

©Borgis

*Kamil Wieczorek, Paulina Reinhard, Małgorzata Krawczyk-Kuliś, Grzegorz Helbig, Sławomira Kyrz-Krzemień

Ewaluacja wskazań do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych w aspekcie oceny wyników i efektywności leczenia**

The evaluation of indications for hematopoietic stem cell transplantation in aspect of the assessment of the results and effectiveness of treatment

Katedra i Klinika/Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
p.o. Kierownika Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Grzegorz Helbig
Lekarz Kierujący Oddziałem: prof. dr hab. med. Sławomira Kyrz-Krzemień

Słowa kluczowe

białaczki, chłoniaki,
auto-/allotransplantacja komórek
krwiotwórczych, ośrodki przeszczepowe

Keywords

leukemia, lymphomas,
autologous/allogenic stem cell
transplantation, transplant centers

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Kamil Wieczorek
Katedra i Klinika/Oddział Hematologii
i Transplantacji Szpiku SUM
ul. Dąbrowskiego 25, 40-032 Katowice
tel. +48 (32) 209-06-15
evol@op.pl

Streszczenie

Wstęp. Transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych jest obecnie uznawana metodą terapeutyczną. Rozwój jej w znacznym stopniu determinują aktualne wskazania, które na przestrzeni lat ewoluowały czy to wskutek wdrażania innowacyjnych metod leczenia farmakologicznego, czy też poszerzania się o nowe jednostki chorobowe, w których zastosowanie procedury transplantacyjnej do niedawna było działaniem niemożliwym. Na pełen obraz analizy wskazań do przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, zarówno w aspekcie ilościowym, jak i jakościowym, składają się nie tylko kwestie stricte medyczne (dobór dawcy, odpowiedniego leczenia czy rodzaju materiału przeszczepowego), ale również czynniki ekonomiczne, geopolityczne czy geograficzne.

Cel pracy. Określenie i opisanie wpływu czynników medycznych, ekonomicznych i infrastrukturalnych na wybór metody leczenia, jaką jest przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych, a także ich wpływ na efektywność i wyniki ośrodków transplantacyjnych zajmujących się tego typu zabiegami.

Materiał i metody. Analizą objęto procedury transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych wykonane w Klinice/Oddziale Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (SUM) w Katowicach w latach 1991-2014. Uzyskane dane zestawiono z danymi zgromadzonymi w ramach Transplant Activity Survey, tj. badania aktywności transplantacyjnej ośrodków akredytowanych przy The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), które przeprowadzane jest corocznie od 1990 roku.

Wyniki. Liczba przeprowadzanych w Klinice/Oddziale Hematologii i Transplantacji Szpiku SUM w Katowicach zabiegów transplantacyjnych ma silną tendencję wzrostową – z 5 zabiegów wykonywanych w 1991 roku do 200 w 2014 roku, co dało łączną sumę 2812 procedur.

W latach 1991-2000 dominującym wskazaniem do autotransplantacji były chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze oraz szpiczak plazmocytowy stanowiące 50,89% wszystkich wskazań do tego zabiegu. Natomiast w przypadku allotransplantacji głównym wskazaniem były białaczki (91,12%), ze zdecydowaną przewagą w tej grupie przewlekłej białaczki szpikowej. Trend ten utrzymał się również w latach 2001-2014. Obserwuje się jednak zdecydowany spadek przewlekłej białaczki szpikowej jako wskazania do alloprzeszczepienia, z 42,01% w latach 1991-2000 do 15,77% w latach 2001-2014 i tylko 4,82% w 2014 roku, a także wyraźny wzrost w 2014 roku procentowego udziału we wskazaniach do autotransplantacji chorób autoimmunologicznych (prawie 1/5 wszystkich wskazań do tego zabiegu).

Liczba allotransplantacji z użyciem komórek krwiotwórczych pobranych od dawcy niespokrewnionego od 1997 roku wzrasta, w 2003 roku przewyższając liczbę allotransplantacji z wykorzystaniem komórek krwiotwórczych od dawcy rodzinnego. Sukcesywnie zwiększa się również liczba allotransplantacji z wykorzystaniem komórek krwiotwórczych od dawców pochodzących z polskich rejestrów dawców niespokrewnionych.

** Projekt został zrealizowany w ramach umowy statutowej o nr KNW-1-194/N/5/0.

Jednak dopiero po 15 latach liczba dawców niespokrewnionych z rejestrów polskich wykorzystanych w procedurach przeszczepowych przewyższyła liczbę dawców z rejestrów zagranicznych.

W latach 1990-2000 ilość ośrodków przeszczepowych w Europie zwiększyła się ze 143 do 619, w 2014 roku wynosiła 680. W Polsce przyrost ośrodków transplantacyjnych miał zdecydowanie mniej dynamiczny charakter, z 8 w 1998 roku do 18 w 2014 roku. Różnica ta spowodowana jest m.in. swoistym dla każdego państwa oddziaływaniem czynników pozatransplantacyjnych, tj. ekonomicznych (dochodem narodowym *per capita*, wydatkami państwa na opiekę zdrowotną, systemem służby zdrowia), logistycznych (zagęszczenie i współpraca ośrodków transplantacyjnych oraz hematologicznych na danym obszarze) i lokalnych (infrastruktura szpitalna, prowadzone badania, doświadczenie zespołu transplantacyjnego).

Wnioski. Przeprowadzona analiza dorobku transplantacyjnego ośrodka katowickiego w zestawieniu z danymi europejskimi pokazuje, jak dynamicznie na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci zmieniał się obraz transplantacji z użyciem macierzystych komórek krwiotwórczych. Wieloaspektowe ujęcie tematu ukazuje istotny wpływ czynników medycznych i pozamedycznych (ekonomicznych czy infrastrukturalnych) na kondycję oraz efektywność ośrodków transplantacyjnych.

Summary

Introduction. Hematopoietic stem cell transplantation is currently a recognized therapeutic method. Its development is determined mainly by the current indications, which have evolved over the years, whether as a result of the implementation of innovative methods of drug therapy or dilation of the new disease entities, in which the use of the hematopoietic stem cell transplantation was recently impossible. To get a full picture of the analysis it is crucial to include not only medical issues (selection of the donor, appropriate treatment and stem cell source) but also economic, geopolitical and geographical aspects.

Aim. Identification and description of the impact of medical, economic and infrastructural factors on the hematopoietic stem cells transplantation, as well as the efficiency and results of transplantation centers dealing with this type treatments.

Material and methods. The analysis included hematopoietic stem cells transplantations performed in the Clinic/Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Medical University of Silesia in Katowice in the years 1991-2014. The obtained data were compared with data from Transplant Activity Survey – an annual survey since 1990, collected data from transplant centers accredited by The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

Results. The number of hematopoietic stem cells transplantations performed in the Clinic/Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Medical University of Silesia in Katowice has strong upward trend. With 5 procedures performed in 1991 to 200 in 2014, which gave total of 2.812 procedures.

In the years 1991-2000 the dominant indication for autologous transplantation were lymphomas and multiple myeloma representing 50.89% of all indications for this treatment. In allogeneic transplantations, major indication was leukemia (91.12%), with domination of chronic myeloid leukemia. This trend continued in the years 2001-2014. There was a definite decline in chronic myeloid leukemia as the indication for allogeneic transplantation, from 42.01% in 1991-2000 to 15.77% in the years 2001-2014 and only 4.82% in 2014. As well as a significant increase in 2014 indications for autoimmune diseases in autologous stem cell transplantations (almost 1/5 of all indications for this procedure).

The number of allogeneic stem cell transplantations from unrelated donors increases from 1997, in 2003 exceeding the number of allogeneic stem cell transplantations from related donors. The number of allogeneic transplantations using donors from Polish registries increased gradually. However, after 15 years the number of allogeneic stem cell transplantations using unrelated donors from Polish registries exceeded the number of procedures with the donors from foreign registries.

From 1990 till 2000 the number of transplant centers in Europe has increased from 143 to 619, in 2014 amounted to 680. In Poland, this increase had significantly less dynamic character, with 8 transplant centers in 1998 to 18 in 2014. This difference is caused by non- medical factors, specific for each country, i.e. economic (national income per capita, national expenditure on health care, healthcare system), logistics (density and cooperation between transplant and hematology centers) and local (hospital infrastructure, ongoing research, the experience of transplant center team).

Conclusions. Presented analysis of the achievements of transplant center from Katowice in combination with European data shows how dynamically the image of hematopoietic stem cells transplantations has changed over the last decades. A multi-faceted approach to the subject reveals a significant impact of medical and non-medical (economic or infrastructural) on the condition and effectiveness of transplant centers.

WSTĘP

Dynamika rozwoju każdej dziedziny stanowi składową czynników o różnej etiologii. Nie inaczej jest w przypadku transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych, która w ostatnich dziesięcioleciach ewoluowała od eksperymentu medycznego do uznanej powszechnie metody terapeutycznej.

Przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych jest działaniem prowadzącym do odtworzenia hematopoezy (obejmującej procesy zmierzające do wytworzenia komórek krwi) poprzez podanie pacjentowi komórek hematopoetycznych mogących różnicować się w wielu kierunkach. Ze względu na rodzaj dawcy wyróżnia się: autotransplantację – kiedy pacjent sam dla siebie jest dawcą komórek macierzystych, oraz allotransplantację, w której komórki macierzyste pobierane są od dawcy rodzinnego (w linii horyzontalnej – zgodnego w HLA rodzeństwa lub monozygotycznego dawcy bliźniaka, w linii wertykalnej – haploidentycznego dawcy rodzinnego) lub niespokrewnionego (dawca z krajowego/zagranicznego rejestru dawców szpiku). Macierzyste komórki krwiotwórcze, pozyskuje się z trzech źródeł: szpiku (ang. *bone marrow* – BM) – metodą operacyjną w znieczuleniu ogólnym, krwi obwodowej (ang. *peripheral blood stem cell* – PBSC) – metodą aferezy po uprzedniej mobilizacji granulocytowym czynnikiem wzrostu G-CSF oraz krwi pępowinowej (ang. *umbilical cord blood* – UCB) – ze sznura pępowinowego (1, 2).

Głównymi wskazaniami do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych są: białaczki ostre, zespoły mielodysplastyczne i mieloproliferacyjne, przewlekła białaczka szpikowa, chłoniak Hodgkina, chłoniaki nieziarnicze, szpiczak plazmocytowy, choroby autoimmunologiczne, guzy lite oraz niedokrwistości (3, 4).

W ramach przygotowania organizmu na przyjęcie nowych macierzystych komórek krwiotwórczych pacjent przed transplantacją przechodzi tzw. leczenie kondycjonujące. Jest to chemioterapia lub radiochemioterapia, która ze względu na swoją intensywność może być wysokodawkowa – mieloablacyjna lub niemieloablacyjna, o zredukowanej intensywności (ang. *reduced intensity conditioning* – RIC). Wybór leczenia kondycjonującego zależy od: diagnozy, stopnia zaawansowania choroby, wieku chorego i jego ogólnego stanu biologicznego (choroby towarzyszące, dodatkowe obciążenia) (5).

Wszystkie wyżej wymienione aspekty transplantacji komórek krwiotwórczych wpływają na efektywność procesu leczniczego. Ewaluacja wskazań do przeszczepienia pociąga za sobą ocenę innych czynników związanych z procedurą transplantacji. Przeprowadzenie analizy ewaluacji w połączeniu z uwzględnieniem dodatkowych kontekstów: ekonomicznym, infrastrukturalnym czy geograficznym umożliwia rzeczowe przedstawienie aktualnej kondycji ośrodków transplantacyjnych. W znacznym

stopniu przyczynia się również do dyskusji na temat teraźniejszości i przyszłości dziedziny jaką jest transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych.

MATERIAŁ I METODY

Analizie zostały poddane zabiegi transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych wykonane w latach 1991-2014 w Klinice/Oddziale Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (SUM) w Katowicach. Zebrany materiał został porównany z danymi zgromadzonymi w ramach badania o nazwie Transplant Activity Survey, które dotyczy aktywności transplantacyjnej ośrodków akredytowanych przy The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Standaryzowane badanie Transplant Activity Survey po raz pierwszy zostało przeprowadzone w 1990 roku (wzięły w nim udział 143 ośrodki z 20 krajów) i kontynuowane jest co roku. Obejmując za każdym razem tę samą ilość zmiennych, tj. ilość wykonanych procedur transplantacyjnych z podziałem na: wskazania, typ dawcy i źródło komórek krwiotwórczych, badanie to w sposób rzetelny i obiektywny opisuje aktualny stan transplantacji krajów europejskich i nie tylko (6, 7).

Z uwagi na fakt, że raport EBMT dotyczący roku 2015 nie został jeszcze opublikowany, do analizy wzięto pod uwagę lata 1991-2014. Uwzględniono w niej procedury wykonane po raz pierwszy w łącznej liczbie 2812 transplantacji, z czego autotransplantacje stanowiły 1603 zabiegi, a allotransplantacje 1209 zabiegów. Jako graniczny potraktowano umownie 2000 rok, analizując pierwszą dekadę działalności transplantacyjnej ośrodka katowickiego oraz 14 kolejnych lat ze szczególnym uwzględnieniem 2014 roku, na podstawie którego przewidzieć można przyszłe trendy.

Szczegółowa analiza zebranego materiału obejmowała: ilość wykonanych transplantacji, wskazania do zabiegu przeszczepienia, typ dawcy allogenicznego, rodzaj wykorzystanych komórek krwiotwórczych oraz rodzaj leczenia kondycjonującego zastosowanego przed allotransplantacją.

Dodatkowo posłużono się danymi z Biuletynu Informacyjnego Poltransplantu stanowiącego coroczne podsumowanie aktywności transplantacyjnej w Polsce, który wydawany jest od 1997 roku (<http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html>).

Dane ekonomiczne – wielkość dochodu narodowego/*per capita* (ang. *gross national income* – GNI) pochodzą z Banku Światowego (World Bank: <http://www.worldbank.org>).

WYNIKI

Do 2000 roku włącznie, w Klinice/Oddziale Hematologii i Transplantacji Szpiku SUM w Katowicach przeprowadzono 617 procedur transplantacyjnych. 448 (72,60%) to zabiegi autotransplantacji,

Tab. 1. Procedury transplantacji wykonane w ośrodku katowickim w latach 1991-2000 z podziałem na lata i pochodzenie komórek krwiotwórczych

Rok	Autotransplantacje				Allotransplantacje od dawcy rodzinnego				Allotransplantacje od dawcy niespokrewnionego				Suma
	BM		PBSC		BM		PBSC		BM		PBSC		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
1991	5	100,00											5
1992	16	88,89	2	11,11	3	100,00							21
1993	11	64,71	6	35,29	6	100,00							23
1994	15	71,43	6	28,57	13	100,00							34
1995	11	36,67	19	63,33	14	100,00							44
1996	22	48,89	23	51,11	13	100,00							58
1997	27	57,45	20	42,55	17	100,00			2	100,00			66
1998	50	69,44	22	30,56	23	100,00			2	100,00			97
1999	55	59,14	38	40,86	23	100,00			8	100,00			124
2000	49	49,00	51	51,00	27	93,10	2	6,90	16	100,00			145
Suma	261		187		139		2		28				617

169 (27,40%) stanowiły zabiegi allotransplantacji. Pierwszy zabieg allotransplantacji od dawcy rodzinnego przeprowadzono w 1992 roku (wykonując do 2000 roku łącznie 141 takich procedur, tj. 22,86% wszystkich zabiegów), natomiast pierwszy zabieg z użyciem komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego został przeprowadzony w 1997 roku (łącznie do 2000 roku wykonano 28 takich procedur, tj. 4,54% wszystkich zabiegów) (tab. 1). Liczba allotransplantacji od dawcy niespokrewnionego wzrastała sukcesywnie z roku na rok, w 2003 roku przewyższając liczbę allotransplantacji od dawcy rodzinnego. Trend ten jest bardzo silny i utrzymuje się do dnia dzisiejszego (tab. 2).

Początkowo zdecydowanie dominującym źródłem macierzystych komórek krwiotwórczych był szpik kostny. Przełom nastąpił w 2000 roku, kiedy liczba autotransplantacji z wykorzystaniem komórek krwiotwórczych uzyskanych z krwi obwodowej przewyższyła liczbę zabiegów, w których wykorzystano komórki krwiotwórcze pobrane ze szpiku. Również w allotransplantacjach od dawcy rodzinnego zaczęły pojawiać się procedury wykorzystujące krew obwodową jako źródło komórek krwiotwórczych (tab. 1).

W latach 1991-2000 dominującym wskazaniem do autotransplantacji były chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze oraz szpiczak plazmocytowy stanowiące 50,89% wszystkich wskazań do tego zabiegu. Nieznacznie mniej, 48,22% wszystkich wskazań stanowiły białaczki, z ostrą białaczką limfoblastyczną na czele (118 zabiegów). W 2000 roku liczba autotransplantacji w rozpoznaniu ostrych białacek radykalnie zmniejszyła się na rzecz chłoniaków oraz szpiczaków (tab. 3).

Dominującym wskazaniem do allotransplantacji były w latach 1991-2000 białaczki (91,12% wszystkich wskazań do allotransplantacji), ze zdecydowaną przewagą w tej grupie przewlekłej białaczki szpiczkowej. Tylko niecałe 3% wskazań stanowiły łącznie szpiczaki oraz chłoniaki nieziarnicze (tab. 4).

W latach 2001-2014 przeprowadzono 2195 transplantacji, w tym 1155 autotransplantacji (52,62%), 366 allotransplantacji od dawcy rodzinnego (16,68%) i 674 (30,70%) allotransplantacje od dawcy niespokrewnionego. Liczba przeprowadzanych transplantacji ma silną tendencję wzrostową – z 5 zabiegów wykonywanych w 1991 roku do 200 w 2014 roku, co dało łączną sumę 2812 procedur (ryc. 1).

Tendencja wykorzystania w autotransplantacji komórek krwiotwórczych pobranych z krwi obwodowej od 2000 roku umocniła się i przybrała na sile, od 2011 roku każdy autoprzeszczep odbywa się z wykorzystaniem tego materiału transplantacyjnego. Podobny trend obserwuje się w allotransplantacjach od dawcy rodzinnego i niespokrewnionego, gdzie w ostatnich latach nastąpiła zdecydowana dominacja użycia w zabiegu przeszczepienia komórek krwiotwórczych pobranych z krwi obwodowej (tab. 2).

Ostre białaczki jako wskazanie do autotransplantacji w kolejnych latach kontynuowały trend spadkowy. W 2000 roku było to 11,45% wszystkich wskazań do zabiegu, natomiast w 2014 roku 5,97%. Zdecydowanie najliczniejszymi wskazaniami w latach 2001-2014 są szpiczaki oraz chłoniaki 83,12%. Uwagę zwraca wyraźny wzrost procentowego udziału we wskazaniach w 2014 roku chorób autoimmunologicznych na poziomie 19,67%, co stanowi

Tab. 2. Procedury transplantacji wykonane w ośrodku katowickim latach 2001-2014 z podziałem na lata i pochodzenie komórek krwiotwórczych

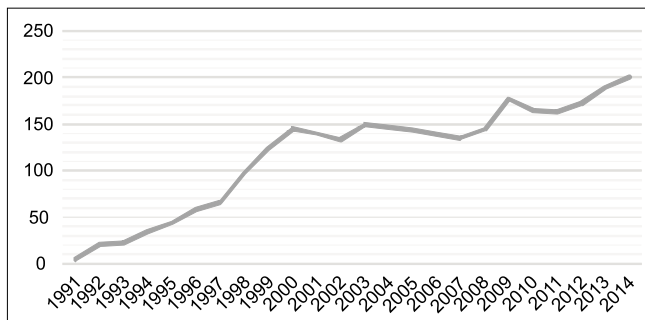
Rok	Autotransplantacje				Allotransplantacje od dawcy rodzinnego				Allotransplantacje od dawcy niespokrewnionego				Suma
	BM		PBSC		BM		PBSC		BM		PBSC		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
2001	34	39,53	52	60,47	29	87,88	4	12,12	21	100,00			140
2002	20	25,97	57	74,03	28	90,32	3	9,68	23	92,00	2	8,00	133
2003	13	16,25	67	83,75	28	90,32	3	9,68	25	65,79	13	34,21	149
2004	17	22,67	58	77,33	30	96,77	1	3,23	27	67,50	13	32,50	146
2005	8	12,50	56	87,50	27	75,00	9	25,00	24	55,81	19	44,19	143
2006	1	1,23	80	98,77	12	57,14	9	42,86	17	45,95	20	54,05	139
2007	1	1,72	57	98,28	12	54,55	10	45,45	30	54,55	25	45,45	135
2008	1	1,35	73	98,65	18	64,29	10	35,71	23	54,76	19	45,24	144
2009	2	2,22	88	97,78	14	50,00	14	50,00	27	45,76	32	54,24	177
2010	1	1,30	76	98,70	7	23,33	23	76,67	18	31,03	40	68,97	165
2011			77	100,00	1	4,00	24	96,00	11	18,03	50	81,97	163
2012			93	100,00			20	100,00	12	20,34	47	79,66	172
2013			106	100,00			18	100,00	1	1,54	64	98,46	189
2014			117	100,00			12	100,00			71	100,00	200
Suma	98		1057		206		160		259		415		2195

Tab. 3. Wskazania do zabiegów autotransplantacji wykonanych w ośrodku katowickim w latach 1991-2000, z uwzględnieniem roku 2000

Diagnozy – autotransplantacja	Lata 1991-2000	%	Rok 2000	%
Białaczki:	216	48,22	32	32,00
Ostra białaczka szpikowa	84	18,75	15	15,00
Ostra białaczka limfoblastyczna	118	26,34	17	17,00
Przewlekła białaczka szpikowa	13	2,91		
Zespoły mielodysplastyczne	1	0,22		
Zespoły mieloproliferacyjne				
Przewlekła białaczka limfocytowa				
Zespoły limfoproliferacyjne:	228	50,89	68	68,00
Szpiczak plazmocytowy	41	9,15	12	12,00
Chłoniak Hodgkina	103	22,99	32	32,00
Chłoniaki nieziarnicze	84	18,75	24	24,00
Guzy łite:	4	0,89		
Rak piersi	3	0,67		
Rak jąder	1	0,22		
Inne guzy łite				
Choroby nienowotworowe układu krwiotwórczego:				
Aplazja szpiku				
Nocna napadowa hemoglobinuria				
Choroby autoimmunologiczne				
Inne				

Tab. 4. Wskazania do zabiegów allotransplantacji wykonanych w ośrodku katowickim w latach 1991-2000, z uwzględnieniem roku 2000

Diagnozy – allotransplantacja	Lata 1991-2000	%	Rok 2000	%
Białaczki:	154	91,12	43	95,56
Ostra białaczka szpikowa	50	29,58	12	26,67
Ostra białaczka limfoblastyczna	29	17,16	8	17,78
Przewlekła białaczka szpikowa	71	42,01	19	42,22
Zespoły mielodysplastyczne	4	2,37	4	8,89
Zespoły mieloproliferacyjne				
Przewlekła białaczka limfocytowa				
Zespoły limfoproliferacyjne:	5	2,96	2	4,44
Szpiczak plazmocytowy	1	0,59	1	2,22
Chłoniak Hodgkina				
Chłoniaki nieziarnicze	4	2,37	1	2,22
Guzy łite:				
Rak piersi				
Rak jąder				
Inne guzy łite				
Choroby nienowotworowe układu krwiotwórczego:	10	5,92		
Aplazja szpiku	10	5,92		
Nocna napadowa hemoglobinuria				
Choroby autoimmunologiczne				
Inne				



Ryc. 1. Liczba transplantacji wykonanych w ośrodku katowickim w latach 1991-2014

prawie 1/5 wszystkich wskazań do autotransplantacji (tab. 5).

Tab. 5. Wskazania do zabiegów autotransplantacji wykonanych w ośrodku katowickim w latach 2001-2014, z uwzględnieniem roku 2014

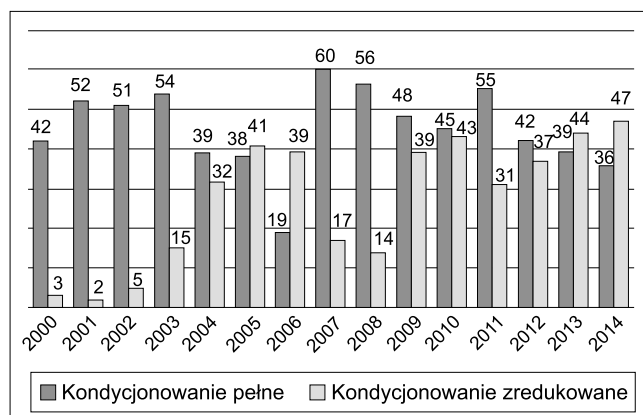
Diagnozy – autotransplantacja	Lata 2001-2014	%	Rok 2014	%
Białaczki:	132	11,45	7	5,97
Ostra białaczka szpikowa	74	6,42	1	0,85
Ostra białaczka limfoblastyczna	54	4,68	5	4,27
Przewlekła białaczka szpikowa	1	0,09		
Zespoły mielodysplastyczne				
Zespoły mieloproliferacyjne				
Przewlekła białaczka limfocytowa	3	0,26	1	0,85
Zespoły limfoproliferacyjne:	960	83,12	84	71,80
Szpiczak plazmocytowy	337	29,18	38	32,48
Chłoniak Hodgkina	268	23,20	11	9,40
Chłoniaki nieziarnicze	355	30,74	35	29,92
Guzy łite:	7	0,59	2	1,71
Rak piersi				
Rak jąder	2	0,17		
Inne guzy łite	5	0,42	2	1,71
Choroby nienowotworowe układu krwiotwórczego:	51	4,42	23	19,67
Aplazja szpiku				
Nocna napadowa hemoglobinuria				
Choroby autoimmunologiczne	51	4,42	23	19,67
Inne	5	0,42	1	0,85

Po 2000 roku dominującym wskazaniem do allotransplantacji są w dalszym ciągu białaczki (86,25% wszystkich wskazań do zabiegu), z ostrymi białaczkami szpikowymi (38,46%). Obserwuje się zdecydowany spadek przewlekłej białaczki szpikowej jako wskazania do alloprzeszczepienia, z 42,01% w latach 1991-2000 do 15,77% w latach 2001-2014 i tylko 4,82% w 2014 roku (tab. 6).

W kwestii zastosowanego w procedurze allotransplantacji leczenia kondycjonującego na przestrzeni 14 lat stosunek leczenia mieloablacyjnego do nie-mieloablacyjnego kształtował się w różny sposób, częściej jednak przed przeszczepieniem stosowano kondycjonowanie pełne (62,30% wszystkich wykonanych zabiegów allotransplantacji) (ryc. 2).

Tab. 6. Wskazania do zabiegów allotransplantacji wykonanych w ośrodku katowickim w latach 2001-2014, z uwzględnieniem roku 2014

Diagnozy – allotransplantacja	Lata 2001-2014	%	Rok 2014	%
Białaczki:	897	86,25	65	78,32
Ostra białaczka szpikowa	400	38,46	35	42,17
Ostra białaczka limfoblastyczna	218	20,97	8	9,64
Przewlekła białaczka szpikowa	164	15,77	4	4,82
Zespoły mielodysplastyczne	64	6,15	10	12,05
Zespoły mieloproliferacyjne	31	2,98	6	7,23
Przewlekła białaczka limfocytowa	20	1,92	2	2,41
Zespoły limfoproliferacyjne:	43	4,13	7	8,43
Szpiczak plazmocytowy	3	0,28	1	1,21
Chłoniak Hodgkina	18	1,73	3	3,61
Chłoniaki nieziarnicze	22	2,12	3	3,61
Guzy łite:				
Rak piersi				
Rak jąder				
Inne guzy łite				
Choroby nienowotworowe układu krwiotwórczego:	88	8,47	10	12,05
Aplazja szpiku	58	5,59	8	9,64
Nocna napadowa hemoglobinuria	30	2,88	2	2,41
Choroby autoimmunologiczne				
Inne	12	1,15	1	1,20



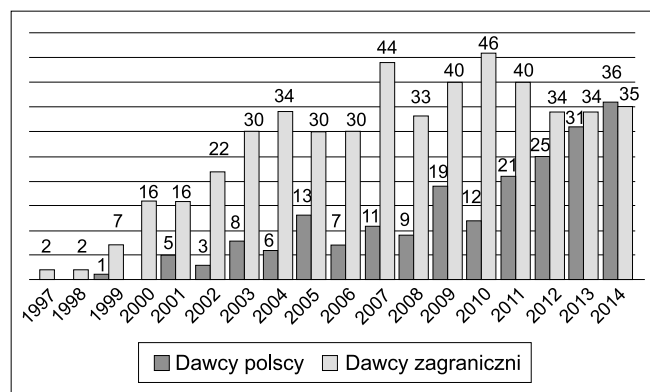
Ryc. 2. Leczenie kondycjonujące pełne i zredukowane przeprowadzone w ośrodku katowickim w latach 2000-2014

Pierwsza allotransplantacja z wykorzystaniem komórek krwiotwórczych od dawcy pochodzącego z Polski została wykonana w ośrodku katowickim w 1999 roku. Jednakże dopiero po 15 latach liczba wykorzystanych w allotransplantacjach dawców niespokrewnionych z rejestrów polskich przewyższyła liczbę dawców z rejestrów zagranicznych (ryc. 3).

DYSKUSJA

Analiza porównawcza opracowanych danych z wynikami badania Transplant Activity Survey ośrodków akredytowanych przy EBMT wykazała ciekawe korelacje oraz trendy.

W latach 1990-2000 w Europie dominującym wskazaniem do allotransplantacji, podobnie jak



Ryc. 3. Pochodzenie dawcy niespokrewnionego, od którego pobrano macierzyste komórki krwiotwórcze przeszczepione pacjentom poddanym zabiegowi allotransplantacji w ośrodku katowickim w latach 1997-2014

w ośrodku katowickim, były białaczki stanowiąc 75,90% wszystkich wskazań do tego zabiegu. W ramach tej grupy, na pierwszy miejscu znajdowała się ostra białaczka szpikowa (24,90%). W przypadku autotransplantacji szpiczaki oraz chłoniaki obejmowały łącznie 55,10% wskazań (z czego największą chłoniaki nieziarnicze 26,60%), co zbliżone jest do sytuacji w ośrodku katowickim, z tą różnicą, że największą grupę stanowiły chłoniaki Hodgkina (22,99%) (8). Istotną różnicą jest też procentowa wartość wskazań białaczek w autotransplantacjach. W ośrodku katowickim wynosiła ona w latach 1991-2000 prawie 50,00%, zmniejszając się w 2000 roku do wartości 32,00%, co i tak było wysoką liczbą w stosunku do 13,90% udziału tego wskazania w ośrodkach europejskich w tym samym roku (8).

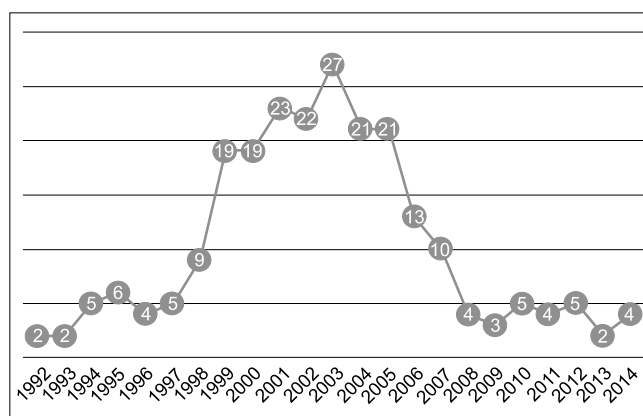
Czołowym europejskim wskazaniem do autotransplantacji w latach 1990-2000 były guzy łe – 27,00%, z czego największy udział miał rak piersi – 14,20% (8). Ilość autotransplantacji w tym rozpoznaniu zwiększała się w olbrzymim tempie od 1992 roku, osiągając po 5 latach szczyt w ilości 2570 zabiegów. W tym samym, 1997 roku, liczba autotransplantacji w tym rozpoznaniu zaczęła maleć, a opublikowane w 2000 roku badania negujące skuteczność terapii transplantacyjnej przyczyniły się do drastycznego obniżenia aktywności przeszczepowej w tej diagnozie (9). W ośrodku katowickim przeprowadzono tylko trzy zabiegi autotransplantacji u pacjentek z rozpoznaniem raka piersi, kolejno w latach 1995, 1996 i 1997.

Lata 2001-2014 umocniły trendy pojawiające się w 2000 roku. Główne wskazania do autotransplantacji w Europie stanowią szpiczaki (50,30%) oraz chłoniaki (nieziarnicze – 29,30%, ziarnicze – 9,8%) (7). Podobnie sytuacja kształtuje się w ośrodku katowickim, gdzie szpiczaki z chłoniakami stanowią 83,12% wszystkich wskazań do autotransplantacji. Zauważalny jest spadek udziału we wskazaniach do autotransplantacji białaczek: z 32,00% w 2000 roku do 5,97% w 2014 roku oraz wzrost wskazań chorób autoimmunologicznych do 19,67%.

W przypadku allotransplantacji w 2014 roku najliczniejszą grupę wskazań w Europie, jak i w ośrodku katowickim stanowiły białaczki. Pozycję dominującą utrzymała ostra białaczka szpikowa: w Europie 36,00% wszystkich wskazań, w ośrodku katowickim 42,17% (7).

Swoistym fenomenem jest przypadek przewlekłej białaczki szpikowej. Jeszcze w 2000 roku było to jedno z najczęstszych wskazań do allotransplantacji: w Europie 20,50%, w ośrodku katowickim 42,22% (8). Sytuacja zmieniła się wraz z zastosowaniem w leczeniu blokera kinazy tyrozyny BCR-ABL. Poprzez swoją przeciwbiałaczkową aktywność, umożliwia on pacjentom w fazie przewlekłej choroby wydłużenie jej trwania, przez co perspektywa transplantacji zdecydowanie się oddala lub znika całkowicie (10). Dzięki zastosowaniu terapii blokerem kinazy tyrozyny nastąpił spadek wskazań przewlekłej białaczki szpikowej w allotransplantacji: w Europie z 1396 zabiegów w 1999 roku (kiedy odnotowano największą ilość procedur w tym wskazaniu) do 169 w 2014 roku; w ośrodku katowickim w analogicznych latach: z 19 w 1999 roku do 4 w 2014 roku (ryc. 4) (7, 11). Warto odnotowania jest również czasowe przesunięcie w największej liczbie wykonanych zabiegów allotransplantacji w tym rozpoznaniu. W ośrodku katowickim dopiero w 2003 roku przeprowadzono ich najwięcej, podczas gdy w Europie miało to miejsce 4 lata wcześniej.

Wykorzystanie macierzystych komórek krwiotwórczych



Ryc. 4. Liczba zabiegów allotransplantacji przeprowadzonych w rozpoznaniu przewlekłej białaczki szpikowej w ośrodku katowickim w latach 1992-2014

czych pobranych metodą aferezy z krwi obwodowej rozpoczęto w Europie w 1991 roku. W tym czasie w niemal wszystkich zabiegach transplantacji wykorzystywano komórki krwiotwórcze pobrane ze szpiku (8). W ciągu najbliższych lat nastąpiła ekspansja nowej metody pobierania komórek krwiotwórczych zwłaszcza w autotransplantacji. Pierwszy przeszczep allogeniczny wykorzystujący jako źródło komórek krwiotwórczych krew obwodową miał miejsce w 1993 roku (12). W 2000 roku tylko 4,00% autotransplantacji w Europie wykonywano z użyciem szpiku,

a w 96,00% wykorzystywano komórki krwiotwórcze pobrane metodą aferezy. W przypadku allotransplantacji 47,00% komórek pochodziło ze szpiku, a 53,00% z krwi obwodowej (8).

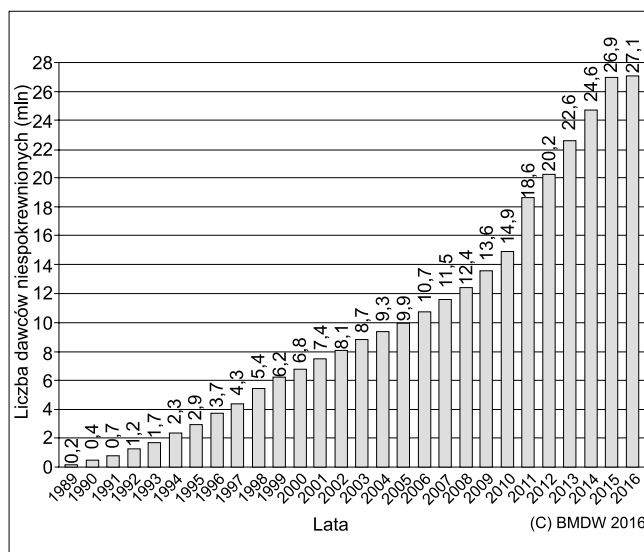
W ośrodku katowickim pierwsze użycie komórek krwiotwórczych pobranych metodą aferezy miało miejsce w 1992 roku i stanowiło 11,11% wszystkich autotransplantacji. W allotransplantacjach komórki te wykorzystano po raz pierwszy dopiero w 2000 roku. W tym roku również liczba autotransplantacji, w których wykorzystano komórki pobrane z krwi obwodowej (51,00%), przewyższyła procentowo liczbę autotransplantacji z zastosowaniem komórek krwiotwórczych pobranych ze szpiku (49,00%).

Trend przewagi wykorzystania w transplantacji komórek krwiotwórczych pobieranych metodą aferezy utrzymał się i przybrał na sile w Europie w 2014 roku: w autotransplantacjach wykonano 99,52% przeszczepień z użyciem komórek z krwi obwodowej, a tylko 0,48% z użyciem komórek ze szpiku. W allotransplantacjach: 76,56% procedur przeprowadzono z użyciem komórek z krwi obwodowej, a 23,44% ze szpiku (7). Ośrodek katowicki odnotował w tym czasie całkowitą dominację komórek krwiotwórczych zarówno w autotransplantacjach, jak i allotransplantacjach na poziomie 100,00%.

31,00% allotransplantacji przeprowadzonych w Europie w 2000 roku stanowiły procedury, w których komórki krwiotwórcze pobrano od dawcy niespokrewnionego, w 2014 roku było to już 53,25% (7, 8). W ośrodku katowickim wartość ta wyniosła 35,56% w 2000 roku i 85,54% w 2014 roku. W 2007 roku w Europie odnotowano po raz pierwszy przewagę dawców niespokrewnionych nad rodzinnymi w allotransplantacjach, trend ten utrzymuje się do dnia dzisiejszego (13). W ośrodku katowickim, przewaga dawców niespokrewnionych nad rodzinnymi miała miejsce w 2003 roku i również utrzymuje się. Ta silna dysproporcja wynika z jednej strony z faktu rozpowszechnienia się na przestrzeni lat idei dawstwa i olbrzymiego wzrostu liczby dawców niespokrewnionych w światowej bazie dawców szpiku – w chwili obecnej jest ich prawie 30 mln (ryc. 5), z drugiej strony z genetycznych uwarunkowań (pacjent ma 25% szans na zgodność w HLA z rodzeństwem) połączonych z kwestiami demograficznymi (model współczesnej rodziny wyrażający się w jej liczebności). Przy tak dużej i wzrastającej liczbie dostępnych dawców niespokrewnionych, 80-90% pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu allotransplantacji znajduje zgodnego dawcę niespokrewnionego (14).

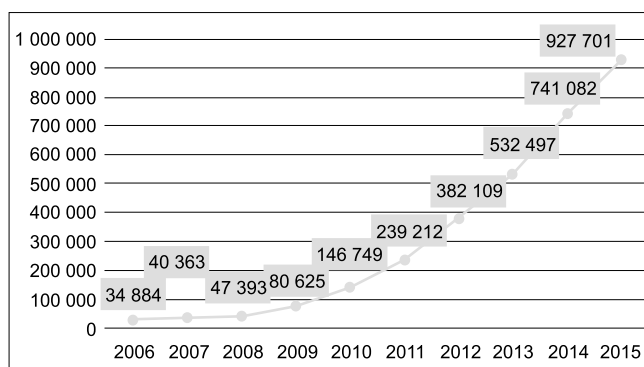
Również w Polsce zarysowuje się wyraźny trend wzrostu liczby niespokrewnionych dawców macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku na przestrzeni ostatnich lat (ryc. 6).

Liczba ośrodków transplantacyjnych powiększa się z roku na rok, co przekłada się wprost proporcjonalnie na dodatni przyrost wykonywanych procedur. W 2014 roku przeprowadzono łącznie



Ryc. 5. Liczba dawców niespokrewnionych w światowej bazie dawców szpiku w latach 1989-2016

Źródło: Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW), <https://www.bmdw.org>



Ryc. 6. Liczba dawców niespokrewnionych w Centralnym Rejestrze Niespokrewnionych Potencjalnych Dawców Szpiku i Krwi Pępowinowej w latach 2006-2015

Źródło: Biuletyn Informacyjny Poltransplant 2016; 1(24): 86

40 829 transplantacji w 656 ośrodkach akredytowanych przy EBMT. Do zwiększenia liczby procedur transplantacyjnych, a dokładnie allotransplantacji, przyczyniło się również w znacznym stopniu zastosowanie leczenia kondycjonującego o zmniejszonej intensywności, tzw. RIC. Otworzyło to drogę do terapii macierzystymi komórkami krwiotwórczymi dla pacjentów w starszej grupie wiekowej i chorych obciążonych schorzeniami dodatkowymi, dla których wysokodawkowana chemioterapia była zabiegiem zbyt ryzykownym. Aktualnie szacuje się, że w ponad 70,00% niektórych wskazań do transplantacji stosuje się leczenie o zredukowanej intensywności (15). W ośrodku katowickim częściej przed zabiegiem allotransplantacji wykorzystywano kondycjonowanie pełne (62,30% procedur). Kwestię tę należałoby jednak poddać pogłębionej analizie w rozbiciu na poszczególne rozpoznania.

W latach 1990-2000 ilość ośrodków przeszczepowych w Europie zwiększyła się ze 143 do 619,

w 2014 roku wynosiła 680 (7, 8). W Polsce przyrost ośrodków transplantacyjnych miał zdecydowanie mniej dynamiczny charakter, z 8 w 1998 roku do 18 w 2014 roku (16, 17). Różnica ta, zdaniem Gratwohl i wsp., jest spowodowana swoistym dla każdego państwa, oddziaływaniem czynników pozatransplantacyjnych, tj. ekonomicznych (dochód narodowy *per capita*, wydatki państwa na opiekę zdrowotną, system służby zdrowia), logistycznych (zagęszczenie i współpraca ośrodków transplantacyjnych oraz hematologicznych na danym obszarze), lokalnych (występowanie danej rozpoznania hematologicznego, infrastruktura szpitalna, prowadzone badania) (18).

Procedura transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku jest kwalifikowana jako wysokospecjalistyczna, wymagająca dużych nakładów finansowych. W przypadku allotransplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego dochodzą również dodatkowe koszty związane z poszukiwaniem dawcy i pozyskaniem od niego materiału transplantacyjnego, co w znacznym stopniu zwiększa wycenę całego świadczenia.

Wydatki państwa na służbę zdrowia znajdują się w bezpośredniej zależności od dochodu narodowego, zatem im jest on wyższy, ugruntowany stabilną gospodarką, tym w większym stopniu mogą być realizowane zdrowotne potrzeby pacjentów.

Według danych Światowego dochód narodowy *per capita* w Polsce wynosił w 1992 roku 2070 USD, natomiast w 2014 roku 13 690 USD. W tym samym czasie, dla porównania, dochód narodowy Niemiec wynosił 25 860 USD w 1992 roku i 47 500 USD w 2014 roku (World Bank: <http://www.world-bank.org>). Wynik ten przekłada się bezpośrednio na ilość i jakość wykonywanych zabiegów transplantacyjnych. Poczynione przez Gratwohl i wsp. obserwacje ukazują jasną korelację pomiędzy wielkością dochodu narodowego *per capita* a wykonywaną ilością zabiegów transplantacyjnych w krajach europejskich – ich liczba i dynamika wzrostu jest wprost proporcjonalna do wielkości dochodu narodowego *per capita* (9, 19). Autorzy dokonują również dalszego, ekonomicznego rozróżnienia krajów europejskich. W retrospektywnym badaniu obejmującym aktywność transplantacyjną ośrodków przeszczepowych w latach 1990-2003 stwierdzili, że w państwach Europy Wschodniej przebiegała ona wolniej niż w państwach Europy Zachodniej we wszystkich typach procedur transplantacyjnych. W przeciwieństwie do krajów Europy Zachodniej, które osiągnęły stabilność w realizacji zabiegów przeszczepowych, kraje Europy Wschodniej w dalszym ciągu rozwijają swój potencjał transplantacyjny, w zależności od wielkości dochodu narodowego (20). Sytuacja ta ma również pozytywny aspekt. Kraje Europy Wschodniej mogą wykorzystać istniejącą różnicę rozwojową czerpiąc wiedzę bezpośrednio z dorobku i doświadczenia krajów, których działalność transplantacyjna jest na zdecydowanie wyższym poziomie.

Kolejnym czynnikiem wpływającym na efektywność w przeprowadzaniu procedur transplantacyjnych jest ilość i współpraca ośrodków hematologicznych i transplantacyjnych na danym obszarze (w wymiarze regionalnym, państwowym czy międzynarodowym). Jak wspomniano wcześniej, obecnie w Polsce procedury przeszczepowe realizowane są w 18 ośrodkach, jednak nie każdy z nich wykonuje wszystkie rodzaje zabiegów. Z przeprowadzonych przez Gratwohl i wsp. badań wynika, że optymalną dostępność do procedury transplantacyjnej zagwarantuje pacjentowi jeden ośrodek przeszczepowy na 1 mln mieszkańców (21). Według danych Głównego Urzędu Statystycznego, liczba mieszkańców Polski wynosiła w 2015 roku ponad 38,5 mln obywateli. Zatem 18 ośrodków transplantacyjnych to, według kryteriów proponowanych przez Gratwohl i wsp., zdecydowanie za mało, aby zapewnić choremu optymalny dostęp do procedur transplantacyjnych (22).

Równie istotnym czynnikiem ilość ośrodków transplantacyjnych jest ich wielkość. Passweg i wsp. wyróżnili trzy kategorie ośrodków transplantacyjnych z uwagi na liczbę przeprowadzanych procedur/rok: a) ośrodki o niskim stopniu referencyjności – wykonujące poniżej 25 procedur transplantacyjnych/rok; b) ośrodki o średnim stopniu referencyjności – wykonujące od 25 do 75 procedur transplantacyjnych/rok; c) ośrodki o wysokim stopniu referencyjności – wykonujące ponad 75 procedur transplantacyjnych/rok (11). Zgodnie z powyższymi kategoriami, ośrodek katowicki zaliczyć można do kategorii ośrodków o wysokim poziomie referencyjności – średnio na rok, w latach 1991-2014, przeprowadzonych zostało 118 procedur transplantacyjnych. Analiza ośrodków europejskich wykazała, że istnieje pozytywna korelacja pomiędzy wielkością ośrodka, a ilością przeprowadzanych przez niego procedur. Przeważająca większość zabiegów transplantacyjnych jest wykonywana w ośrodkach, które wykonują ich ponad 50 rocznie (21). Duża liczba wykonywanych procedur przekłada się na zwiększenie doświadczenia ośrodka a im większe doświadczenie personelu, tym większa efektywność i mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia błędów oraz zdarzeń i reakcji niepożądanych w trakcie przeprowadzania zabiegów transplantacyjnych.

Nie tylko jednak aspekt ilościowy (liczba wykonanych procedur) przekłada się na efektywność ośrodka transplantacyjnego. Równie ważnym jest aspekt jakościowy wykonywanych procedur. Jego miernikiem jest posiadanie przez ośrodek akredytacji i systemów jakości. Z badań przeprowadzonych przez Gratwohl i wsp. wynika, że ośrodki transplantacyjne posiadające akredytację JACIE (Joint Accreditation Committee-ISCT & EBMT), będącą systemem zarządzania jakością ośrodków zajmujących się transplantacją macierzystych komórek krwiotwórczych, są zdecydowanie efektywniejsze i mają lepsze rezultaty końcowe od ośrodków tej akredytacji nieposiadających (23).

Celem niwelowania jakościowych różnic pomiędzy ośrodkami polskimi a zagranicznymi wdrażane są w Polsce długoletnie programy, takie jak Narodowy Program Rozwoju Medycyny Transplantacyjnej na lata 2011-2020, które mają na celu rozwój i poprawę infrastruktury oraz szkolenia personelu ośrodków transplantacyjnych w kraju (24).

WNIOSKI

Przedstawiona analiza dorobku transplantacyjnego ośrodka katowickiego w zestawieniu z danymi europejskimi pokazuje, jak na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci zmieniał się obraz transplantacji z użyciem macierzystych komórek krwiotwórczych. Rozwój tej metody nie przebiegał w sposób identyczny w Polsce i Europie. Na dynamikę zachodzących w ośrodku katowickim zmian olbrzymi wpływ wywiera sytuacja ekonomiczna, polityczna i społeczna, która jest właściwa dla naszego kraju i zmienia się z upływem lat. Dokonując opisu, kluczowym wydaje się ujęcie wieloaspektowe, na które w równym stopniu składają się czynniki medyczne i pozamedyczne, a także ich wzajemne oddziaływanie. Ważne jest też, aby procesy te zachodziły w sprzyjających wa-

runkach, zatem zgodnie z wytycznymi World Health Organization (WHO) kwestie transplantacji powinny podlegać szczególnej opiece i regulacji na poziomie państwowym (25).

Wyróżnione przez EBMT kategorie wskazań: a) wskazania standardowe (ang. *standard of care* – S); b) wskazania jako opcja kliniczna (ang. *clinical option* – CO); c) wskazania rozwojowe (ang. *developmental* – D); d) wskazania ogólnie nierekomendowane (ang. *generally not recommended* – GNR) dla danego rozpoznania nie są stałe i przypisane raz na zawsze (15). Stanowią one rekomendacje, które w połączeniu z posiadanymi przez ośrodki transplantacyjne zasobami intelektualnymi (doświadczenie własne, wyniki przeprowadzonych badań, oceny rezultatów i wdrażania nowych metod leczenia), czynnikami ekonomicznymi i infrastrukturalnymi w istotny sposób determinują aktualną kondycję dziedziny, jaką jest transplantacja szpiku, nie tylko na poziomie lokalnym, ale również krajowym czy międzynarodowym. Co więcej, wskazują także przyszłe kierunki, w stronę których zmierza transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych.

PIŚMIENNICTWO

- Kyrcz-Krzemień S (red.): Przeszczepienie komórek krwiotwórczych. Podstawy hematologii. Podręcznik dla studentów. Wydawnictwo Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach 2010: 118.
- Kozłowska-Skrzypczak M, Komarnicki M: Transplantacja hematopoetycznych komórek w chorobach krwi – znaczenie liczby przeszczepianych komórek. Diagnostyka Laboratoryjna 2008; 44(3): 401-412.
- Mohty M, Kröger N, Pavlu J: Indications for HSCT in adults. [In:] Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T (eds.): The EBMT Handbook 6th ed. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. European School of Haematology 2012: 316-489.
- Hansz J: Wskazania do przeszczepienia komórek hematopoetycznych alogenicznych i autologicznych w chorobach układu krwiotwórczego. [W:] Dmoszyńska A, Robak T (red.): Podstawy hematologii. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2008: 465-479.
- Gratwohl A, Carreras E: Principles of conditioning. [In:] Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T (eds.): The EBMT Handbook 6th ed. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. European School of Haematology 2012: 122-137.
- Passweg JR, Baldomero H, Gratwohl A et al.: The EBMT activity survey: 1990-2010. Bone Marrow Transplant 2012; 47: 906-923.
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P et al.: Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. Bone Marrow Transplantation 2016; 51: 786-792.
- Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B et al.: Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. Blood 2002; 100: 2374-2386.
- Gratwohl A, Schwendener A, Baldomero H et al.: Changes in the use of hematopoietic stem cell transplantation: a model for diffusion of medical technology. Haematologica 2010; 95(4): 637-643.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al.: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCRABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukaemia. The New England Journal of Medicine 2001; 344(14): 1031-1037.
- Passweg JR, Baldomero H, Bregni M et al.: Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. Bone Marrow Transplantation 2013; 48: 1161-1167.
- Gratwohl A, Baldomero H, Schmid O et al.: Change in stem cell source for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe: a report of the EBMT activity survey 2003. Bone Marrow Transplant 2005; 36: 575-590.
- Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A et al.: The EBMT activity survey 2007 with focus on allogeneic HSCT for AML and novel cellular therapies. Bone Marrow Transplantation 2009; 43: 275-291.
- Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K et al.: Results of the EBMT activity survey 2005 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. Bone Marrow Transplantation 2007; 39: 71-87.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S et al.: Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplantation 2015; 50: 1037-1056.
- Terasaki PL, Cecka JM: Przeszczepianie narządów na świecie, do końca 1998 r. Biuletyn Informacyjny Poltransplant 2000; 1(8): 14.
- Łęczycka A, Dudkiewicz M, Rejestr przeszczepień komórek krwiotwórczych szpiku i krwi obwodowej oraz krwi pępowinowej. [W:] Czerwiński J (red.): Biuletyn Informacyjny Poltransplant 2016; 1(24): 74-83.
- Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Niederwieser D: Why are there regional differences in stem cell transplantation activity? An EBMT analysis. Bone Marrow Transplantation 2008; 42: 7-10.
- Gratwohl A, Baldomero H, Gratwohl M et al.: Quantitative And Qualitative Differences In Use And Trends Of Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Global Observational Study. Haematologica 2013; 98: 1282-1290.
- Gratwohl A, Baldomero H, Labar B et al.: Evolution of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Eastern and Western Europe from 1990 to 2003. A Report from the EBMT Activity Survey. Croatian Medical Journal 2004; 45(6): 689-694.

21. Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A et al.: The EBMT activity survey 2008: impact of team size, team density and new trends. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 174-191.
22. Budzyński I, Kacperczyk E, Korczak-Żydaczewska K et al.: Powierzchnia i ludność w przekroju terytorialnym w 2015 r. GUS, Departament Metodologii, Standardów i Rejestrów 2015: 17.
23. Gratwohl A, Brand R, McGrath E et al.: Use of the quality management system "JACIE" and outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2014; 99(5): 908-915.
24. Uchwała nr 164/2010 Rady Ministrów z dnia 12 października 2010 r. w sprawie ustanowienia programu wieloletniego na lata 2011-2020 pod nazwą „Narodowy Program Rozwoju Medycyny Transplantacyjnej” (tekst jednolity); <http://www.poltransplant.org.pl>.
25. WHO guiding principles on human cell, tissue and organ transplantation; <http://www.who.int>.

otrzymano/received: 02.11.2016
zaakceptowano/accepted: 23.11.2016