



Vysokodávkovaná
liečba
s následnou
transplantáciou
autológnych
periférnych
krvotvorných
buniek

MUDr. Miriam Ladická
a kolektív interného C oddelenia
Národný onkologický ústav
Bratislava

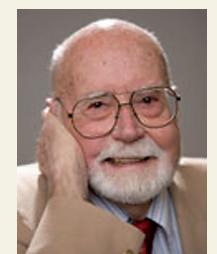
Vážený pacient, vážená pacientka,

v súvislosti s liečbou Vášho ochorenia, Vám ošetrujúci lekár odporučil liečbu vysokodávkovanou chemoterapiou (a rádioterapiou) s následnou autológnou transplantáciou periférnych kmeňových krvotvorných buniek. V najbližších riadkoch Vám chceme priblížiť tento terapeutický postup.

Transplantácia sa najčastejšie vykonáva pri ochoreniach kostnej drene a pri niektorých typoch nádorov. Samotnú transplantáciu predchádza podanie agresívnej liečby, ktorej úlohou je zničiť všetky nádorové bunky. Tento postup však poškodí aj zdravé krvotvorné bunky kostnej drene a bunky imunitného systému. Preto sa ešte v období pred liečbou od pacienta nazbierajú kmeňové krvotvorné bunky, ktoré sa po liečbe späťne transplantujú (vrátia) do jeho organizmu. V organizme pacienta sa takto zabezpečí obnova funkcie kostnej drene.

Tento postup umožní úspešne liečiť pacientov, ktorí nereagujú dostatočne na klasické metódy liečby.

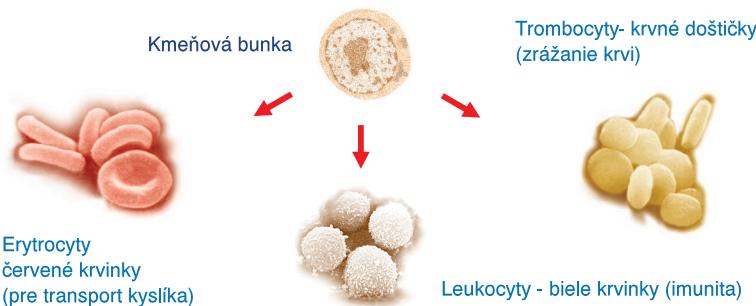
Transplantáciu kostnej drene zaviedol E. Donnall Thomas v roku 1970. Jeho práca bola neskôr ocenená Nobelovou cenou za fyziológiu a medicínu.



zdroj : <http://www.fhcrc.org>

Zdroje buniek na transplantáciu

1. Periférne krvotvorné kmeňové bunky. Kmeňové krvotvorné bunky sú tzv. materské bunky, z ktorých sa vyvíjajú všetky formy krviniek: červené (erytrocyty), biele krvinky (leukocyty) a doštičky (trombocyty). Normálne sa nachádzajú v kostnej dreni. Po podaní rastového faktoru, spravidla podkožnou injekciou niekoľko dní za sebou, kmeňové bunky z kostnej drene vystupujú do krvi. Z nej sa izolujú ako periférne krvotvorné kmeňové bunky, ktoré majú tie isté vlastnosti ako bunky v kostnej dreni. V súčasnosti sa v transplantácii používajú najviac.



2. Kostná dreň. Historicky najstarší zdroj buniek. Získava sa z niekolkých desiatok vpichov punkčnou ihlou do bedrovej kosti. Ide o bolestivý výkon, preto sa spravidla robí v celkovej anestéze. Keďže v súčasnosti sú dostupné periférne krvotvorné kmeňové bunky (jednoduchšia a podstatne menej bolestivá forma aj bez anestézy), tento zdroj buniek sa v onkológii prakticky nevyužíva.

3. Pupočníková krv. Získava sa popočníka a placenty po narodení dieťaťa. V popočníkovej krvi sa nachádzajú krvotvorné kmeňové bunky vo vysokej koncentrácii. Bohužiaľ množstvo získanej krvi je relatívne malé, preto väčšinou postačuje na transplantáciu u detí.

Priebeh autológnej transplantácie

1. Indukcia - podá sa chemoterapia s rádioterapiou alebo bez nej. Úlohou je zmenšiť rozsah ochorenia a zistiť citlivosť (sensitivity) nádorových buniek na aplikovanú liečbu.

2. Mobilizácia a zber prebiehajú po indukčnej liečbe. Zvyčajne po podanej chemoterapii, po prechodnom poklesе krvinek (zistí sa pravidelným vyšetrením krvného obrazu) nastane spontánny vzostup krvinek (hlavne bielych krvinek a doštičiek). Vtedy sa zaháji podávanie rastového faktoru a toto spôsobí zväčšenie počtu a presun krvotvorných kmeňových buniek z kostnej drene do krvného riečiska (=mobilizácia). Rastový faktor sa podáva vo forme podkožnej injekcie, spravidla do ramien, ktoré je potrebné striedať. Aplikácia rastového faktora môže byť sprevádzaná bolestami kostí, zvýšenými teplotami a príznakmi podobnými chrípke. Po podaní liekov na bolest s obsahom paracetamolu (napríklad Paralen, Medipyrrin, Korylan a iných) sa tieto nežiaduce účinky zmiernia. Dĺžka podávania rastového faktoru (väčšinou 4-6 dní) závisí od vzostupu krvotvorných buniek, čo sa dá zistiť opäť z vyšetrenia krvného obrazu. Pri adekvátnom vzostupe bielych krvinek prebehne zber kmeňových buniek v procese nazývanom *aferéza*. Pri aferéze sa odoberá celá krv zo žily pacienta. Cez centrifúgu sa separujú/izolujú potrebné bunky a zbytok krvi sa vráti naspäť pacientovi. Zvyčajne sú nutné 2-3 aferézy (jed- na aferézu na jeden deň). Jeden zber krvotvorných kmeňových buniek trvá približne 3-5 hodín. Keďže tento proces vyžaduje kvalitné a pevné cievy, ktoré sú u pacientov po opakovanych liečbach chemoterapiou poškodené, pred aferézou sa zavádzajú tzv. *dialyzačný centrálny žilový katéter (CVK)*, ktorý je dostatočne veľký a pevný, aby vydržal potrebný prietok počas tohto výkonu. CVK sa zavádzajú do žily na krku alebo pod kĺúčnou kostou v miestnom (lokálnom) znecitlivení. V zriedkavých prípadoch, ak je žilový prístup veľmi dobrý, môže zber prebiehať tak, že cez žilu na jednej ruke sa krvinky odvádzajú z tela do prístroja a po izolácii sa vrátia naspäť do žily na druhej ruke.



Centrálny žilový katéter



Zber periférnych krvotvorných buniek

Získané bunky sa v laboratóriu spracujú a konzervujú. Niekoľko razy sa používa technika čistenia buniek - purging, pri ktorej sa vyčistí špecifické bunieky od zbytkových nádorových buniek. Bunky sa skladujú sa v mrazničke (pri teplote -75°C) alebo v tekutom dusíku (pri teplote -192°C).

3. Podanie vysokodávkovej chemoterapie - prebieha počas hospitalizácie na izbách špeciálne upravených na tento výkon. Môže sa podávať iba chemoterapia. Menej často sa chemoterapia kombinuje s rádioterapiou. Počas celého pobytu okrem podávania liekov do žily sa denne monitorujú laboratórne parametre. Aby bol zabezpečený cievny prístup, pacientom sa opäťovne zavedie centrálny žilový katéter (CVK), ktorý na rozdiel od dialyzačného je tenší. CVK umožňuje pravidelné odbery krvi, podávanie infúznej liečby a šetrí tak žily na horných končatinách. Dĺžka podávania liečby závisí od použitého liečebného režimu, spravidla 2-6 dní. Počas celej liečby treba mať dostatočný prísun tekutín, aby sa toxickej látky z rozpadnutých nádorových buniek, ako aj metabolity z chemoterapeutík, rýchlo vylúčili z organizmu. Cieľom celého tohto procesu je zničiť všetky nádorové bunky. Zároveň sa však poškodí aj kostná dreň a imunitný systém. Ich funkcie sa obnovia až po podaní krvotvorných kmeňových buniek (nazbieraných v predchádzajúcim období - pozri časť o mobilizácii a zbere buniek).

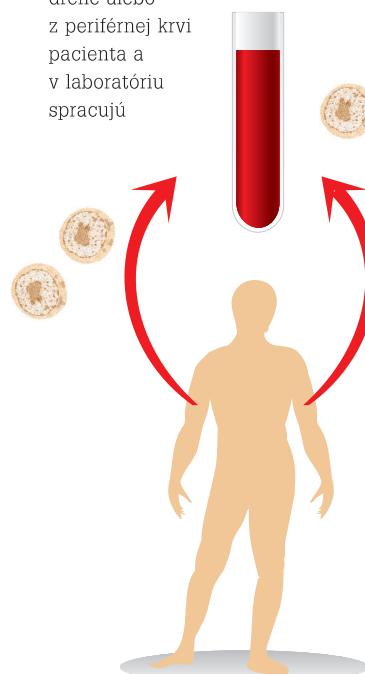
4. Uchytenie krvotvorných buniek - krvotvorné kmeňové bunky sa vrátia naspäť pacientovi, aby sa obnovila tvorba krviny. Pokým sa neobnoví krvotvorba, pacient má veľmi nízke hodnoty zaznamenané v krvnom obraze. Nedostatok bielych krviniek (leukocytov) = leukopénia, môže spôsobovať zvýšenú náhylnosť na rôzne infekčné ochorenia. Keď nastúpi infekcia, podávajú sa antibiotiká (lieky na bakteriálne infekcie), antimykotiká (lieky na liečbu hubových infekcií), virostatiká (lieky na liečbu vírusových ochorení). Nedostatok červených krviniek (erytrocytov) = anémia (chudokrvnosť), sa rieši podávaním transfúzií červených krviniek.

Nízke hodnoty doštičiek (trombocytov) - *trombocytopenia*, spôsobujú zvýšenú náhylnosť na krvácanie, a preto sú pri určitých hodnotách, alebo pri prejavoch krvácania, dopĺňané doštičkovými (trombocytárnymi) transfúziami.

Všetky transfúzne prípravky sú pred podávaním oziarené, aby sa tak predišlo zriedkavej, ale veľmi závažnej potransfúznej reakcii darcu proti príjemcovi. Odporuča sa oziarené transfúzne prípravky podávať do 6 mesiacov od transplantácie, resp. podľa imunologickej stavu pacienta.

Zber (aferéza).

Kmeňové bunky sa zbierajú z kostnej drene alebo z periférnej krvi pacienta a v laboratóriu spracujú



Kryoprezervácia.

Krv alebo kostná dreň sa zmrazi



Chemoterapia.

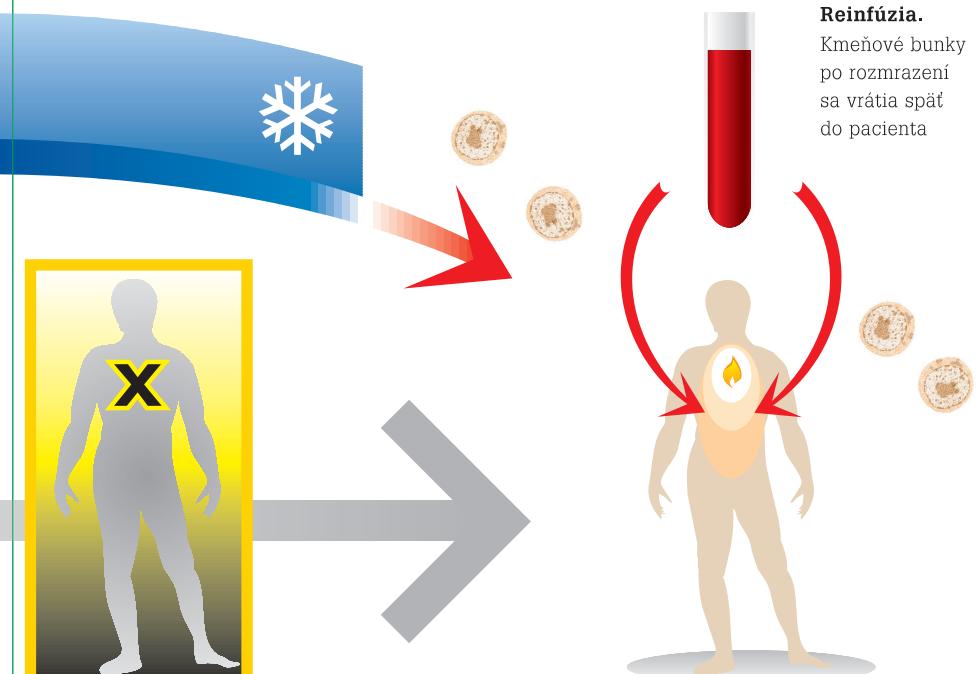
Pacientovi sa podá vysokodávkovaná chemoterapia a/ alebo rádioterapia

Najčastejšie komplikácie a problémy autológnej transplantácie

- toxicita spojená s podaním chemoterapie: nevoľnosť, zvracanie, mukozitída (chemický zápal slizníc tráviaceho traktu), strata vlasov a ochlpenia, pokles krvinek a s ním spojené komplikácie, zvýšené riziko poškodenia orgánov ako sú pľuca, pečeň, srdce (pozri strana 10)
- infekčné komplikácie (pozri strana 12) a sterilita (pozri strana 13)
- uchytené bunky v porovnaní s alogénnou transplantáciou (kde sú krvotvorné kmeňové bunky od darcu) môžu byť kontaminované chorými bunkami, avšak celková toxicita pri autológnej transplantácii je podstatne nižšia.
- v porovnaní s bežnými dávkami chemoterapie sa zvyšuje riziko myelodysplastického syndrómu alebo druhotej (sekundárnej) leukémie. Autológna transplantácia tiež zvyšuje riziko vzniku a iných nádorových ochorení. Pacienti po tejto liečbe sú preto dlhodobo sledovaní, aby sa prípadná oneskorená toxicita podchytila čo najskôr.

Reinfúzia.

Kmeňové bunky po rozmrazení sa vrátia späť do pacienta



Skôr ako budete prijatí na zaradenie do transplantačného programu, Váš lekár tento postup prekonzultuje s transplantačnou komisiou. Je to tím lekárov, ktorí zhodnotia Váš zdravotný stav (vrátane iných Vašich pridružených ochorení) a aktuálny stav nádorového ochorenia, kvôli ktorému by ste mali výkon absolvovať.

1. Čo ma ešte pred transplantáciou čaká?

Absolvujete takzvaný toxikologický skríning. Je to súbor vyšetrení, ktorých úlohou je zistiť či dostatočne fungujú niektoré Vaše životne dôležité orgány:

- a) klírens kreatinínu z 24-hodinového zberu moču - vyšetrenie funkcie obličiek
- b) ECHO-kardiografia srdca - vyšetrenie funkcie srdca.
- c) difúzna kapacita plúc- funkčné vyšetrenie plúc
- d) prípadne iné špeciálne vyšetrenia napr. CT (počítačová tomografia), MNR vyšetrenie (magnetická rezonancia), PET (pozitronová emisná tomografia), vyšetrenie kostnej drene.

Dôležitý je aj Váš chrup, ktorý ak je poškodený môže byť zdrojom infekčných, či iných komplikácií. Preto je vhodné pred vysokodávkovanou liečbou absolvovať stomatologicke ošetrenie. Ošetrujúci lekár Vás upozorní, v ktorom období po úvodnej liečbe, ktorú budete dostávať ešte pred podaním vysokodávkovej liečby, je toto ošetrenie pre Vás najbezpečnejšie. Pri nízkych hodnotách doštičiek je zvýšené riziko krvácania a pri nízkych bielych krvinkách možnosť infekčných komplikácií.

2. Aké najčastejšie nežiaduce účinky spôsobuje vysokodávkovaná liečba ?

Po vysokodávkovej chemoterapii, rovnako ako pri bežnej chemoterapii môže byť nevoľnosť a zvracanie, proti ktorým sú k dispozícii veľmi účinné lieky. Liečbu môže sprevádzat slabosť a únavlosť. Účinkom chemoterapie môže nastáť zápal slizníc, čo sa prejavuje bolestami v dutine ústnej, pálením záhy, hnačkami. Ak je zápal sprevádzaný bolestami v dutine ústnej, ktoré bránia v príjme jedla alebo bolestami za hrudnou kostou a brucha podávajú sa lieky, ktoré tieto bolesti tlmia a podáva sa výživa vo forme infúzií. Ak sú prítomné výrazné hnačky a zvracanie, ktoré sú sprevádzané zvýšenými stratami

tekutín, podáva sa hydratácia vo forme infúzií a lieky, ktoré hnačky zmierňujú. Aj po tejto liečbe dochádza k strate ochlpenia na tele (vlasy, fúzy...). Väčšina týchto nežiaducích účinkov je však dočasné a adekvátnou liečbou sa zmiernia.

3. Čo môžem spraviť pre zníženie výskytu nežiadúcich účinkov liečby a svoju bezpečnosť?

Pokles hodnôt krvinek je typický prejav vysokodávkovej liečby, ktorý sami nemôžete ovplyvniť. V súčasnej dobe máme k dispozícii rastové faktory na biele krvinky (leukocyty) a červené krvinky (erytrocyty), ktoré skracujú obdobie zníženia počtu krvinek. Ďalej je možnosť podávať transfúzne prípravky erytrocytov a trombocytov. Pred transplantáciou sa podrobíte funkčným vyšetreniam dôležitých životných orgánov. Nimi zistíme, či máte zvýšené riziko poškodenia plúc, srdca, obličiek či pečene. Veľmi potrebná je spolupráca s inými odbornými lekármi, ktorí pomáhajú upraviť a zvoliť správnu liečbu pri iných ochoreniach už pred transplantáciou (najčastejšie je to spolupráca s kardiológmi pri liečbe vysokého tlaku= hypertenzie). Dôležitá je správna životospráva už pred samotnou transplantáciou: primeraná pohybová aktivita, dostatočný oddych, vyvážená strava, vyhýbanie sa účinku toxickej látok, napr. alkoholu a fajčeniu. Potrebné je odstránenie prípadných infekčných ložísk, najčastejšie v dutine ústnej (cestou stomatóloga, pozri strana 10). Tieto všetky opatrenia vedú k zníženiu vzniku akútnej, ale aj oneskorenej toxicity.

3. Ako sa mám počas pobytu v nemocnici správať?

Pokiaľ nemáte problémy súvisiace s podávanou liečbou, snažte sa na izbe udržať pohybový režim (chôdza, drepky, cvičenie chodidlami). Pre spríjemnenie pobytu v nemocnici si doneste vhodnú literatúru, rádioprijímač, walkmen či diskmen. V prípade hnačiek, dodržujte hygienický režim (opakovanie toaleta). Opakovane si vyplachujte dutinu ústnu dodávanými roztokmi (najlepšie po každom jedle 4-6x denne). Pokiaľ máte protézu, používajte ju iba pri konzumácii jedla, pretože pod ňou sa sliznice tažšie hoja a ľahšie zapaľujú. Počas poklesu trombocytov (doštičiek) sa vyhýbajte kontaktu s ostrými predmetmi, pre zvýšené riziko krvácania (napr. nechty si radšej pilníkujte, neholte sa žiletkou). Návštevy prijímate po dohovore s ošetrujúcim lekárom a každý pohyb mimo izbu konzultujte s

ošetrojúcim personálom. Po transplantácii máte znížené hodnoty bielych krviniek (leukocytov) a tým aj zvýšené riziko infekčných komplikácií.

4. Čo môžem konzumovať?

V nemocnici budete dostávať stravu, ktorá je pre Vás vhodná. V prípade zápalu sliznic dutiny ústnej, ktorý Vás môže pre bolestivosť obmedzovať v príjme potravy, Vám prispôsobíme formu stravy. Ošetrojúci personál Vám poradí, čo a v akom období hospitalizácie Vám môže návšteva doniesť na konzumáciu. Najlepšie sú nesýtené minerálky, stolové vody, ktoré budú menej dráždiť sliznice, čaje (najlepšie porciované v nálevových vreckách) či ovocné šťavy (v malom balení na okamžitú konzumáciu) a cukrovinky určené pre diabetikov, celozrnné chlebíčky.

Upozornite návštevu, aby Vám nenosila čerstvé ovocie a zeleninu, (vhodná je pre Vás konzervovaná forma v malom balení), pretože môžu byť pre Vás zdrojom hubových infekcií. Rovnako nie sú vhodné potraviny, ktoré sa rýchlo kazia (mliečne a mäsové výrobky).

5. Budem užívať doma nejaké lieky?

Kedže Vás imunitný systém je po transplantácii oslabený, už počas pobytu v nemocnici sa Vám bude preventívne podávať liečba, ktorej úlohou je chrániť Vás organizmus pred závažnými bakteriálnymi, hubovými či vírusovými infekciami. Tieto lieky Vám môže ošetrojúci lekár odporičiť aj pri prepustení do ambulantnej starostlivosti. V prípade, že sa vyskytne iný závažný problém vyžadujúci dlhodobú liečbu, môžete v nej pokračovať aj po prepustení domov.

6. S čím sa môžem ešte stretnúť?

Vysokodávkovaná chemoterapia má vplyv na celý Vás organizmus. Jej nežiaduce účinky sa prejavia včasne počas pobytu v nemocnici, niektoré môžu pretrvávať aj po prepustení:

1. *pokles krviniek*, vyžadujúci podávanie ožiareňých transfúznych prípravkov či rastových faktorov, spravidla ambulantnou formou.
2. *sklon k častejším infekciám*, ktoré môžu nastať aj pri normálnych hodnotách leukocytov (ich funkcie sa obnovia až po niekoľkých mesiacoch po transplantácii). Priebeh infekcií sa môže lísiť od infekcií

zdravých ľudí. Podľa závažnosti sa podáva anti-infekčná liečba v tabletách alebo v infúziach do žily. Napríklad v porovnaní so zdravou populáciou je častejší výskyt pásového oparu (infekčné ochorenie, ktoré sa prejavuje kožným výsevom sprevádzaným svrbením, pálením či bolestami pásového charakteru). Tento stav vyžaduje včasné liečbu virostatickami (lieky na zastavenie rastu vírusov), najlepšie venóznou formou (do žily), aby sa predišlo dlhodobým nepríjemným neuralgiám = bolestiam nervov.

3. Medzi oneskorené nežiaduce účinky patria

- sterilita (nemožnosť mať deti). Niektorým našim pacientom sa však aj po tomto výkone narodili zdravé deti. V súčasnosti je aj možnosť zmrazenia a uskladnenia spermí či vajíčok a ich použitia aj niekoľko rokov po transplantácii.
- veľmi zriedkavé druhotné poškodenie kostnej dreny (poruchy dozrievania krviniek, myelodysplastickej syndrómu, vyšší výskyt leukémií v porovnaní s bežnou populáciou)

7. Ako sa mám správať doma?

Vyhýbjte sa kontaktu s osobami, ktoré majú prejavy infekcie. Nevhodný je aj kontakt so zvieratami. Váš imunitný systém i napriek normálnym hodnotám bielych krviniek (leukocytov) sa upraví až niekoľko mesiacov po transplantácii, preto ste náhylnejší na infekcie. Nie je vhodné, aby ste sa vystavovali priamemu slnku, kúpali v bazénoch, či jazerách. Nadalej sa vyhnite konzumácií čerstvého drobného ovocia (napr. jahody, maliny, hrozno), vhodné sú druhy ovocia, ktoré sa dobre umývajú alebo čistia napr. banány, pomaranče, jablká a pod.

Liečba, ktorú dostanete, je v porovnaní s predchádzajúcou liečbou toxickejšia a vyžaduje niekoľkotýždňový pobyt v nemocnici. Je to forma liečby, ktorá je dostupná už niekoľko desaťročí a v súčasnej dobe pri správnej indikácii (voľbe) bezpečná. Jej úlohou je zvýšiť Vaše šance na život bez ochorenia, pre ktoré ju podstupujete. Napriek popísaným nežiadúcim účinkom tejto liečby, je väčšina z nich dočasná a vhodnou podpornou liečbou sa mnohé z nich dajú zmierniť. Nezabudnite, že zmeny Vášho zdravotného stavu, ako aj nejasnosti v súvislosti s touto liečbou počas celého pobytu v nemocnici, ale aj u Vás doma, môžete kedykoľvek konzultovať s ošetrojúcim personálom.

Bicykel a druhá šanca

Môj príbeh sa začal v marci roku 2000. Dovtedy som patril aj ja k tej veľkej skupine ľudí, ktorí si naivne namýšľajú, že ich sa problém rakoviny netýka, pretože práve im sa so šťastím vyhne. Bol to fatalný omyl. Keď sa úplnou náhodou prišlo na to, že mám rakovinu lymfatických uzlín, bolo neskoro si uvedomovať čo-koľvek. V tejto pre mňa beznádejnej a konečnej situácii mi však osud dal predsa ešte jednu šancu. Po kompletnej sérii chemo-terapie a po transplantácii kostnej dreny ma takmer po trištvrte-ročnej intenzívnej nemocničnej aj ambulantnej liečbe poslali domov - vyliečeného.

Už v čase medzi jednotlivými chemoterapiami mi pomáhala prekonávať určité problémy s chôdzou opatrná jazda na bicykli. Tá mi začala napomáhať aj pri nadobúdaní zaniknutej kondície, ale azda najdôležitejšie bolo to, že som počas jazd mimo nemocničného a izbového prostredia začal opäť zažívať svetielkujúce pocity optimizmu.

Keď som v predchádzajúcich rokoch sledoval heroické výkony amerického cyklistu Lancea Armstronga, viacnásobného víťaza Tour de France, v najťažších profesionálnych cyklistických pretekoch na svete, o ktorom bolo známe, že pred fantastickou sériou víťazstiev takisto podstúpil liečbu rakoviny, stal sa mi vzdialenosťou, ale napriek tomu mimoriadnej oporou. Viackrát mi preblesklo myšľou, že o niečo podobné, hoci v menšom meradle, by som sa mohol pokúsiť aj sám. Do úvahy prichádzala účasť na ne-profesionálnej „Etape Tour de France“, ktorá je už od roku 1992 súčasťou cyklistickej Tour de France, jedného z najťažších pretekov našej planéty. Toto sa mi aj podarilo zrealizovať na 15. ročníku Etapy, pre ktorú organizátori zámerne vybrali 15. etapu Tour de France. Tá merala 198 km a viedla z podpyrenejského mestečka Foix cez päť horských pyrenejských priesmykov a končila vo vysokohorskej dedinke Lourdenvielle. Jazdu v peletóne medzi cyklistami z celého sveta som prežíval celým telom, všetkými zmyslami ako jeden zo svojich najväčších dní v živote.

A aký celkový význam mala vlastne pre mňa táto dlhodobá snaha a námaha? S odstupom času môžem povedať, že okrem toho, že som patrične schudol, som aj nadobudol pomerne dobrú fyzickú aj psychickú kondíciu a pohodu. Toto mi zasa späť umožňuje realizovať mnohé ďalšie záujmové i pracovné projekty. Nimi sa snažim čo najplnšie využiť čas svojej druhej šance, ktorú žijem hlavne vďaka úspešnej transplantácii.

K. Kantek

