i posiadają jej akredytację [2].

Pierwszy przeszczep od dawcy niespokrewnionego został wykonany w 1979 r., a wydarzenie to zapoczątkowało tworzenie National Marrow Donor Program.

### Przeszczepianie komórek krwiotwórczych w Polsce

Z powodu sytuacji finansowej, będącej wynikiem sytuacji politycznej, współczesna historia transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci we wschodnich krajach europejskich zaczęła się ponad 10 lat później tzn. w połowie lat 80. XX w. w porównaniu do krajów zachodnich. Sytuacja zaczęła się zmieniać pod koniec lat 90. Nie bez znaczenia był również fakt wejścia niektórych krajów wschodnioeuropejskich do Unii Europejskiej w 2004 i 2007 roku. Pierwsza allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych u dziecka z chorobą nowotworową (ostra białaczka szpikowa) miała miejsce w 1985 r. Pierwszą autologiczną transplantację komórek krwiotwórczych we wschodnioeuropejskim kraju przeprowadzono u dziecka z chłoniakiem niezamiatym w 1988 r. [7].

W Polsce pierwszy zabieg transplantacji szpiku syngenicznego wykonała profesor Urszula Radwańska wspólnie z dr. med. Ryszardem Kaftańskim. Przeszczep został wykonany w Klinice Pediatrii w Poznaniu w 1983 r. u dziecka z anemią aplastyczną. Sukces był jednak krótkotrwały, ponieważ po początkowym przyjęciu nastąpiło tzw. późne odrzucenie i w konsekwencji zgon [5].

Pierwsze udane przeszczepienia szpiku wykonał profesor W. Jędrzejczak w Warszawie: w 1984 r. allogeniczne u dziecka z zespołem Fanconiego, a w 1985 r. autologiczne [3, 5].

Pierwsze przeszczepienie od dawcy niespokrewnionego wykonał profesor J. Hołowiecki w 1997 r. w Katowicach [5].

Pierwsze jednoczesne przeszczepienie szpiku i krwi pępowinowej zawdzięczamy profesorom A. Lange (Wrocław) oraz W. Jędrzejczakowi (Warszawa), którzy operację wykonali w 1996 r. [5].

W Poznaniu w 2000 r. profesor Jacek Wachowiak wykonał pierwsze przeszczepienie oparte wyłącznie na krwi pępowinowej, pochodzącej od niespokrewnionego dawcy. Pierwsze jednoczesne przeszczepienie 2 jednostek krwi pępowinowej, pochodzącej od dwóch różnych dawców, wykonał profesor W. Jędrzejczak w 2003 r. w Warszawie [3].

### Kondycjonowanie poprzedzające transplantację

Niezmiernie istotnym elementem przeszczepiania komórek krwiotwórczych jest tzw. kondycjonowanie. Ma ono na celu zniszczenie rezydualnych limfoblastów białaczkowych. Jednym ze składników kondycjonowania jest napromienianie całego ciała (total body irradiation – TBI), które jako pierwsi zastosowali w 1956 r. Barnes i w 1959 r. Thomas. Innym rodzajem kondycjonowania jest podanie cytostatyków – busulfanu i cyklofosfamidu, które zastosowali w 1965 r. Santos i Ovens [5]. Od początku lat 90. coraz częściej stosowany jest etopozyd i frakcjonowane napromienianie całego ciała jako kondycjonowanie przed transplantacją.

### Etopozyd jako składnik kondycjonowania

Etopozyd jest półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny, izolowanej z roślin z gatunku *Podophyllum*: *Podophyllum peltatum* (Stopkowiec tarczowaty, Biedrzyga tarczowata) i *Podophyllum emodii* (Stopkowiec himalajski). Podofilotoksyny są stosowane przez różne populacje jako leki od ponad 1000 lat m.in. w leczeniu nowotworów skóry oraz brodawek [8].

Główny aktywny składnik, podofilotoksyna, został po raz pierwszy wyodrębniony w 1880 r. W 1946 r. wyjaśniono antymitotyczną właściwość podofilotoksyny, a kliniczna ocena podofilotoksyny i jej pochodnych wykazała ich przeciwnowotworową aktywność. Początkowe oczekiwania klinicznej przydatności podofilotoksyny zostały niespełnione, ze względu na niedopuszczalną toksyczność żołądkowo-jelitową związku. Dalsze badania pozwoliły na zsyntetyzowanie etopozydu i tenipozydu, półsyntetycznych pochodnych naturalnej substancji epipodofilotoksyny, która jest izomerem podofilotoksyny [9].

Kondycjonowanie poprzedzające allogeniczną transplantację komórek krwiotwórczych u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, składające się z etopozydu i frakcjonowanego napromieniania całego ciała, poprzez działanie mielotoksyczne wywiera efekt cytotoksyczny wobec limfoblastów białaczkowych. Jednak duża zmienność osobnicza w farmakokinetyce etopozydu wpływa na jego działanie toksyczne oraz uzyskany efekt terapeutyczny. Allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych zamiennie poprawia wyniki konwencjonalnej chemioterapii, jednak nie gwarantuje wyleczenia. Stąd istotne są badania dotyczące optymalizacji efektu przeciwbiałaczkowego kondycjonowania z użyciem etopozydu poprzedzającego allogeniczną transplantację komórek krwiotwórczych u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, z uwzględnieniem wyników badań farmakokinetycznych leków stosowanych w kondycjonowaniu [10].

### Piśmiennictwo

1. Skalski J.: Historia przeszczepiania narządów. CX-News, 2009, 28(2).

2. [www.szpik.info](http://www.szpik.info).
3. Styczyński J.: Przeszczepianie komórek krwiotwórczych: wczoraj, dziś i jutro. *Wiad. Akad.*, 2004, 4, 13-15.
4. Czyż A., Kozłowska-Skrzypczak M., Komarnicki M.: Przeszczepianie hematopoetycznych komórek macierzystych. W: *Transplantologia w zarysie*. Dyszkiewicz W., Jemielity M., Wiktorowicz K. (red.). Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, 2009, 178-180.
5. Hołowiecki J.: Transplantacja szpiku i komórek krwiotwórczych. *Współ. Onkol.*, 2000, 4, 195-202.
6. de la Morena M.T., Gatti R.A.: A history of bone marrow transplantation. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2010, 30, 1-15.
7. Wachowiak J., Labopin M., Miano M. et al.: On behalf of the EBMT Paediatric Working Party Haematopoietic stem cell transplantation in children in eastern European countries 1985–2004: development, recent activity and role of the EBMT/ESH Outreach Programme. *Bone Marrow Transplant.*, 2008, 41, S112–S117.
8. Hartmann J., Lipp H.: Camptothecin and Podophyllo-toxin Derivatives; Inhibitors of Topoisomerase I and II – Mechanisms of Action, Pharmacokinetics and Toxicity Profile. *Drug Saf.*, 2006, 29, 209-230.
9. Hande K.: Etoposide: Four decades of development of a Topoisomerase II Inhibitor. *Eur. J. Cancer*, 1998, 34, 1514-1521.
10. Chrzanowska M., Sobiak J., Grund G. et al.: Pharmacokinetics of high-dose etoposide administered in combination with fractionated total-body irradiation as conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Transplant.*, 2011, 15, 96-102.

**Adres do korespondencji:**

mgr farm. Joanna Sobiak  
ul. Świącickiego 6  
60-781 Poznań  
tel.: (61) 854 64 31