

# Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djece

---

**Kale, Monika**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:921431>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2021-12-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Monika Kale**

**Alogenična transplantacija krvotvornih  
matičnih stanica u djece**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Monika Kale**

**Alogenična transplantacija krvotvornih  
matičnih stanica u djece**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2015.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za dječju hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Ljubice Rajić te je predan na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

**Mentor rada:** Prof. dr. sc. Ljubica Rajić

## **Popis i objašnjenje kratica:**

**KMS** – krvotvorne matične stanice

**TKMS** – transplantacija krvotvornih matičnih stanica

**HLA sustav** – (engl. *Human Leukocyte Antigen*) antigeni tkivne podudarnosti

**ALL** – akutna limfoblastična leukemija

**AML** – akutna mijeloična leukemija

**TSAA** – teška stečena aplastična anemija

**CGD** – (engl. *Chronic Granulomatous Disease*) kronična granulomatozna bolest

**RAEB** – refraktorna anemija sa "ring" sideroplastima

**X-HIGM** – (engl. *X-linked Hiper IgM Syndrome*) spolno vezani hiper IgM sindrom

**CID** – (engl. *Combined Immunodeficiency*) kombinirana imunodeficijencija

**X-SCID** – (engl. *X-linked Severe Combined Immunodeficiency*) spolno vezana teška imunodeficijencija

**GvHD** – (engl. *Graft Versus Host Disease*) reakcija presatka protiv primatelja

**GvL** – (engl. *Graft Versus Leukemia effect*) učinak presatka protiv leukemije

**EBMT** – (engl. *European Group for Blood and Marrow Transplantation*) Europska udruga za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica

**G-CSF** – (engl. *Granulocyte Colony – Stimulating Factor*) čimbenik rasta granulocitnih kolonija

**KBC** – klinički bolnički centar

**ASBMT** – (engl. *American Society for Blood and Marrow Transplantation*) Američka udruga za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica

**NMDP** – (engl. *National Marrow Donor Program*) Američki nacionalni program darivatelja

# SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD .....	1
3.1. Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica .....	2
3.2. Indikacije za liječenje alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica .....	3
3.2.1. Primarne imunodeficijencije .....	3
3.2.2. Genetski uvjetovane bolesti .....	3
3.2.3. Hematološke nemaligne bolesti .....	3
3.2.4. Hematološke maligne bolesti .....	4
3.2.4.1. Akutna limfoblastična leukemija .....	4
3.2.4.2. Akutna mijeloična leukemija .....	6
4. IZBOR DARIVATELJA.....	7
5. IZVORI KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA.....	9
6. POSTUPAK LIJEČENJA ALOGENIČNOM TRANSPLANTACIJOM KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA .....	10
6.1. Predtransplantacijsko razdoblje.....	10
6.2. Transplantacija .....	10
6.3. Posttransplantacijsko razdoblje .....	11
7. KOMPLIKACIJE LIJEČENJA ALOGENIČNOM TRANSPLANTACIJOM KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA .....	12
7.1. Infekcije.....	12
7.2. GvHD .....	13
7.3. Rane i kasne toksične komplikacije .....	14
8. CILJ RADA.....	15
9. ISPITANICI I METODE .....	15
10. REZULTATI.....	15
11. RASPRAVA.....	25

12. ZAKLJUČAK .....	27
13. ZAHVALE .....	28
14. LITERATURA.....	29
15. ŽIVOTOPIS .....	30

# 1. SAŽETAK

## **Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djece**

Monika Kale

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica koristi se kao rutinska procedura liječenja mnogih hematoloških i imunoloških bolesti te solidnih tumora u djece. Krvotvorne matične stanice su nezrele stanice, koje imaju mogućnost proliferacije i diferencijacije u sve vrste krvotvornih stanica. Izvori krvotvornih matičnih stanica su: koštana srž, periferna krv i umbilikalna krv. Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica (alogenična TKMS) je postupak u kojem pacijent prima krvotvorne matične stanice darivatelja. Primatelja je potrebno prethodno kondicionirati odnosno podvrgnuti kemoterapiji i/ili radioterapiji, kako bi se odstranile manje vrijedne hematopoetske stanice domaćina (tumorske ili genetski promijenjene), stvorio prostor za zdrave stanice iz presatka te onemogućio imunološki sustav domaćina u odbacivanju presatka.

Darivatelj mora biti podudaran u sustavu antigena tkivne podudarnosti (HLA sustav). Pacijent može imati srodnog podudarnog darivatelja (brata ili sestru) ili nesrodnog podudarnog darivatelja u HLA sustavu. Nesrodni darivatelji nalaze se u dobrovoljnim registrima darivatelja krvotvornih matičnih stanica. Liječenje alogeničnom TKMS dijeli se u tri razdoblja: predtransplantacijsko razdoblje, transplantacija i posttransplantacijsko razdoblje. Komplikacije liječenja alogeničnom TKMS su u prvom redu infekcije, GvHD te rane i kasne toksične komplikacije kao posljedice provedenog kondicioniranja u predtransplantacijskom i imunosupresivne terapije u posttransplantacijskom razdoblju.

Cilj ovog rada je analizirati rezultate alogenične transplantacije KMS u djece liječene u Zavodu za dječju hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb.

Retrospektivno su analizirani podaci 49 djece liječene alogeničnom TKMS u razdoblju od siječnja 2009. godine do prosinca 2014. godine. u Zavodu za dječju hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

**KLJUČNE RIJEČI:** alogenična TKMS, djeca, kondicioniranje



## **2. SUMMARY**

### **Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children**

Monika Kale

Hematopoietic stem cell transplantation is used as a common medical procedure for the treatment of numerous hematological, immunological illnesses and solid tumors in children. Hematopoietic stem cells are immature cells with the ability to proliferate and differentiate into all types of blood cells. The source of hematopoietic stem cells is the bone marrow, peripheral blood and the umbilical cord. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo – HSCT) is a procedure in which the patient receives hematopoietic stem cells from a donor. Before the allo-HSCT patients must go through a conditioning treatment (chemotherapy and/or radiotherapy) to remove less valuable host hematopoietic cells (tumor or genetically changed cells), to create space for healthy cells from the transplant and to prevent the host's immune system from rejecting the transplant. The donor must be compatible in the histocompatibility antigens (HLA) system. The patient may have a sibling with a matching HLA system (related donor) or an unrelated donor with an identical HLA system. Unrelated donors can be found in the registry of voluntary hematopoietic stem cell donors. Treatment with allo-HSCT is divided into three phases: pretransplantation phase, transplantation and posttransplantation phase. Possible complications from allo-HSCT treatment are primarily infections, GvHD and early and late toxic complications due to the conditioning treatment in the pretransplantation and immunosuppressive treatment in the posttransplantation period.

The aim of this study was to analyze the results of treatment with allogeneic HSCT at the Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, School of Medicine and University Hospital Center Zagreb.

The data were retrospectively analyzed on the sample of 49 children which were treated with allogeneic HSCT in the period between January 2009 and December 2014 at the Division of the Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, School of Medicine and University Hospital Center Zagreb.

**KEYWORDS:** allogeneic HSCT, children, conditioning

### 3. UVOD

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica prihvaćena je kao rutinska i djelotvorna terapijska metoda liječenja brojnih malignih i nemalignih, odnosno hematoloških i onkoloških bolesti te imunodeficijencija u djece. Krajem šezdesetih godina 20. stoljeća transplantacija krvotvornih matičnih stanica (dalje u tekstu TKMS) bila je tek eksperimentalan postupak, takozvana posljednja šansa. Sedamdesetih godina 20. stoljeća, kad je spoznata uloga glavnih antigena tkivne podudarnosti - HLA sustav (engl. *Hystocompatibility Leukocic Antigen*) započela je moderna era transplantacije krvotvornih matičnih stanica.

Krvotvorne matične stanice su nezrele pluripotentne stanice, koje imaju mogućnost diferencijacije u sve vrste krvnih stanica i izrazitu proliferacijsku sposobnost. Sam postupak transplantacije uključuje uzimanje zdravih matičnih stanica iz koštane srži, periferne krvi ili iz umbilikalne krvi te njihovu reinfuziju bolesniku kojeg je potrebno prethodno kondicionirati. To se postiže primjenom kemoterapije (citostatika i imunosupresiva – ciklosporin i metotreksat) i/ili radioterapijom. Termin *kondicioniranje* podrazumijeva dovođenje bolesnika u stanje imunološke nedostatnosti, koje je privremeno te se postupno obnavlja imunokompetentnim stanicama iz transplantata. Glavni ciljevi kondicioniranja bolesnika su:

1. odstraniti manje vrijedne hematopoetske stanice domaćina (tumorske ili genetski promijenjene)

2. stvoriti prostor za zdrave stanice iz presatka

3. onemogućiti imunološki sustav domaćina u odbacivanju presatka.

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica uglavnom je indicirana u bolesnika kod kojih bi nastavak liječenja primjenom standardne kemoterapije i/ili imunosupresivne terapije doveo do znatno kraćeg preživljenja bez znakova bolesti.

Razlikujemo dvije glavne vrste TKMS: autolognu i alogeničnu.

Liječenje autolognom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (darivatelj je sam bolesnik) temelji se na mobilizaciji krvotvornih matičnih stanica iz periferne krvi bolesnika, njihovom zamrzavanju te reinfuziji nakon provedene kemoterapije visokih doza u bolesnika uz primjenu hematopoetskih čimbenika rasta.

Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica provodi se reinfuzijom zdravih hematopoetskih stanica srodnog ili nesrodnog darivatelja bolesniku. Srodni darivatelji su najčešće brat ili sestra, dok se nesrodni darivatelji nalaze u registrima dobrovoljnih darivatelja krvotvornih matičnih stanica (dalje u tekstu KMS), bilo da je riječ o nacionalnom, europskom ili američkom registru. Jedan od važnih čimbenika alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica je pronalazak darivatelja koji je HLA-podudaran sa primateljem.

### **3.1. Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica**

Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica od HLA-podudarnog darivatelja jest isključivo postremisijski postupak liječenja u nekih bolesnika s malignim tumorima hematopoetskog sustava, koji na taj način pruža bolesnicima najbolje izgleda za ozdravljenje i preživljenje. Djelotvoran učinak alogenične TKMS ostvaruje se s pomoću imunokompetentnih stanica iz presatka, koje prepoznaju antigene malignog tumora u sklopu HLA sustava domaćina, tj. primatelja. Riječ je o učinku presatka protiv leukemije (engl. GvL = *Graft versus Leukemia Effect*). Taj je učinak značajno ugrožen reakcijom presatka protiv primatelja (GvHD); koji je uostalom glavni uzrok smrti bolesnika, dok njegov kronični oblik znatno umanjuje kvalitetu života. Život bolesnika je u toku posttransplantacijskog razdoblja ugrožen i brojnim infekcijama, kao posljedica provedenog kondicioniranja (kemoterapije) u predtransplantacijskom razdoblju te imunosupresivne terapije u posttransplantacijskom razdoblju.

Zahvaljujući mogućnosti transplantacije od HLA-podudarnog nesrodnog darivatelja, veći broj bolesnika može biti liječen. Naime, svega jedna trećina, tj. 25-30 % bolesnika koji imaju indikaciju za liječenje sa alogeničnom TKMS, ima srodnog podudarnog darivatelja u obitelji. Prema izvješću Europske skupine za transplantaciju koštane srži (eng. European Bone Marrow Transplantation, EBMT) iz 2009. godine, 51 % bolesnika liječenih alogeničnom TKMS primilo je transplantat od HLA podudarnog nesrodnog darivatelja (Serventi-Seiwerth, 2011.).

## **3.2. Indikacije za liječenje alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica**

### **3.2.1. Primarne imunodeficijencije**

Alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica uspješno se liječi T-stanična imunodeficijencija, Chediak-Higashijev sindrom, Wiskott-Aldrichev sindrom te teška složena imunodeficijencija (SCID). Primjerice, djeca sa SCID-om liječe se alogeničnom TKMS od srodnih HLA-podudarnih darivatelja, a kondicioniranje prije transplantacije nije potrebno. Preživljenje bez znakova bolesti iznosi 90%. Ako bolesnik nema HLA-podudarnog srodnika, tada i roditelj smije biti darivatelj uz prethodnu pripremu transplantata, tj. odstranjenje T – limfocita iz transplantata radi smanjenja rizika od GvHD. Sam uspjeh transplantacije ovisi i o ranom prepoznavanju bolesti, ali i o infekcijama u trenutku transplantacije (Rajić 2013.).

### **3.2.2. Genetski uvjetovane bolesti**

Alogenična transplantacija KMS primjenjuje se u liječenju bolesnika s Gaucherovom bolesti, osteopetrozom, mukopolisaharidozom, adrenoleukodistrofijom te u djece s Fanconijevim sindromom. Uvijek je prvi izbor srodni HLA-podudarni darivatelj, no u koliko ga nema traži se HLA-podudarni nesrodni darivatelj. (Rajić 2013.).

### **3.2.3. Hematološke nemaligne bolesti**

Hematološke bolesti kod kojih je indicirana alogenična TKMS su: teška stečena aplastična anemija (TSAA),  $\beta$ -talasemija i anemija srpastih stanica. TSAA se liječi postupkom alogenične TKMS od strane HLA-podudarnog srodnika. Ako djeca nemaju HLA-podudarnog srodnika, liječe se imunosupresivnom terapijom, dok tek u slučaju neuspjelog liječenja postoji indikacija za alogeničnu TKMS od HLA-podudarnog nesrodnog darivatelja. Jednogodišnje preživljenje djece oboljele od teške stečene aplastične anemije koja su imala alogeničnu TKMS od HLA-podudarnog srodnika iznosi 75% (Rajić 2013.).

## 3.2.4. Hematološke maligne bolesti

### 3.2.4.1. Akutna limfoblastična leukemija

Akutna limfoblastična leukemija (ALL) predstavlja najučestaliji oblik akutne leukemije u djece. Javlja se u 75 % slučajeva svih akutnih leukemija, odnosno u 25 – 30 % slučajeva svih malignoma u dječjoj dobi. Vrh incidencije je između 2. i 5. godine života. Klinički se prezentira općim sistemskim simptomima i znakovima (bljedilo, umor i vrućica), hematološkim znakovima koji su posljedica infiltracije koštane srži malignim klonom (anemija, neutropenija, trombocitopenija, pancitopenija) te limfadenopatijom, splenomegalijom i hepatomegalijom koje su posljedica infiltracije limfatičnog sustava. U manje od 5 % slučajeva se prilikom postavljanja dijagnoze otkrije i zahvaćenost središnjeg živčanog sustava, odnosno ekstramedularna invazija (Lanzkowsky 2011.).

Dijagnoza se postavlja na temelju (Lanzkowsky 2011.):

- krvne slike (prisutnost blasta u razmazu periferne krvi, trombocitopenija, snižen, normalan ili povećan broj leukocita u perifernoj krvi, povišen ili snižen hemoglobin)
- punkcije koštane srži (postojanje 80 – 100 % blasta) i citomorfološke, citokemijske, imunofenotipske, citogenetske i molekularno – genetske analize punktata
- lumbalne punkcije (prisutnost blasta i  $> 5$  leukocita/mm<sup>3</sup>).

U supklasifikaciji akutnih leukemija koriste se citokemijske pretrage dokazivanja prisutnosti pojedinih enzima i metabolita. Pretrage dijelimo na neenzimatske (PAS i Sudan black) i enzimatske (alkalna fosfataza, peroksidaza, esteraza, kisela fosfataza). ALL su uglavnom PAS pozitivne, a pozitivna kisela fosfataza se susreće kod T-ALL.

Prema imunofenotipskoj klasifikaciji ALL dijelimo na B-ALL (80 %) i T-ALL (15 – 20 %).

B-ALL se dijeli na pro-B, pre-B, common i B-ALL, dok se T-ALL dijeli na nezreli T, zreli T i kortikalni T-ALL.

Prisutne citogenetske promjene kod ALL su od velikog prognostičkog značenja.

Prognostički čimbenici ovise o (Lanzkowsky 2011.):

- dobi (djeca mlađa od godine dana i ona starija od 10 godina imaju lošiju prognozu)
- broju leukocita u perifernoj krvi (djeca s visokim brojem leukocita imaju lošiju prognozu)
- imunofenotipu ( pre-B ALL ima najbolju prognozu, dok zreli T-ALL ima najlošiju prognozu)
- DNA indeksu (  $>1.16$  kod prisutne hiperdiploidije  $> 50$  kromosoma ima bolju prognozu)
- citogenetskom nalazu (trisomije kromosoma 4, 10 i 17 su povezane s povoljnom prognozom te translokacija 12;21 koja je najučestalija i nositelj je povoljne prognoze, dok su hipodiploidija i pozitivan Philadelphia kromosom povezani s lošom prognozom)
- zahvaćenosti središnjeg živčanog sustava
- odgovoru na indukcijsku terapiju (nepostizanje remisije na kraju indukcijske terapije je povezano sa lošom prognozom)
- minimalnoj rezidualnoj bolesti (postojanje minimalne rezidualne bolesti nakon završene konsolidacijske terapije je povezano sa najlošijom prognozom)

Kompletna analiza punktata koštane srži i lumbalne punkcije omogućuje svrstavanje oboljelih u skupine visokog, standardnog i srednjeg rizika.

Većina djece nalazi se u standardnoj rizičnoj skupini. To su djeca u dobi od 1. do 9. godine, s brojem leukocita u perifernoj krvi  $< 50,000/\mu\text{L}$ , bez zahvaćenosti središnjeg živčanog sustava, pre-B imunofenotipom i bez visoko rizičnih kromosomskih abnormalnosti. Četverogodišnje preživljenje za njih iznosi preko 80 % (Wayne 2010.).

Djeca koja se nalaze u skupini visokog rizika su ona s pozitivnim Philadelphia kromosomom Ph<sup>+</sup> (translokacija između kromosoma 9 i 22), t(4;11), s ALL-om u dojenačkoj dobi, slabim odgovorom na uvodnu steroidnu terapiju tj. nepostizanjem remisije 33. dana od početka uvodne (indukcijske) terapije, hipodiploidijom ( $< 44$  kromosoma), lošim odgovorom na prednisolon 8. dana liječenja uz nalaz velike tumorske mase ( $L > 100 \times 10^9/\text{L}$ ) te nalazom

punktata koštane srži s  $> 25\%$  blasta 15. dana indukcijske terapije. Njihovo četverogodišnje preživljenje iznosi 65 % (Rajić 2013.).

Zahvaljujući suvremenim protokolima liječenja oko 80 % djece se izliječi.

Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djece oboljele od akutne limfoblastične leukemije indicirana je u pravilu tek kod relapsa osnovne bolesti, odnosno u drugoj remisiji. U koliko je relaps rani (manje od 18 mjeseci od završetka terapije) tada će se učiniti TKMS od srodnog ili nesrodnog HLA-podudarnog darivatelja. Preživljenje nakon alogenične TKMS bilo srodne ili nesrodne u drugoj remisiji iznosi 40 – 60 %. Djeca koja se nalaze u skupini visokog rizika za relaps bolesti trebaju biti podvrgnuta alogeničnoj transplantaciji KMS u prvoj remisiji bolesti, ako imaju srodnog HLA-podudarnog darivatelja. Iznimka su bolesnici iz skupine visokog rizika sa ALL koji imaju translokaciju 4;11 i Ph poz t(9;22). Tada se alogenična transplantacija indicirana, i to srodna ili nesrodna HLA-podudarna (Rajić 2013.).

### **3.2.4.2. Akutna mijeloična leukemija**

Akutna mijeloična leukemija (AML) javlja se u 20 % slučajeva svih akutnih leukemija u djece. Za razliku od akutne limfoblastične leukemije, AML se nešto češće pojavljuje i u neonatalnoj dobi ali i tijekom adolescencije. Akutna mijeloična leukemija češća je u djece s Downovim sindromom, Fanconijevom anemijom, Kostmannovim sindromom, Diamond-Blackfanovom anemijom i Bloomovim sindromom. Sekundarna AML može nastati kod sindroma mijelodisplazije i mijeloproliferacije.

Klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) definira akutnu mijeloičnu leukemiju s prisutnošću od minimalno 20 % blasta (Lanzkowsky 2011.).

Na osnovi citomorfološkog i citogenetskog nalaza akutne mijeloične leukemije te odgovora na indukcijsku terapiju, bolesnici se svrstavaju u skupine standardnog, odnosno visokog rizika.

U većini slučajeva protokol za liječenje akutne mijeloične leukemije sastoji se od dvije indukcije, konsolidacije, intenzifikacije, profilaktičnog zračenja središnjeg živčanog sustava i

terapije održavanja. Na taj način se postiže prva remisija u 75 – 90 % djece (Lanzkowsky 2011.).

No, petogodišnje preživljenje u djece s akutnom mijeloičnom leukemijom bez znakova bolesti, liječene standardnim protokolom, iznosi oko 50 %. S druge strane, djeca s promijelocitnim AML-om imaju bolju prognozu kao i djeca sa sindromom Down, koja razvijaju AML u toku života te zahtjevaju manje agresivnu terapiju (Wayne 2010.).

Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica indicirana je kod bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom visokog rizika u prvoj kompletnoj remisiji, no samo ako imaju srodnog HLA-podudarnog darivatelja. Bolesnici koji nemaju HLA-podudarnog darivatelja nastavljaju s intenzivnom citostatskom terapijom uz profilaktičko zračenje SŽS-a te terapijom održavanja postignute remisije još godinu dana (tiogvanin uz mjesečne reindukcije s citozin-arabinozidom). U skupinu visokog rizika za povrat bolesti svrstavaju se bolesnici s AML-om koji nakon 2. indukcijskog protokola imaju prisutne blaste u koštanoj srži, odnosno, aplaziju u trajanju dulje od 4 tjedna. Sva djeca s relapsom akutne mijeloične leukemije, nakon ponovnog uvođenja u remisiju, liječe se alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica od srodnog ili nesrodnog HLA-podudarnog darivatelja (Rajić 2013.).

#### **4. IZBOR DARIVATELJA**

Glavni čimbenik koji je potreban za provođenje alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica je podudarnost darivatelja i domaćina u HLA sustavu (sustav tkivne podudarnosti). Ukoliko nije moguće pronaći srodnog ili nesrodnog HLA-podudarnog darivatelja, postoji mogućnost transplantacije od strane obiteljskog darivatelja (oca ili majke) što se naziva haploidentična transplantacija. Druga je mogućnost da se za presadak uzima HLA-podudarna ili djelomično podudarna nesrodna umbilikalna krv (podudarnost 5/6 zajedničkih lokusa), (Rajić, 2013.).

Nepodudarnost darivatelja i domaćina koji su HLA-podudarni, u krvnoj grupi AB0 sustava nije kontraindikacija, ali ako postoji više potencijalnih darivatelja, treba dati prednost onima sa podudarnim krvnim grupama. Nepodudarnost se kod alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica javlja u 25 – 30 % slučajeva. *Major* nepodudarnosti krvnih



grupa AB0 sustava nastaje kada domaćinova plazma sadržava izohemaglutinine koji su izravno usmjereni protiv darivateljevih antigena na eritrocitima (npr. domaćin je krvna grupa 0, a darivatelj A), tada je potrebno iz presatka ukloniti eritrocite i plazmu. *Minor* nepodudarnost nastaje kada darivateljeva plazma sadržava izohemaglutinine izravno usmjerene protiv domaćinovih antigena na eritrocitima (npr. domaćin je krvna grupa A, a darivatelj 0). Stoga je potrebno prije infuzije KMS-a odrediti titrove anti-A ili anti-B izohemaglutinina (Lanzkowsky 2011.).

Ishod liječenja uvelike ovisi o podudarnosti u HLA sustavu. HLA nepodudarnost smanjuje preživljenje te povećava rizik i intenzitet GvHD-a, a u konačnici i odbacivanje presatka.

HLA podudarnost određuje se metodom HLA tipizacije visoke rezolucije na razini alela. Kriteriji EBMT-a i američkog NMDP-a (engl. *National Marrow Donor Program*) određuju tipizaciju HLA – A, - B, - C i - DR B1 lokusa na razini alela (8/8 podudarnost) tj. HLA – A,- B, - C, - DR B1, DQ B lokusa na razini alela (10/10 podudarnost) između darivatelja i primatelja.

Kod transplantacije KMS-a iz umbilikalne krvi zahtijeva se tipizacija 6 HLA lokusa ( HLA – A, – B, - DR B1).

Prilikom primjene nesrodne alogenične TKMS, idealan je onaj darivatelj koji je podudaran u 10/10 testiranih HLA lokusa. Ako je riječ o primatelju s bolesti visokog rizika, dobar odgovor na terapiju se može postići i presatkom u kojem se darivatelj i primatelj razlikuju u jednom ili dva lokusa HLA sustava (8/10, 9/10 podudarnost) jer tada rizik bolesti nadvlada rizik učinka HLA nepodudarnog presatka na preživljenje (Seventi-Seiwerth 2011.).

Uz podudarnost u HLA sustavu, postoje i drugi čimbenici na koje treba obratiti pozornost prilikom odabira darivatelja. To su spol darivatelja (veća učestalost razvitka GvHD-a kad je ženska osoba darivatelj muškoj osobi; ženski darivatelj – broj trudnoća zbog alosenzibilizacije), dob darivatelja (veći udio krvotvornih matičnih stanica je od mlađih darivatelja) te CMV status darivatelja (Seventi-Seiwerth, 2011.). Ako postoji više mogućih nesrodnih darivatelja, pravilo je da se prednost daje osobi muškog spola, mlađoj osobi i osobi koja je podudarna u AB0 sustavu.

Darivatelj prolazi sistematski pregled koji uključuje klinički pregled, kompletnu krvnu sliku, biokemiju, protutijela na CMV (Citomegalovirus), EBV (Epstein-Barr Virus), titrove

protutijela na herpes, HTLV I i II (Humani T-Limfotropni Virus), HIV, skrining za hepatitis i VDRL test za sifilis (Lanzkowsky 2011.).

Bez obzira na izvor krvotvornih matičnih stanica, primarna je sigurnost i zdravlje darivatelja. Darivatelj potpisuje informirani pristanak, uz objašnjenje postupka i potencijalnog rizika na zdravlje (Rajić 2013.).

## **5. IZVORI KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA**

Izvori krvotvornih matičnih stanica su koštana srž, periferna krv i umbilikalna krv. Odabir izvora KMS-a prepušten je samom darivatelju, indikacijama za transplantaciju te stavu centra za transplantaciju KMS-a (mogućnosti korištenja operacijskih dvorana, udio educiranog osoblja za izvođenje zahvata). Presadak koštane srži od srodnog HLA-podudarnog darivatelja je najbolja mogućnost, ukoliko postoji. Hematopoetsko tkivo uzima se iz područja prednje i/ili stražnje ilijačne krste u općoj anesteziji. U pravilu se višestrukim aspiracijama uzima oko 2 ml koštane srži iz svake strane. Volumen koji se uzima, ne smije prelaziti 10 – 20 ml/kg tjelesne težine primatelja.

Periferne krvotvorne matične stanice se danas sve više koriste i u alogeničnim TKMS-om. Kod darivatelja je potrebno izvršiti mobilizaciju perifernih KMS-a. Mobilizacija se vrši putem faktora rasta granulocita (G – CSF), kemoterapeutika ili njihovom kombinacijom.

Primjena umbilikalne krvi kao presatka je također u porastu. Glavne prednosti korištenja umbilikalne krvi su relativno laka dostupnost, smanjen rizik za prijenos infekcija, nepostojanje rizika za dijete i majku te mogućnost zamrzavanja uzorka nakon provedene HLA tipizacije. Kod presatka krvotvornih matičnih stanica iz umbilikalne krvi dopušta se određeni stupanj nepodudaranja u lokusima HLA sustava jer se pokazalo da uspješnost transplantacije ponajviše ovisi o broju stanica u presatku (Lanzkowsky 2011., Rajić 2013.).

## **6. POSTUPAK LIJEČENJA ALOGENIČNOM TRANSPLANTACIJOM KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA**

Postupak liječenja alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica obuhvaća tri razdoblja: predtransplantacijsko razdoblje, transplantaciju te posttransplantacijsko razdoblje.

### **6.1. Predtransplantacijsko razdoblje**

Predtransplantacijsko razdoblje obuhvaća postavljanje indikacije za alogeničnu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, odabir darivatelja te pripremu (kondicioniranje) bolesnika.

Priprema bolesnika tj. kondicioniranje postupak je supresije bolesnikova imunološkog sustava primjenom kemoterapije i/ili radioterapije, sa svrhom eradikcije tumorskih ili genetski promijenjenih stanica, stvaranja prostora za krvotvorne matične stanice iz presatka i omogućavanje prihvatanja presatka (Lanzkowsky 2011.). Kod bolesnika s leukemijom provodi se mijeloablativno kondicioniranje, koje je nekad uključivalo i ozračivanje cijelog tijela ( $>5\text{Gy}$ ) u kombinaciji s citostaticima, najčešće ciklofosfamidom. No, danas se češće (kod djece) kondicioniranje provodi kombinacijom busulfana i ciklofosfamida bez zračenja, s ili bez primjene antitimocitnog globulina. Na taj se način uništavaju krvotvorne stanice u koštanoj srži. Uz standardno mijeloablativno kondicioniranje provodi se i profilaksa GvHD-a, u obliku metotreksata i ciklosporina (Labar 2008., Serventi-Seiwerth 2011.).

### **6.2. Transplantacija**

Nakon obavljene pripreme slijedi transplantacija. Ukoliko je izvor krvotvornih matičnih stanica koštana srž, presadak se uzima uzastopnim punkcijama prednje i stražnje ilijačne kriste ili prsne kosti. Cijeli postupak se provodi u operacijskoj dvorani u općoj anesteziji. Volumen koji se uzima od darivatelja iznosi do 10 – 20 ml/kg tjelesne težine primatelja. Sam presadak bi trebao sadržavati više od  $2 \times 10^8$  stanica s jezgrom/kg tjelesne težine primatelja.

Presadak iz periferne krvi zahtijeva prethodnu obradu darivatelja. Primjenjuju se čimbenici rasta u darivatelja kako bi se stimulirao prelazak krvotvornih matičnih stanica iz koštane srži u perifernu krv. Potom se postupkom leukocitafereze izdvajaju stanice sa jezgrom. Takav presadak treba zadovoljiti određene kriterije da bi se smatrao kvalitetnim. U presatku treba biti najmanje  $5 \times 10^8$ /kg stanica s jezgrom,  $2 \times 10^6$ /kg stanica koje na svojoj površini ispoljavaju nezreli biljeg CD34+ (što upućuje na prisutnost KMS-a) te  $10-20 \times 10^6$ /kg klonogenih stanica koje u *in vivo* uvjetima stvaraju granulocitno – makrofagne kolonije (Lanzkowsky 2011., Labar 2008.).

### **6.3. Posttransplantacijsko razdoblje**

Posttransplantacijsko razdoblje obuhvaća razdoblje pancitopenije te razdoblje ranog i kasnog oporavka.

Neposredno nakon izvršene transplantacije primateljeva koštana srž je u razdoblju pancitopenije odnosno, izvan funkcije. Tek u drugom tjednu od provedene alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica dolazi do početnog oporavka koštane srži, što se naziva razdobljem ranog oporavka. U trećem tjednu dolazi do porasta granulocita u perifernoj krvi. U većine bolesnika funkcija krvotvornog sustava se oporavi unutar 8 tjedana, odnosno, 2 mjeseca.

Razdoblje kasnog oporavka započinje od 3. mjeseca nadalje. Obilježena je imunskim oporavkom koji je znatno sporiji od oporavka krvotvornog sustava. Broj B-limfocita i imunoglobulina postiže oporavak tek nakon 6 mjeseci, dok oporavak T-limfocita traje i do godine dana. Ako se pojavi GvHD, oporavak imunskog sustava se usporava (Labar, 2008.).

## 7. KOMPLIKACIJE LIJEČENJA ALOGENIČNOM TRANSPLANTACIJOM KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

U komplikacije liječenja alogeničnom TKMS ubrajamo infekcije, GvHD te rane i kasne toksične komplikacije koje su posljedica primijenjene kemoterapije i/ili radioterapije.

### 7.1. Infekcije

Nakon transplantacije, u razdoblju pancitopenije i ranog oporavka, pojavljuju se infekcije uzrokovane bakterijama i gljivicama. Najčešći uzročnici infekcija su *Staphylococcus epidermidis*, gljivične infekcije respiratornog sustava, kandidijaza, gram negativne bakterijemije (*Pseudomonas sp.*, *E.colli*, *Proteus sp.*), (Labar 2008.).

U razdoblju kasnog oporavka, tijekom 2. i 3. mjeseca, najozbiljnija je komplikacija pojava intersticijske pneumonije, čiji su uzročnici CMV i *Pneumocystis jirovecii*. CMV infekcija se najčešće pojavljuje 20 – 100 dana nakon transplantacije, najviše kod onih pacijenata koji su već otprije seropozitivni na CMV ili su seronegativni ali su primili seropozitivni presadak. Klinički manifestacije su varijabilne, od asimptomatskog stanja preko vrućice, atralgije, hepatitisa, sekundarne hipoplazije koštane srži, trombocitopenije, leukopenije, retinitisa, ezofagitisa i intersticijske pneumonije (Lanzkowsky 2011.). Pneumonija se klinički prezentira kao nejasno febrilno stanje uz postupan razvitak dispneje. Pojava respiratorne insuficijencije je nagla, sam tijekom bolesti je fulminantan i može završiti smrtnim ishodom koji se pojavljuje u 60 % slučajeva. Radiološki se očituje pojavom obostranih intersticijskih infiltrata. Ako je uzročnik CMV, u terapiji se primjenjuje ganciklovir i visoko specifičan CMV antiserum, dok u infekcijama uzrokovanim gljivicom *Pneumocystis jirovecii* postoji djelotvorna kemoprofilaksa sa trimetoprim-sulfametoksazolom, koja je smanjila pojavnost infekcije na manje od 2 % (Lanzkowsky 2011., Labar 2008.).

Također, u razdoblju kasnog oporavka, poslije 120. dana od transplantacije česte su infekcije inkapsuliranim bakterijama (*Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* i *Neisseria meningitidis*) i kožne infekcije herpes zosterom (Lanzkowsky 2011.).

## 7.2. GvHD

GvHD (*graft versus host disease*) je bolest presatka protiv domaćina to jest, imunološka reakcija darivateljevih citotoksičnih T-limfocita protiv tkiva primatelja. Razlikujemo dva oblika GvHD-a, akutni i kronični.

Akutni oblik GvHD-a pojavljuje se u razdoblju ranog oporavka, u prvih 30 – 40 dana od učinjene alogenične TKMS. Klinički se očituje na koži, u obliku blagih makulopapularnih promjena ili generalizirane eritrodermije, a zahvaćeni su pretežno dlanovi, tabani, postranični dijelovi trupa i lice. GvHD probavnog sustava očituje se kao gastroenteritis, dok se zahvaćenost jetre klinički očituje slikom kolestatskog hepatitisa. Moguć je i razvitak trombocitopenije i anemije ali i okularnih simptoma (fotofobija, hemoragijski konjuktivitis). Teško je razlikovati akutni oblik GvHD-a od poremećaja koji se razvijaju u posttransplantacijskom razdoblju te je potrebna biopsija kože, jetre ili sluznice crijeva (Lanzkowsky 2011.).

Najbolja prevencija akutnog oblika GvHD-a jest podudarnost u HLA sustavu darivatelja i domaćina.

Učestalost kroničnog GvHD-a je 25 – 50 %. Uglavnom se razvija iz akutnog oblika i to progresivnim tijekom ili nakon određenog vremenskog perioda, a može nastati i *de novo*, kod bolesnika koji nije imao akutni GvHD. Pojavljuje se nakon 100 dana od transplantacije. Kliničko očitovanje je nalik na autoimune bolesti. Razlikujemo dva oblika kroničnog GvHD-a, limitirani i prošireni oblik. Limitirani oblik obično obuhvaća jedan organ, a prošireni zahvaća više organa. Kožne promjene mogu uključivati eritem i hiperkeratozu ali i promjene nalik na lihen planus, odnosno, u uznapređovaloj fazi nalik na sklerodermiju. Čest je i sicca sindrom. Zahvaćenost jetre očituje se slikom kroničnog aktivnog hepatitisa. Javlja se i zahvaćenost bukalne šupljine u vidu suhih usta, te eritemtozne ili lihenificirane bukalne i oralne sluznice. Javlja se malapsorpcija ako je zahvaćen probavni sustav. Učestalost kroničnog oblika GvHD-a raste ako je prisutna nepodudarnost darivatelja i domaćina, virusna infekcija u darivatelja, starija životna dob djeteta te ako je darivatelj ženska osoba koja je senzibilizirana uslijed svojih poroda (Lanzkowsky 2011.).

U profilaksi GvHD-a prije transplantacije se koristi kombinacija ciklosporin/takrolimus, te metotreksat.

Liječenje aktivnog GvHD-a provodi se metilprednisolonom i antilimfocitnim globulinom ili monoklonskim protutijelima.

Terapija kroničnog GvHD je azatioprin u kombinaciji s metilprednisolonom i ciklosporinom kroz više mjeseci (Labar 2008.).

### **7.3. Rane i kasne toksične komplikacije**

Primjena kemoterapije i radioterapije osim poželjnih ima i nepoželjna djelovanja. Rane toksične komplikacije očituju se u probavnom sustavu, u obliku bolnih mukozitisa probavne cijevi te gastroenterokolitisa. Promjene na koži su u obliku radijacijskog dermatitisa. Nakon ozračivanja cijelog tijela pojavljuje se radijacijski pneumonitis. Kroz prvih 6 mjeseci od transplantacije bolesnik osjeća pospanost te ima izmijenjen sastav sline i poremećaj osjeta okusa.

Kasne toksične komplikacije radijacije uključuju pojavu katarakte, trajnu neplodnost te razvitak novog malignoma (Labar 2008.).

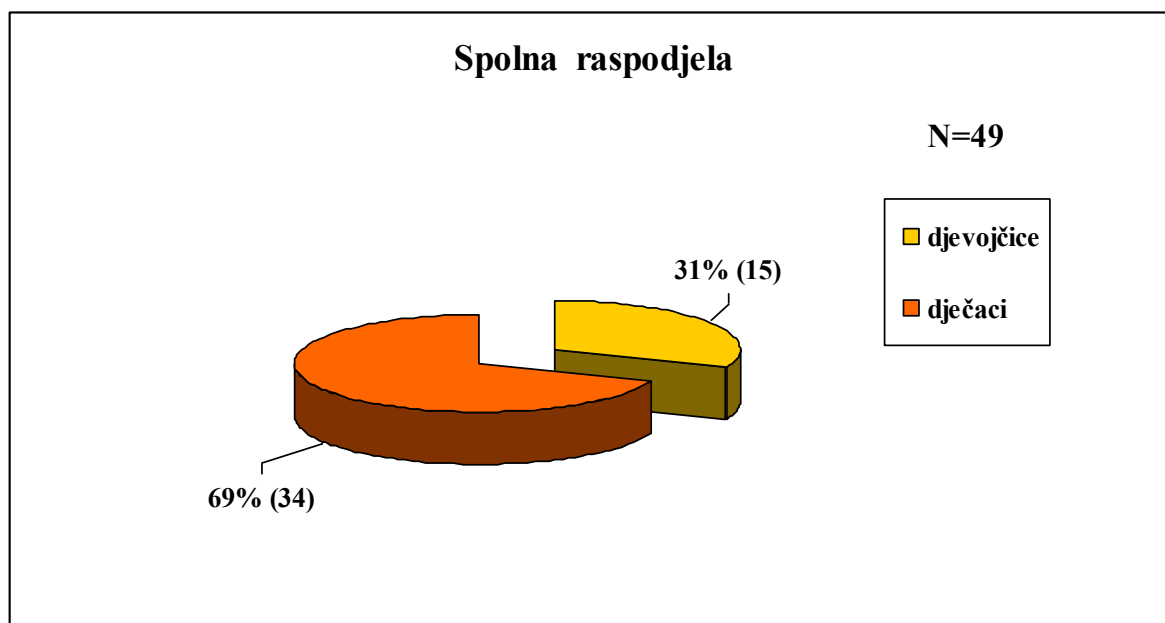
## 8. CILJ RADA

Cilj je ovog rada analizirati rezultate alogenične transplantacije u djece liječene u Zavodu za dječju hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

## 9. ISPITANICI I METODE

Sva su djeca liječena u Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb, gdje su prikupljeni i obrađeni svi podaci dobiveni iz povijesti bolesti ispitivanog uzorka bolesnika. Retrospektivno su analizirani podaci djece koja su liječena alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica u razdoblju od siječnja 2009. godine do prosinca 2014. godine. Ispitivana skupina djece sastojala se od 49 bolesnika.

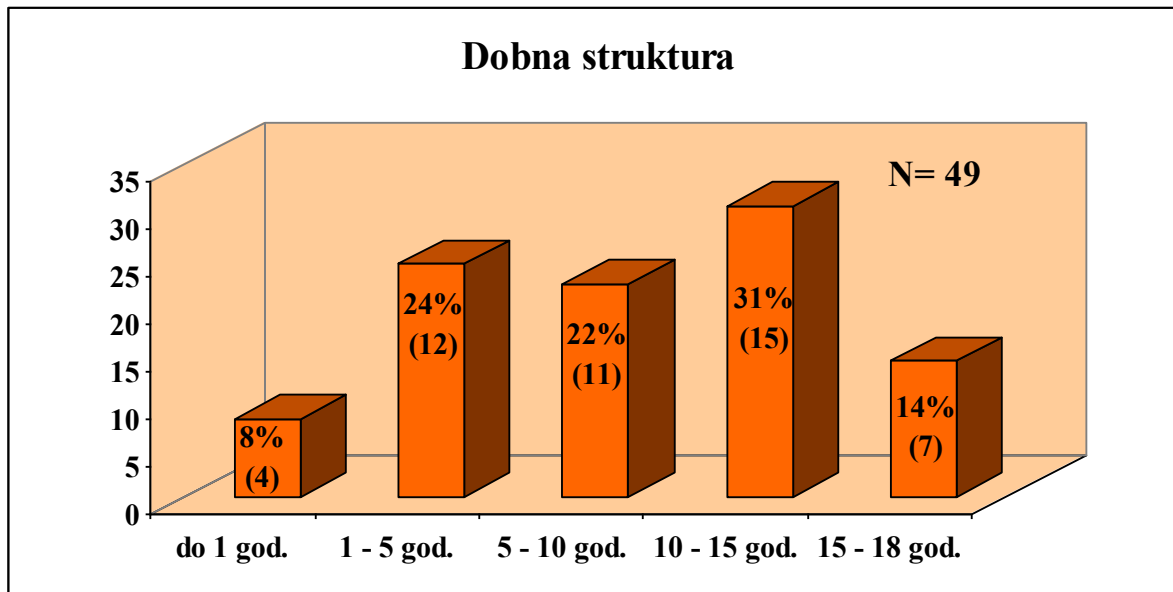
## 10. REZULTATI



Slika 10.1. Spolna raspodjela bolesnika

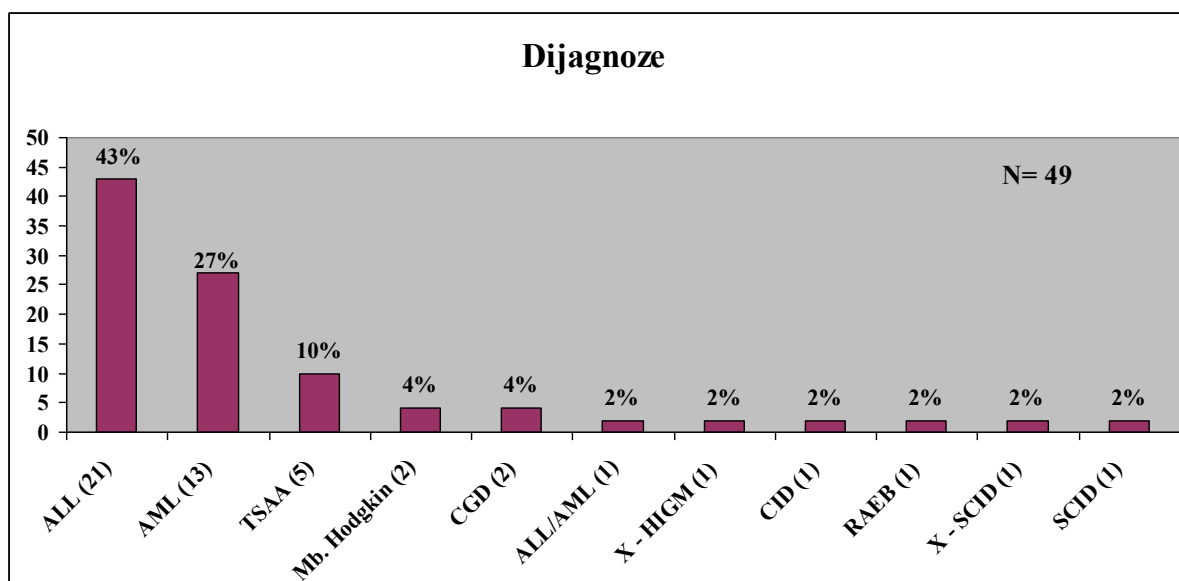


Od ukupno 49-ero djece, koja su uključena u rad, njih 31 % (15) bilo je ženskog, a njih 69 % (34) bilo je muškog spola. Dob prilikom postavljanja dijagnoze bila je u rasponu od novorođenačke dobi do navršenih 17 godina; medijan dobi iznosi 10 godina (slika 10.1.).



Slika 10.2. Dobna struktura djece u kojih je učinjena alogenična TKMS

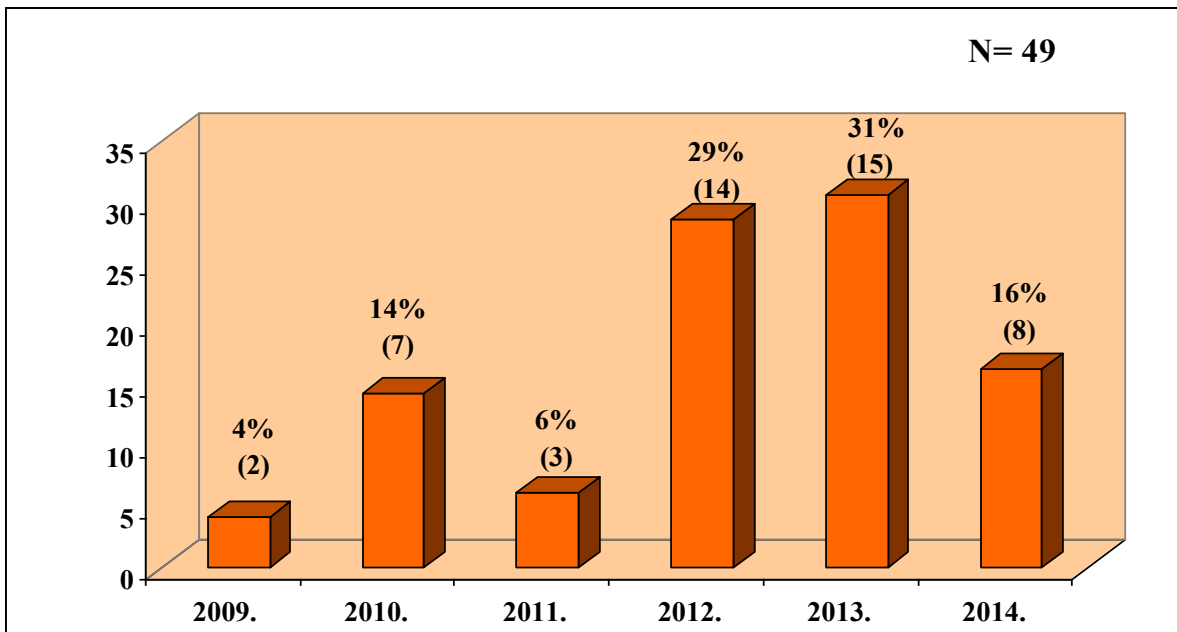
Od 49-ero djece kod kojih je učinjena alogenična transplantacija KMS-a, njih 8 % (4) bilo je u dobi do jedne godine, 24 % (12) u dobi između jedne i pet godina, 22 % (11) u dobi između 5 i 10 godina, 31 % (15) u dobi između 10 i 15 godina te 14 % (7) u dobi između 15 i 18 godina. (slika 10.2.).



Slika 10.3. Dijagnoze bolesnika liječenih alogeničnom TKMS

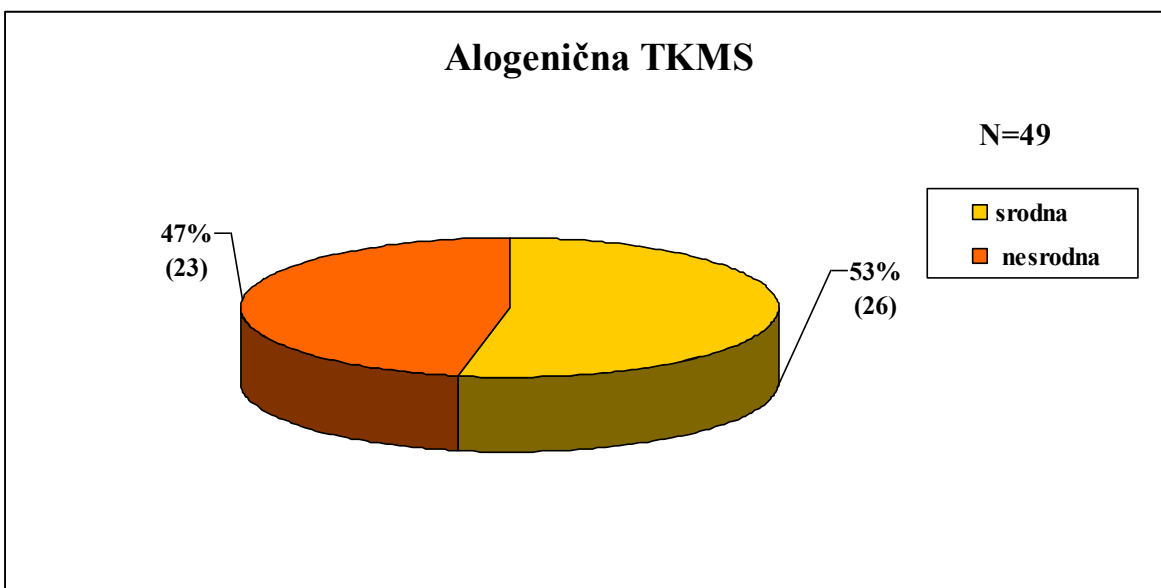
U ispitivanoj skupini bolesnika, njih 49, je 43 % (21) je bolovalo od akutne limfoblastične leukemije (ALL), 27 % (13) od akutne mijeloične leukemije (AML), 10 % (5) od teške stečene aplastične anemije (TSAA), 4 % (2) od Mb. Hodgkin, 4 % (2) od kronične granulomatozne bolesti (CGD), 2 % (1) od refraktorne anemije s "ring" sideroblastima (RAEB), 2 % (1) od spolno vezanog hiper IgM sindroma (X-HIGM), 2 % (1) od kombinirane imunodeficijencije (CID), 2 % (1) od spolno vezane teške imunodeficijencije (X-SCID), 2 % (1) od teške kombinirane imunodeficijencije Artemis (SCID), a 2 % (1) od bifenotipske akutne leukemije (ALL/AML) (slika 10.3.).

Trideset i četvero djece imalo je akutnu leukemiju i to 21 ALL, a 13 AML.



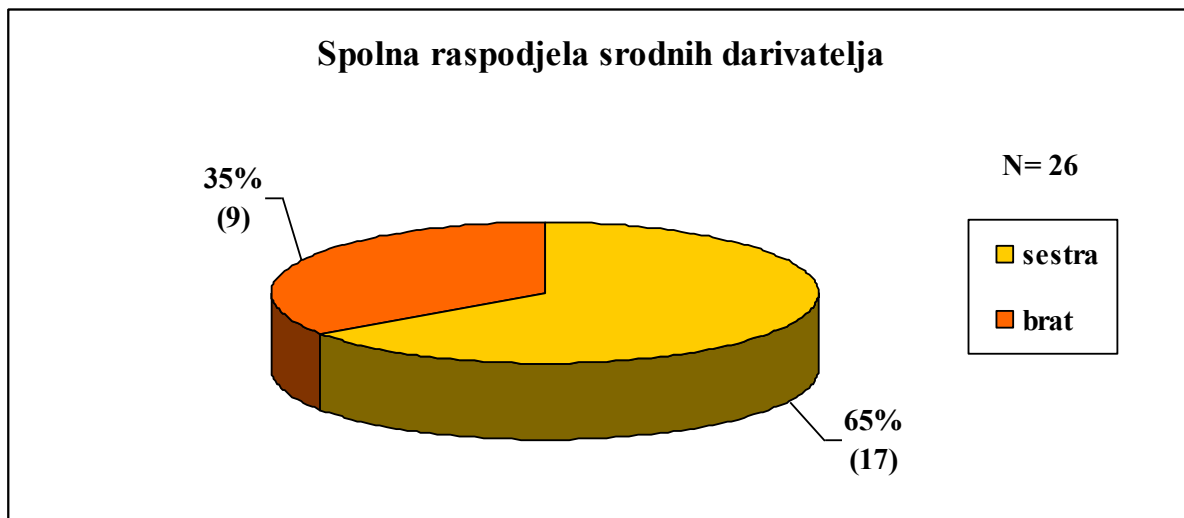
Slika 10.4. Raspodjela bolesnika po godinama transplantacije

U razdoblju od siječnja 2009. godine do prosinca 2014. godine, alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica učinjena je kod 49 bolesnika. Četiri posto (2) je transplantirano 2009. godine, njih 14 % (7) 2010. godine, 6 % (3) 2011. godine, 29 % (14) 2012. godine, 31 % (15) 2013. godine, a 16 % (8) 2014. godine (slika 10.4.).



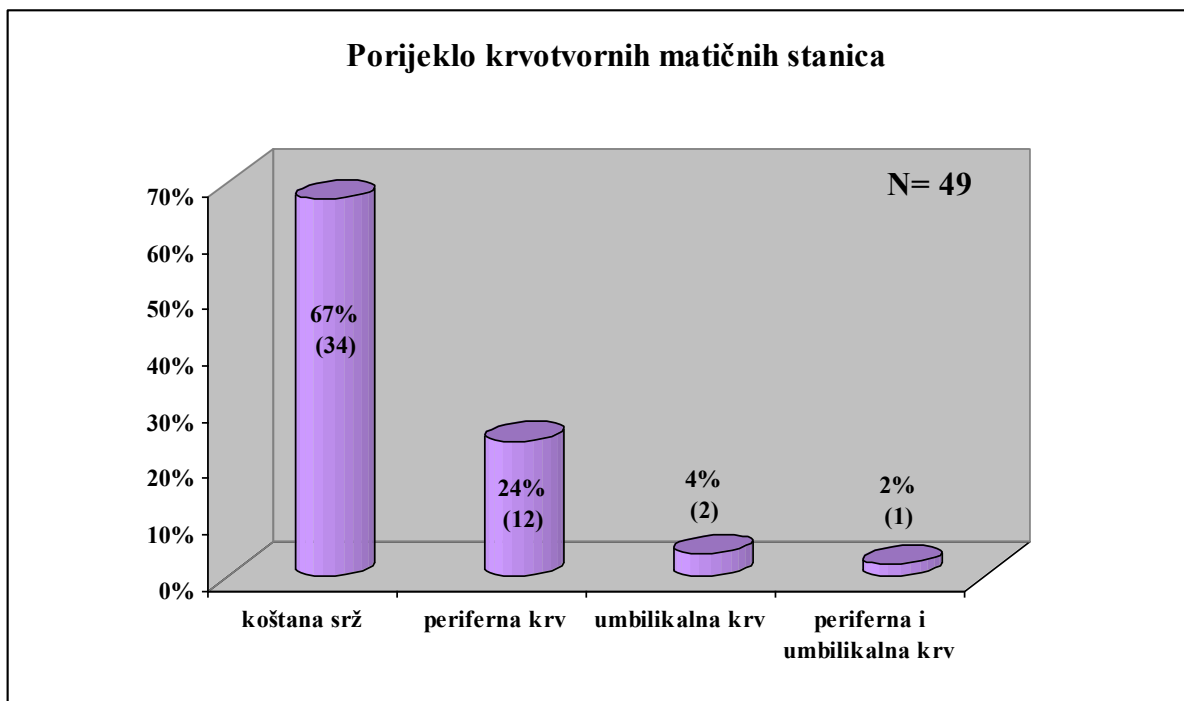
Slika 10.5. Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica

Od 49-ero djece sa TKMS, njih 53 % (26) liječeno je srodnom alogeničnom TKMS, a njih 47 % (23) nesrodnom alogeničnom TKMS. Djeca koja su liječena srodnom alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica, primila su presadak od svog brata ili sestre (slika 10.5.).



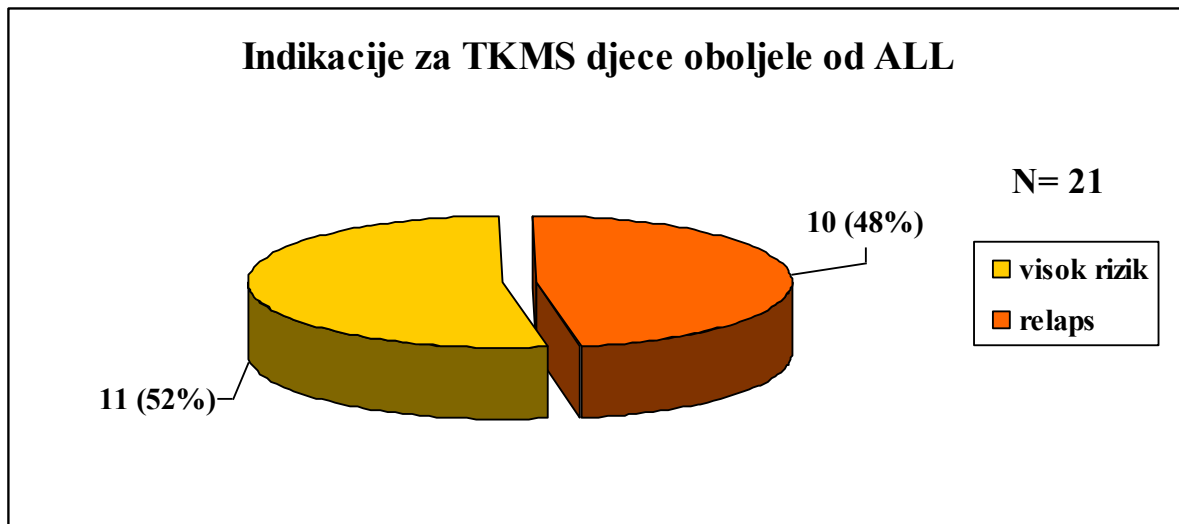
Slika 10.6. Spolna raspodjela srodnih darivatelja

Od 26-ero djece koja su liječena srodnom alogeničnom TKMS, darivatelj je bila sestra oboljelog kod njih 65 % (17), dok je brat oboljelog bio darivatelj kod 35 % (9) djece (slika 10.6.).



Slika 10.7. Izvor krvotvornih matičnih stanica

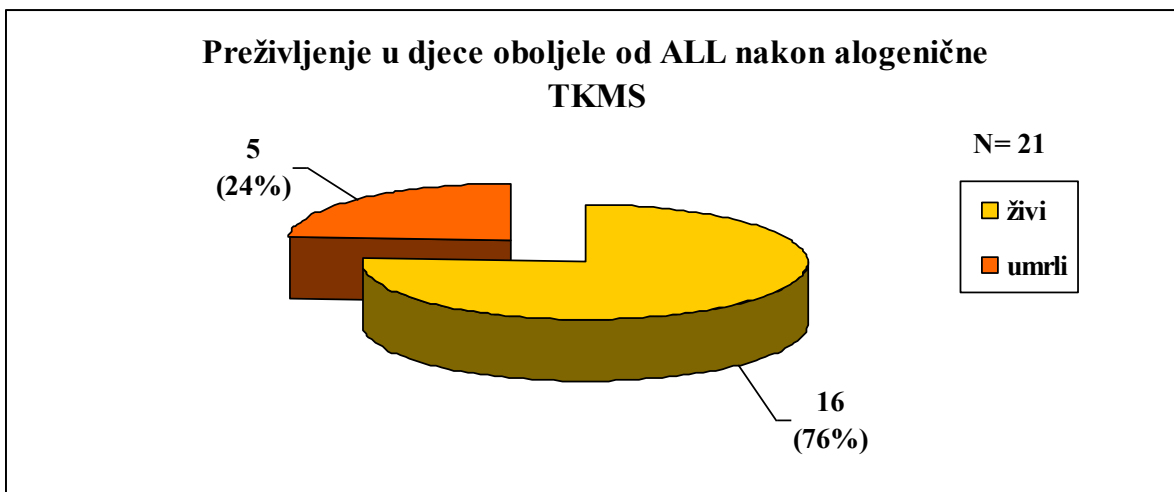
Od 49-ero djece kod kojih je učinjena alogenična TKMS njih 34 (67 %) je primilo koštanu srž, 12 (24 %) ih je dobilo periferne matične stanice, dvoje (4 %) bolesnika je krvotvorne matične stanice dobilo iz umbilikalne krvi, a jedno je (2%) dijete primilo krvotvorne matične iz periferne i umbilikalne krvi (slika 10.7.).



Slika 10.8. Indikacije za alogeničnu transplantaciju KMS-a u djece oboljele od ALL-a

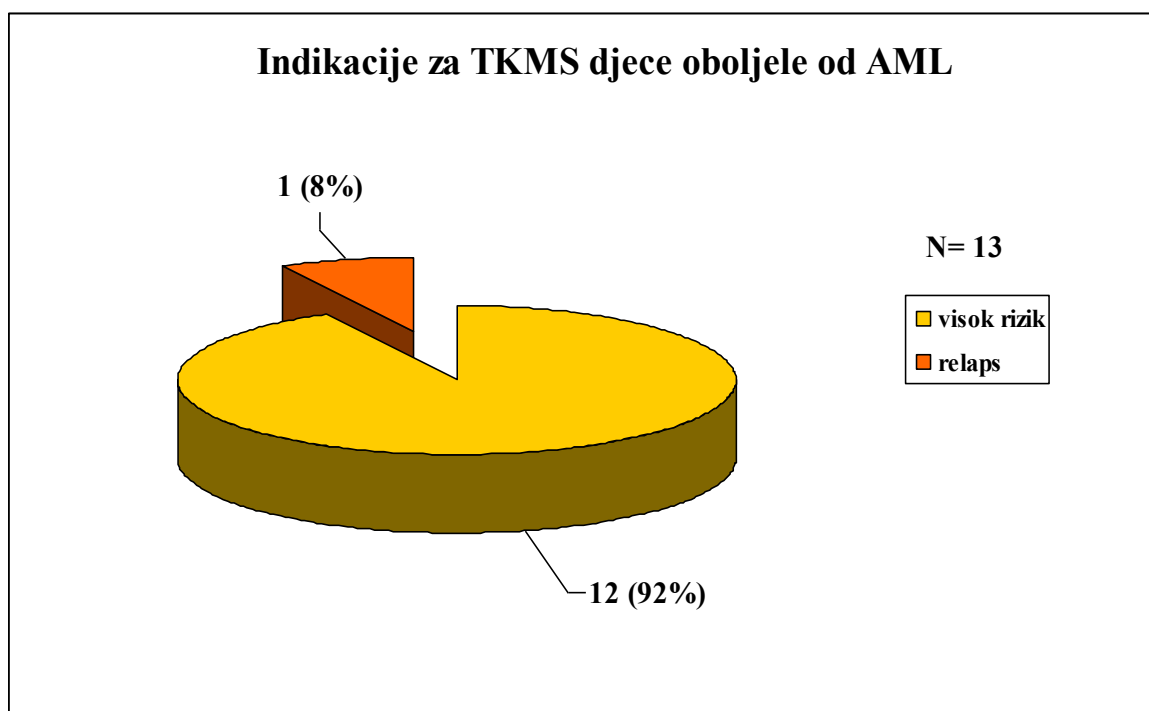
Od 21 djeteta koje je bolovalo od akutne limfoblastične leukemije, kod 52 % (11) indikacija za transplantaciju KMS-a je bio visoki rizik bolesti, a kod 48 % (10) indikacija je bio relaps osnovne bolesti (slika 10.8.).

Jedno je dijete bolovalo od bifenotipske akutne leukemije (AML/ALL), no liječeno je kao akutna limfoblastična leukemija i kod njega je učinjena alogenična TKMS zbog visokog rizika bolesti.



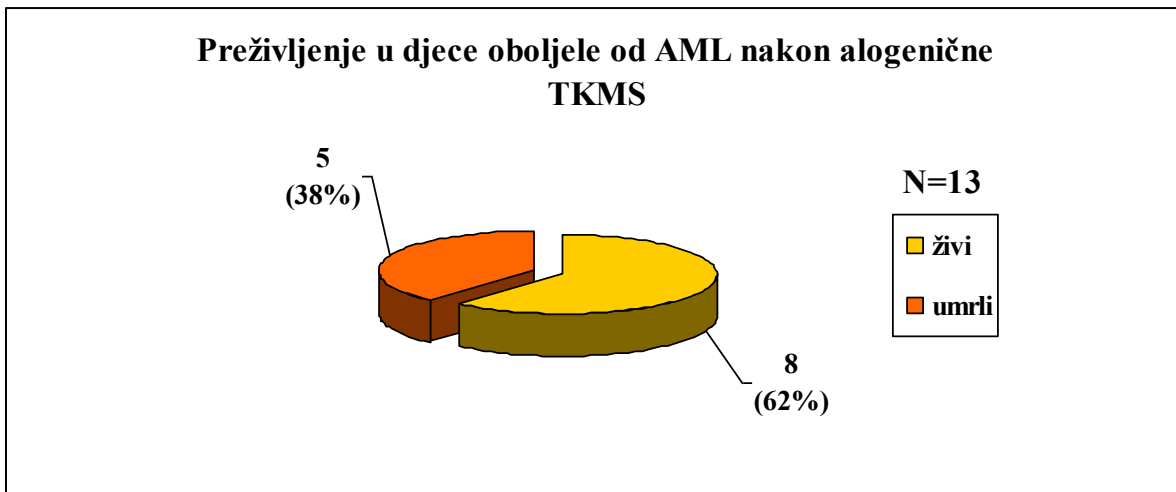
Slika 10.9. Preživljenje u djece oboljele od ALL-a nakon alogenične TKMS

Od ukupno 21 djeteta koje je bolovalo od ALL-a i kod kojih je učinjena alogenična TKMS, 16 (76 %) je živo, dok je 5 (24 %) djece umrlo nakon TKMS (slika 10.9.).



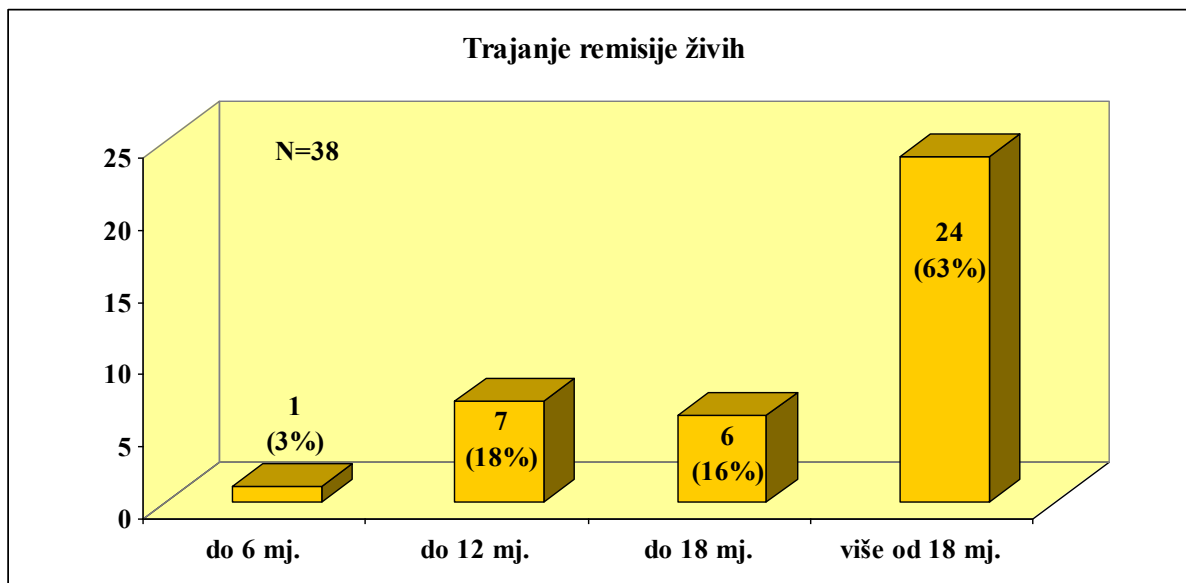
Slika 10.10. Indikacije za alogeničnu transplantaciju KMS u djece oboljele od AML

Kod 13-ero djece s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) učinjena je alogenična TKMS. Dvanaest bolesnika (92 %) je primarno transplantirano zbog visokog rizika same bolesti, dok je jednom djetetu (8 %) transplantacija učinjena zbog relapsa osnovne bolesti (slika 10.10.).



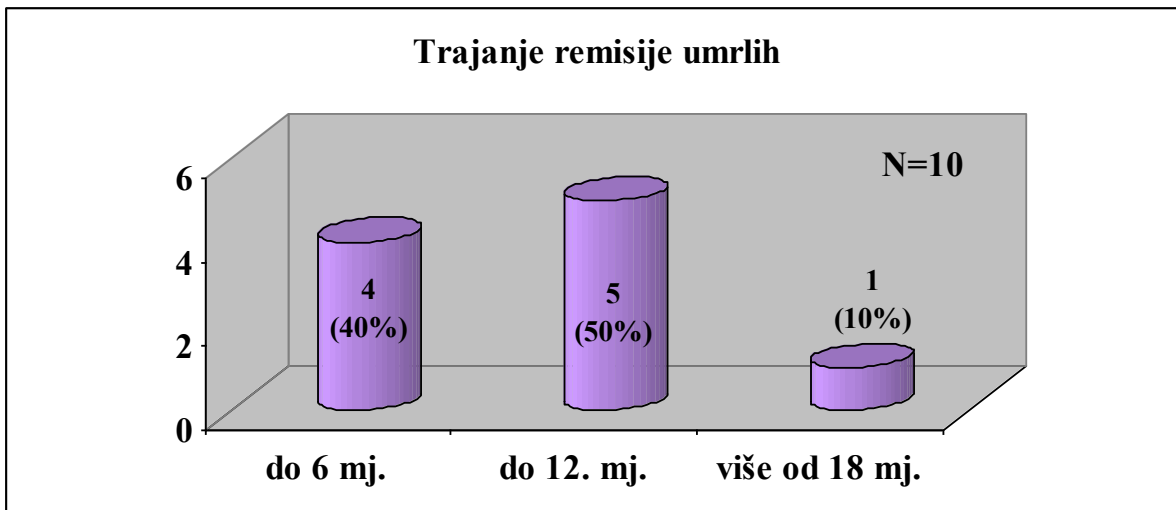
Slika 10.11. Preživljenje u djece oboljele od AML-a nakon alogenične TKMS

Od ukupno 13-ero djece koja su bolovala od AML-a, njih 62 % (8) je živo, a njih 38 % (5) je umrlo (slika 10.11.).



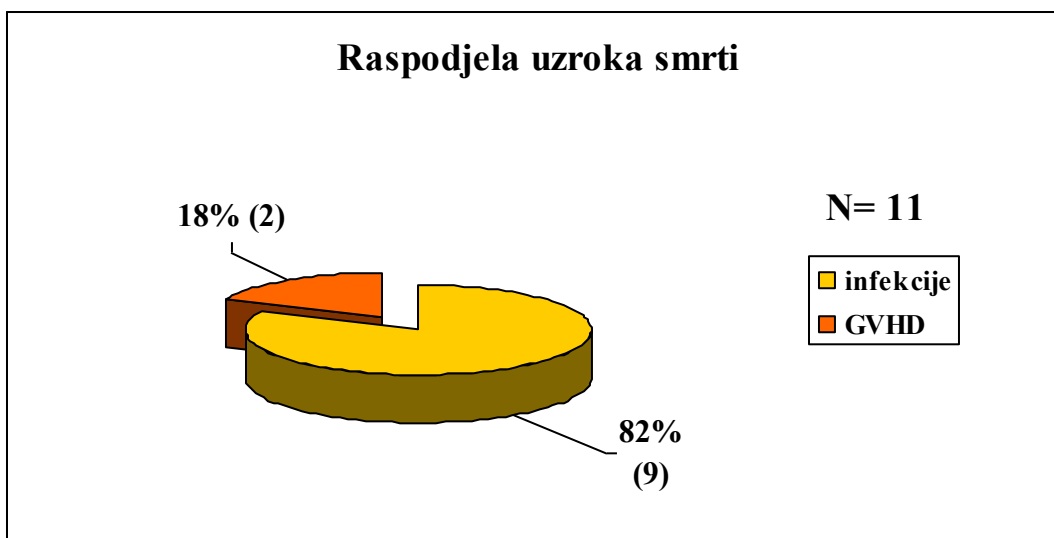
Slika 10.12. Trajanje remisije u živih bolesnika

Od ukupno 38-ero djece, koja su živa, njih 3 % (1) bilo je u remisiji do 6mj., njih 18 % (7) do 12 mj., njih 16 % (6) do 18 mj., a njih 63 % (24) više od 18 mj. Medijan iznosi 25,5 mj. (slika 10.12.).



Slika 10.13. Trajanje remisije u umrlih bolesnika

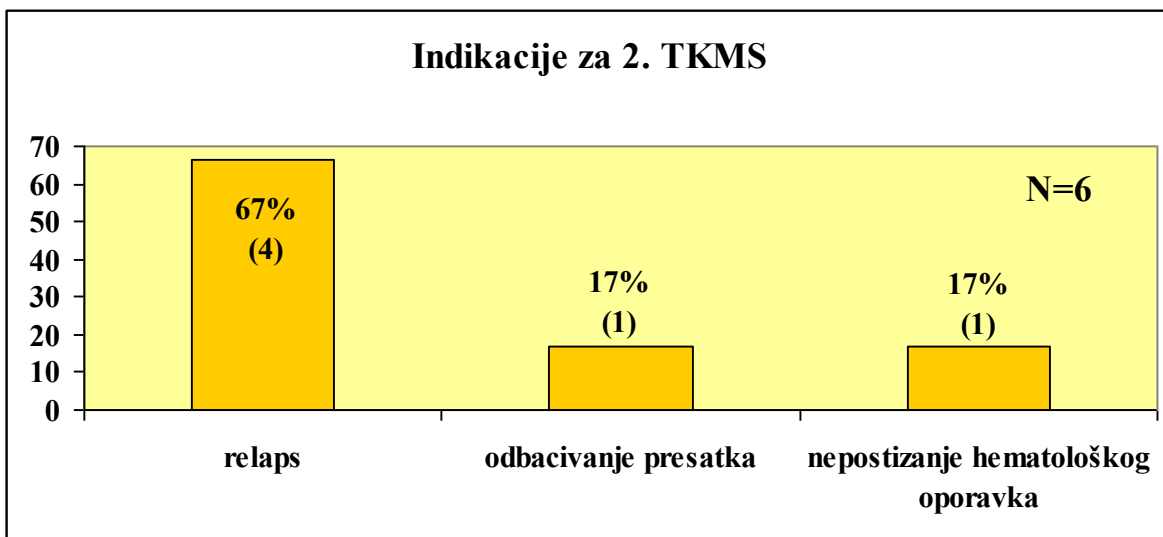
Od 10-ero djece njih 40 % (4) bilo je u remisiji do 6mj., njih 50 % (5) do 12 mj., a 10 % (1) više od 18 mj. Medijan iznosi 8 mj. (slika 10.13.).



Slika 10.14. Raspodjela uzroka smrti

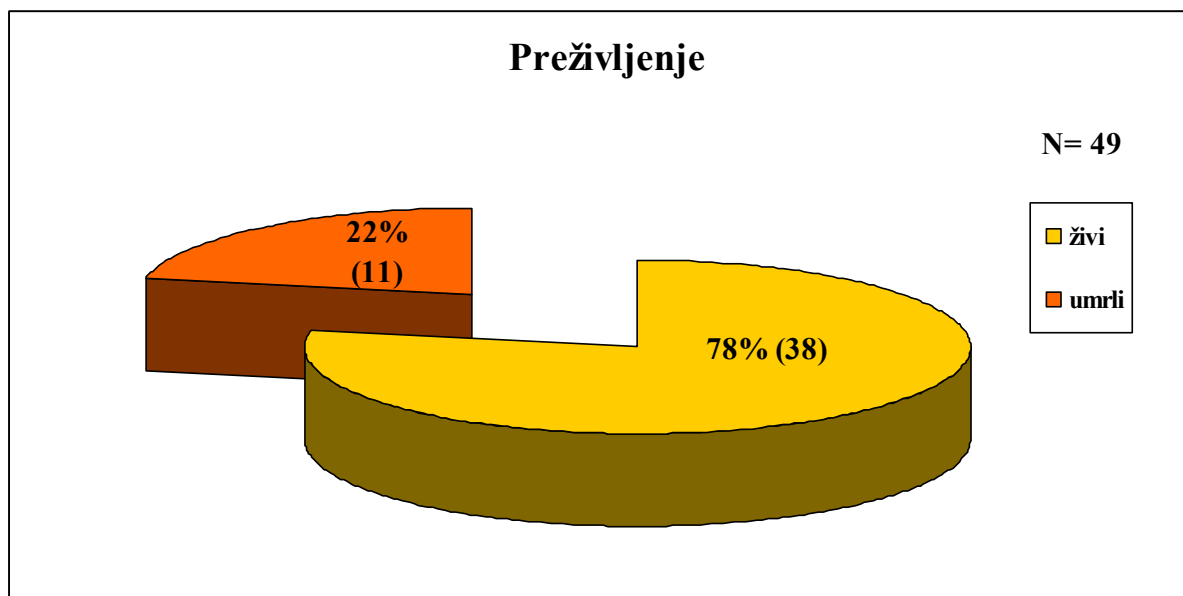
Od svih umrlih, njih 11, kod 18 % (2) GvHD je doveo do smrtnog ishoda, dok je kod 82 % (9) razvitak infekcija rezultirao smrtnim ishodom (slika 10.14.).





Slika 10.15. Indikacije za drugu alogeničnu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica

Od 49-ero djece, njih 6 podvrgnuto je drugoj alogeničnoj transplantaciji krvotvornih matičnih stanica. Njih 4 (67 %) transplantirano je zbog relapsa osnovne bolesti poslije prve alogenične TKMS, dok je jedno (17 %) dijete transplantirano zbog odbacivanja presatka poslije prve alogenične TKMS, a jedno (17 %) dijete bilo je podvrgnuto TKMS zbog nepostizanja hematološkog oporavka kod prve alogenične TKMS (slika 10.15.).



Slika 10.16. Odnos živih i umrlih bolesnika

Od ukupnog broja ispitanika, njih 49, 78 % (38) je živih, a 22 % (11) je umrlih (slika 10.16.).

## 11. RASPRAVA

Od siječnja 2009. godine do prosinca 2014. godine, u Zavodu za dječju hematologiju Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb 49-ero djece liječeno je alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica. U raspodjeli prema spolu bilo je više dječaka 34 ( 69 %) a djevojčica svega 16 (31 %).

Najčešće indikacije za alogeničnu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica u naših bolesnika su: akutna limfoblastična leukemija (kod 43 % djece), akutna mijeloična leukemija (kod 27 % djece) i teška stečena aplastična anemija (kod 10 % djece). Najveći broj bolesnika, njih 34/49 bolovalo je od akutne limfoblastične i akutne mijeloične leukemije, upravo iz razloga što se u Zavodu za dječju hematologiju i onkologiju najčešće i liječe djeca oboljela od akutne leukemije.

U prosjeku posljednjih pet godina godišnje se transplantacijom krvotvornih matičnih stanica liječi u prosjeku 10-ero djece (od 6 do 16 godišnje) u Zavodu za dječju hematologiju i onkologiju.

Od 49-ero djece liječene alogeničnom TKMS podjednak je broj djece liječene srodnom, odnosno, nesrodnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica. Kod srodnih HLA-podudarnih darivatelja na našem uzorku češće su darivatelji bile sestre, i to u 65 % slučajeva.

S obzirom na izvor krvotvornih matičnih stanica, kod naših bolesnika najčešće je korištena koštana srž (67 %), potom periferna krv (24 %), a rjeđe umbilikalna krv (4 %).

Kod 21 bolesnika koji su bolovali od akutne limfoblastične leukemije, podjednak je broj djece imao alogeničnu transplantaciju KMS-a zbog visokog rizika za relaps osnovne bolesti, kao i onih koji su imali relaps ALL-a. 76 % djece oboljele od ALL-a liječenih alogeničnom transplantacijom je u dugotrajnoj remisiji.

Od 13-ero djece koja su bolovala od akutne mijeloične leukemije, alogenična transplantacija KMS-a učinjena je zbog visokog rizika za relaps bolesti, zbog slabog odgovora na indukcijsku kemoterapiju ili zbog različitih citogenetskih promjena. Kod čak 12 bolesnika (92 %) to je bio razlog alogenične transplantacije KMS. Šezdeset i dva posto djece oboljele od AML-a liječenih alogeničnom TKMS je u dugotrajnoj remisiji, što je manji postotak nego u djece liječene TKMS oboljele od akutne limoblastične leukemije, kojih je 76 % u remisiji.

Od 38-ero djece liječene alogeničnom transplantacijom KMS-a, njih 97 % nalazi se u remisiji dužoj od 12 mjeseci, a najveći postotak djece, čak njih 63 % nalazi se u remisiji dužoj od 18 mjeseci. Od 11 bolesnika koji su umrli nakon alogenične TKMS, jedno je dijete umrlo zbog masivnog intrakranijalnog krvarenja 10. dan od transplantacije krvotvornih matičnih stanica, stoga se uzorak umrlih pri izračunu trajanja remisija sastoji od 10-ero djece. Četiri bolesnika imala su preživljenje manje od 6 mj., 5 ih je živjelo više od 6 mj., a samo jedno je živjelo više od 18 mj. Od ukupnog broja umrlih nakon alogenične TKMS, njih 11, podjednak je broj djece bolovao od akutne limfoblastične i akutne mijeloične leukemije (petero djece), a jedno umrlo dijete bolovalo je od teške stečene aplastične anemije.

Najveći broj djece 9/11 liječenih alogeničnom TKMS umrlo je zbog razvitka infekcija, a kod dvoje djece razvitak GvHD doveo je do smrtnog ishoda.

Od 49-ero djece kod kojih je učinjena alogenična transplantacija KMS-a, šestero djece podvrgnuto je drugoj alogeničnoj transplantaciji krvotvornih matičnih stanica. Kod četiri bolesnika indikacija za drugu alogeničnu TKMS bio je relaps osnovne, dok je kod jednog djeteta razlog bio odbacivanja presatka poslije prve alogenične TKMS. Kod jednog bolesnika druga alogenična TKMS učinjena je zbog nepostizanja hematološkog oporavka nakon prve alogenične TKMS.

Ukupno preživljenje kod naših 49 bolesnika liječenih alogeničnom transplantacijom u razdoblju od siječnja 2009. do prosinca 2014. iznosi 78 %. Preživljenje smo računali do travnja 2015.

## 12. ZAKLJUČAK

U Kliničkom bolničkom centru Zagreb 1983. godine učinjena je prva transplantacija alogenične koštane srži u Hrvatskoj. Uskoro je 1991. godine učinjena i prva alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) iz krvi pupkovine. Iste godine započinju alogenične transplantacije KMS od nesrodnog HLA-podudarnog darivatelja. Kroz razdoblje od 1990.-tih godina pa do danas, alogenična TKMS postaje dio rutine, dobro organiziran i djelotvoran postupak liječenja oboljelih od hematoloških, malignih i imunosnih bolesti.

Prema dobivenim podacima u ovom istraživanju, u Zavodu za dječju hematologiju i onkologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb alogeničnoj se TKMS godišnje podvrgava 10 – 16 bolesne djece. Najčešća indikacija za TKMS u naših bolesnika jest akutna limfoblastična leukemija. Najveći broj naših transplantiranih bolesnika bili su u dobi između 10 i 15 godina života. Udio srodne i nesrodne alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica bio je podjednak, pri čemu je najčešći izvor krvotvornih matičnih stanica bila koštana srž, potom periferna krv i krv pupkovine.

Nakon transplantacije, 76 % djece se nalazi u dugotrajnoj remisiji bolesti. U djece koja su živa prosječno trajanje remisije iznosi više od 18 mjeseci, dok u djece koja su umrla prosječno trajanje remisije iznosilo je do 12 mjeseci. Najčešći uzrok smrtnog ishoda bile su infekcije. Rezultati dobiveni u ovom radu mogu se usporediti s rezultatima drugih europskih centara za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica.

Zahvaljujući alogeničnoj TKMS, velik broj djece je izliječen ili im je omogućeno dugotrajno preživljenje bez znakova bolesti.

### **13. ZAHVALE**

Prvenstveno se zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Ljubici Rajić na iskazanom povjerenju, strpljenju, ljubaznosti te stručnim savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj majci Marini na podršci i razumijevanju koje mi je pružala za vrijeme trajanja moga studija. Zahvaljujem se pokojnom ocu Ivanu što me usmjerio ka studiju medicine.

Zahvaljujem se svojim prijateljima i kolegama koji su mi pružali podršku za vrijeme studija.

## 14. LITERATURA

1. Labar B (2008) Transplantacija krvotvornih matičnih stanica. Vrhovac B i suradnici. Interna medicina. Naklada Ljevak 1037-1039.
2. Lanzkowsky P (2011) Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 518-559; 810-821.
3. Rajić Lj (2013) Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djece. *Pediatr Croat* 57: 263-267.
4. Rajić Lj (2007) Transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djece sa solidnim tumorima. *Pediatr Croat* 51 : doi
5. Serventi-Seiwerth R, Mikulić M, Mrić M et al. (2011) Transplantacija alogenih krvotvornih matičnih stanica od HLA podudarnog nesrodnog darivatelja. *Medicina fluminensis* 47: 381-388.
6. Wayne A, Baird K, Maarten Egeler R (2010) Hematopoietic stem cell transplantation Stem cell transplantation for leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 57 : 1-25.

## 15. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 12. lipnja 1991. godine u Šibeniku. Osnovnu školu „Juraj Šižgorić” u Šibeniku završila sam 2005. godine. U rodnom gradu završila sam Gimnaziju Antuna Vrančića, opći smjer, 2009. godine. Iste godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, koji završavam 2015. godine. Tijekom 5. godine studija bila sam demonstrator na kolegiju „Klinička propedeutika” na KBC-u „Sestre Milosrdnice”.

Članica sam umjetničke organizacije „Točka na i”.

Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.