

Pregledni članek / Review article

## PRESADITEV KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC PRI OTROCIH V SLOVENIJI

### STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN IN SLOVENIA

S. Avčin, V. Rajić, J. Jazbec

*Klinični oddelek za hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

#### IZVLEČEK

Presaditev krvotvornih matičnih celic je visokospecializirana dejavnost, ki jo v Sloveniji zadnjih 25 let izvajamo na terciarni ravni v UKC Ljubljana. Pri otrocih smo od leta 1990 opravili 120 presaditev, od tega 99 na Pediatrični kliniki v Ljubljani. Nabor indikacij za presaditev se z leti nekoliko spreminja, med osnovnimi boleznimi pa prevladujejo levkemije, aplastična anemija in nevroblastom. V zadnjih letih je vse več bolnikov, pri katerih presaditev krvotvornih matičnih celic opravimo zaradi primarne imunske pomanjkljivosti in prirojenih bolezni presnove. Na osnovi sedanjih indikacij za presaditev lahko pričakujemo, da bomo v Sloveniji pri otrocih opravili 10–15 presaditev krvotvornih matičnih celic na leto.

**Ključne besede:** presaditev krvotvornih matičnih celic, indikacije, center za presaditve KMC, razvoj presaditve KMC v Sloveniji.

#### ABSTRACT

Haematopoietic stem cell transplantation is a highly specialised procedure, which has been performed by haematologists at the UKC Ljubljana for the past 25 years. Since 1990 there have been 120 transplantations in Slovenian children, 99 of these being performed at the Paediatric clinic in Ljubljana. The list of indications for transplantation is constantly changing; nevertheless, acute leukaemias, aplastic anaemia and neuroblastoma are the most frequent underlying diseases necessitating haematopoietic stem cell transplantation. In the last couple of years, the number of children transplanted for primary immunodeficiencies and inborn errors of metabolism has also been on the increase. Based on current indications, it is estimated that between 10 and 15 haematopoietic stem cell transplantations would be performed in children in Slovenia annually.

**Key words:** stem cell transplantation, indications, centre for HSCT, the development of HSCT in Slovenia

#### UVOD

Presaditev kostnega mozga oz. krvotvornih matičnih celic (PKMC) je intravenska infuzija krvotvornih matičnih celic (KMC) bolniku, pri katerem želimo

ponovno vzpostaviti normalno delovanje okvarjenega kostnega mozga (1). Glede na vir KMC razlikujemo dve vrsti PKMC – alogenično in avtologno. Pri avtologni PKMC bolnikove krvotvorne matične celice odvajamo in shranimo ter jih po mieloabla-

tivnem zdravljenju vrnemo bolniku. Ta način zdravljenja je smiselno pri zdravljenju predvsem tistih malignih bolezni, ki niso prizadele kostnega mozga. Ker je bolnik dajalec samemu sebi, se pri avtologni PKMC ne srečujemo s težavami zaradi tkivne skladnosti. O alogenični PKMC govorimo, če bolnik krvotvorne matične celice dobi od darovalca. Da ne pride do zavrnitvene reakcije, je potrebna zadostna tkivna skladnost med bolnikom in darovalcem. Z izbiro ustreznega darovalca skušamo zmanjšati verjetnost nastanka zavrnitvene reakcije. Če darovalčeve celice spoznajo gostitelja kot tujek, nastopi bolezen presadka proti gostitelju, ki je eden najpomembnejših neželenih pojavov po PKMC.

## **ZGODOVINA PRESADITVE KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC V SLOVENIJI**

Prvo uspešno PKMC sorodnega darovalca je leta 1956 opravil ameriški zdravnik dr. E. Donnall Thomas pri bolniku z levkemijo. Za svoj dosežek je leta 1990 prejel Nobelovo nagrado. Že štiri leta kasneje, leta 1960, so v Mariboru opravili prvo PKMC pri odraslem bolniku z akutno levkemijo. S sodobnim programom presajanja krvotvornih matičnih celic so na ozemlju Jugoslavije pričeli v Kliničnem centru Rebro v Zagrebu leta 1983. Odločitev za Zagreb kot prvi center za presajanje krvotvornih matičnih celic v Jugoslaviji so sprejeli na državni ravni, povezana pa je bila z izgradnjo jedrske elektrarne v Krškem. Prvo PKMC pri otroku, ki se je zdravil na Pediatrični kliniki v Ljubljani, so opravili 7. aprila 1989 v Zagrebu, in sicer pri deklici z akutno limfoblastno levkemijo. Julija istega leta so PKMC opravili še pri deklici z aplastično anemijo. V obeh primerih je šlo za alogenično PKMC sorodnega darovalca. Leta 1989 so začeli presaditve krvotvornih matičnih celic rutinsko izvajati tudi v Kliničnem centru v Ljubljani, sprva pri odraslih bolnikih, od leta 1991 pa program potekav dveh enotah za PKMC – za odrasle bolnike na Kliničnem oddelku za hematologijo Interne klinike, za otroke pa na Kliničnem oddelku za hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike Kliničnega centra v Ljubljani. Prvo alogenično PKMC v Sloveniji je pri otroku z aplastično anemijo leta 1991 opravila prim. Majda Benedik-Dolničar. Istega leta so pod vodstvom prim. Jožice Anžič izvedli

tudi prvo avtologno PKMC pri bolniku z nevroblastomom (3). Na ta način je bila vzpostavljena nova transplantacijska dejavnost Pediatrične klinike, ki pa zaradi akreditacijskih pravil ni bila popolna. Otroke, pri katerih je bila indicirana alogenična PKMC, a niso imeli primerne darovalca med družinskimi člani, smo še vedno pošiljali v tujino. Leta 2000 smo pri dečku z akutno limfoblastno levkemijo opravili prvo haploidentično PKMC; darovalec je bil otrokov oče, čeprav po tipizaciji HLA samo na pol skladen. Poseg je bil z vidika učinkovitosti zdravljenja sicer uspešen, vendar zaradi tehnične zahtevnosti izjema.

S pridobitvijo licence za izvajanje nesorodnih PKMC se je leta 2002 pojavila tudi možnost za izvajanje nesorodnih PKMC. Prvo presaditev perifernih matičnih celic nesorodnega darovalca so v Kliničnem centru v Ljubljani opravili pri odraslem bolniku spomladi leta 2002, že septembra istega leta pa tudi pri štiriletni deklici z akutno limfoblastno levkemijo. V letu 2004 je bila opravljena na Pediatrični kliniki prva presaditev popkovnične krvi (2). S tem je bil vzpostavljen tudi celoten sistem dejavnosti PKMC v UKC Ljubljana.

Začetni prostorski pogoji izvajanja transplantacijske dejavnosti so bili bolj ali manj improvizirani. Potekala je namreč na običajnem bolniškem oddelku s poostrenimi higienskimi ukrepi, vendar brez dodatnih varnostnih sistemskih rešitev. Začasno improvizirano rešitev smo vzpostavili leta 2005 z vgraditvijo sistema za čiščenje zraka, vendar pa je bil to le približek zelenega stanja. Dokončna rešitev prostorskih težav se je ponudila s selitvijo v poslopje nove pediatrične klinike leta 2009 s posebno enoto za presaditev krvotvornih matičnih celic, ki obsega dve enoposteljni sobi in je opremljena z nadtlanim sistemom s HEPA-filtracijo zraka.

## **INDIKACIJE ZA PRESADITEV KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC**

Pri izbiri bolnikov za PKMC upoštevamo indikacije, kot jih podaja Evropsko združenje za presaditev kostnega mozga (angl. *European Bone Marrow Transplant*, EBMT) (1). Od 22 PKMC v tuji niso večino opravili pred letom 2002, ko smobolnike za

Tabela 1. Indikacije za presaditev kostnega mozga pri otrocih po EBMT.

Table 1. Indications for bone marrow transplantation in children according to EBMT.

| Bolezen                       | Status bolezni | Alo-sorodna | Alo-nesorodna | Avtologna |
|-------------------------------|----------------|-------------|---------------|-----------|
| akutna mieloblastna levkemija | CR1 netvegana  | N           | N             | N         |
|                               | CR1 tvegana    | R           | N             | R         |
|                               | CR2            | R           | RP            | R         |
| akutna limfoblastna levkemija | CR1 netvegana  | N           | N             | N         |
|                               | CR1 tvegana    | RP          | RP            | N         |
|                               | CR2            | R           | R             | RP        |
| ne-Hodgkinov limfom           | CR1            | N           | N             | N         |
|                               | CR2            | R           | RP            | RP        |
| Hodgkinov limfom              | CR1 relaps     | N           | N             | N         |
|                               |                | RP          | D             | R         |
| mielodisplastični sindrom     |                | R           | RP            | N         |
| imunska okvara                |                | R           | R             |           |
| aplastična anemija            |                | R           | RP            |           |
| prirojene motnje presnove     |                | RP          | RP            |           |
| solidni tumorji               |                | N           | N             | RP        |

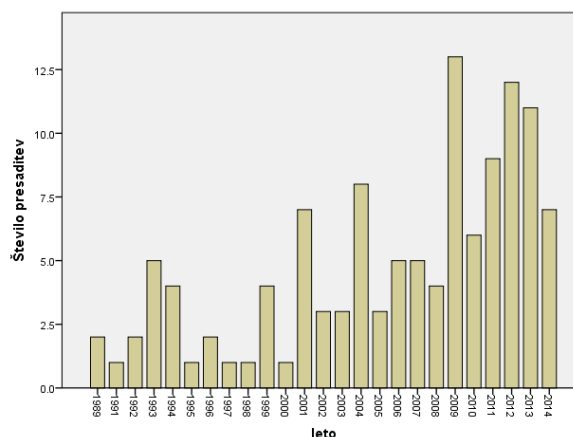
Legenda: Alo – alogenična presaditev; CR1 – prvaremisija bolezni; CR2 – druga remisija bolezni; N – ni priporočena; R – rutinsko; RP – v okviru raziskovalnega protokola; D – v razvoju.

nesorodne presaditve morali pošiljati v tujino. Po letu 2002 smo v tujino pošiljali le bolnike z boleznimi, ki jih uvrščamo v kategorijo t. i. še ne ustaljenih indikacij za PKMC (4). Pri teh indikacijah je združenje EBMT sprejelo soglasje, da posege izvajajo le v specializiranih transplantacijskih centrih.

## PREGLED IN ANALIZA PODATKOV REGISTRA OTROK S PRESADITVIJO KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC V SLOVENIJI

V registru otrok s presaditvijo krvotvornih matičnih celic, ki ga vodimo na Kliničnem oddelku za hematologijo in onkologijo pediatrične klinike v Ljubljani, je bilo junija 2014 registriranih 120 PKMC pri 114 otrocih. Pri eni deklici je bila avtologna presaditev v skladu s protokolom zdravljenja meduloblastoma opravljena trikrat. Pri petih otrocih je bila presaditev opravljena dvakrat, bodisi zaradi odpovedi presadka ali ponovitve bolezni bodisi zaradi protokola zdravljenja. Na pediatrični kliniki v Ljubljani smo opravili 99 presaditev. Povprečna starost ob presaditvi je bila 8,2 leta. Najmlajši bolnik je bil ob presaditvi star 6 mesecev, najstarejša bolnica pa 22 let. Med bolniki je nekaj več dečkov (71 bolnikov oz. 59,2 %).

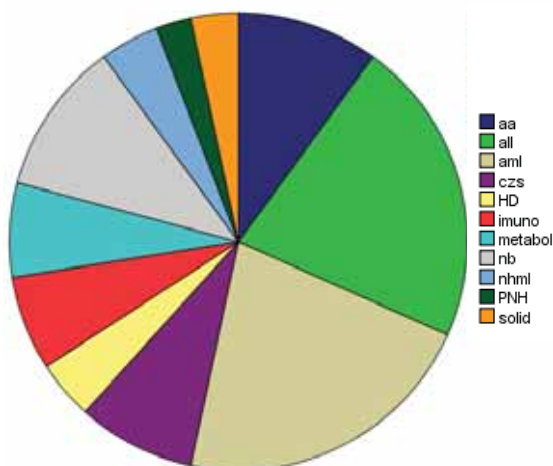
Na sliki 1 prikazujemo, kako je v obdobju 1990–2014 naraščalo število opravljenih PKMC pri otrocih v Sloveniji. Delež v tujini opravljenih presaditev je po letu 2002, odkar v Ljubljani izvajamo tudi alogenične PKMC nesorodnih dajalcev, znatno upadel. Po letu 2002 bolnike napotimo v tujino samo v izjemnih primerih, ko gre za redko indikacijo, ki zahteva specifično obravnavo, pogojeno z osnovno boleznijo.



Slika 1. Število letno opravljenih presaditev krvotvornih matičnih celic pri otrocih v Sloveniji v obdobju 1990–2014.

Figure 1. Annual number of children with hematopoietic stem cell transplantation in period 1990–2014.

Med transplantiranimi bolniki glede na osnovno bolezen prevladujejo bolniki z levkemijami; ti predstavljajo kar 40 % vseh bolnikov s PKMC. Med njimi je 26 (21,7 %) bolnikov z akutno limfoblastno levkemijo in 22 (18,3 %) bolnikov z akutno mieloblastno levkemijo. Tretja najpogostejša hematološka diagnoza je aplastična anemija (12 bolnikov oz. 10 %). Pomembna skupina bolnikov so še bolniki z nevroblastomom, ki jih je v zadnjih letih zaradi spremenjene strategije zdravljenja bolnikov z visokotveganimi oblikami nevroblastomavedno več (13 bolnikov oz. 10,8 %). Med bolniki z neonkološkimi in nehematološkimi osnovnimi boleznimi prevladujejo bolniki s prirojenimi imunskimi pomanjkljivostmi (8 bolnikov) in bolniki s prirojenimi motnjami presnove (8 bolnikov). Strukturo bolnikov glede na osnovno bolezen prikazujemo na sliki 2.



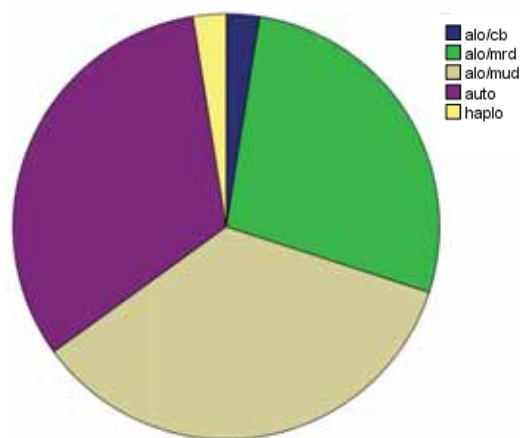
Slika 2. Struktura bolnikov s presajenimi krvotvornimi matičnimi celicami glede na osnovno bolezen.

Figure 2. Structure of the cohort of children with haematopoietic stem cell transplantation according to underlying disease.

Legenda/Legend: aa – aplastična anemija/aplastic anemia; all – akutna limfoblastna levkemija/acute lymphoblastic leukemia; aml – akutna mieloblastna levkemija/acute myeloblastic leukemia; czs – tumorji osrednjega živčevja/central nervous system tumors; HD – Hodgkinova bolezen/Hodgkin's disease; imun – prirojene motnje imunosti/primary immunodeficiencies; metabol – prirojene motnje presnove/inborn errors of metabolism; nb – nevroblastom/neuroblastoma; nhml – ne-Hodgkinov limfom/non-Hodgkin lymphoma; PNH – paroksizmalna nočna hemoglobinurija/paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; solid – solidni tumorji/solid tumors.

Kot vir KMC smo največkrat uporabili alogenične celice nesorodnih dajalcev, in sicer pri 42 bolnikih

(35 %). Avtologno PKMC smo opravili v 39 primerih (32 %), vendar pa je šlo v treh primerih za t. i. tandemsko presaditev, zato je bilo bolnikov z avtologno presaditvijo dejansko 35. KMC sorodnega darovalca smo kot vir uporabili pri 33 bolnikih (27,5 %), v večini primerov celice, pridobljene iz kostnega mozga. Sorojenci naših bolnikov so namreč v veliki večini tudi sami mladoletne osebe, pri katerih stimulacija zdravega kostnega mozga za namen zbiranja krvotvornih matičnih celic zaradi etičnih razlogov ni prva izbira.

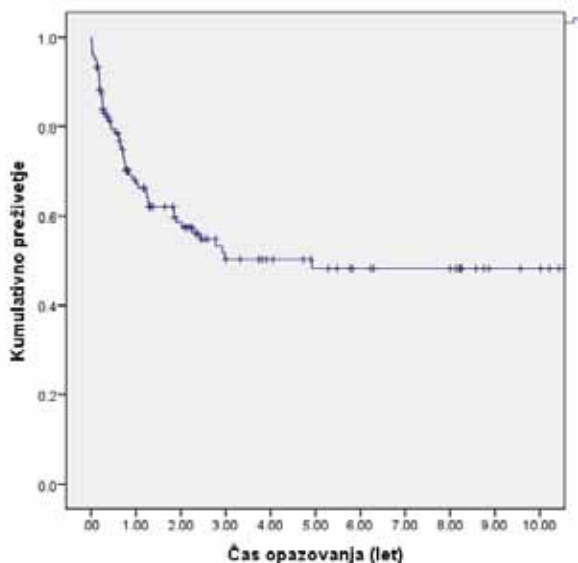


Slika 3. Delež opravljenih presaditev krvotvornih matičnih celic glede na vir celic.

Figure 3. Proportion of transplanted patients according to the source of haematopoietic stem cells.

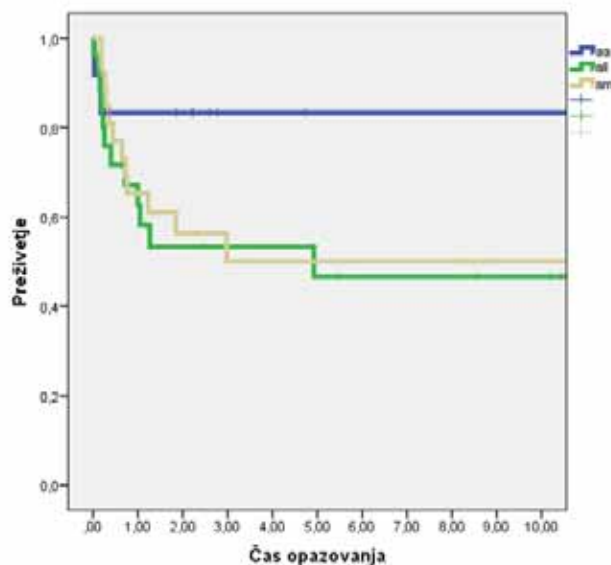
Legenda/Legend: alo/cb – alogenična popkovnična kri/allogenic cord blood; alo/mrd – alogenične, sorodnega dajalca/allogenic matched related; alo/mud – alogenične, skladnega nesorodnega dajalca/allogenic match edunrelated donor; auto – avtologne/autologus; haplo – haploidentični darovalec/haploidentical donor.

Pri analizi preživetja otrok po PKMC moramo upoštevati, da so bile indikacije za presaditev zelo različne, pri čemer so se v obdobju, ki ga analiziramo, indikacije za presaditev tudi pomembno spreminjale. Posamezne indikacije, npr. avtologna PKMC pri napredovalih oblikah solidnih tumorjev (npr. rabdomiosarkom), so iz nabora indikacij praktično izginile, hkrati pa se vse bolj širi nabor nehematoloških in neonkoloških bolezni, pri katerih je PKMC ena od metod zdravljenja. Celokupno petletno preživetje vseh otrok, ki so zajeti v naš registerne glede na indikacijo, je 48 %, pri čemer je verjetnost smrti tri leta po presa-



Slika 4. Celokupno preživetje otrok po presaditvi krvotvornih matičnih celic v Sloveniji.

Figure 4. Overall survival of children after haematopoietic stem cell transplantation in Slovenia.



Slika 5. Preživetje otrok z aplastično anemijo, akutno limfoblastno levkemijo in akutno mieloblastno levkemijo po PKMC.

Figure 5. Survival of children with a plastic anemia, acutely mphoblastic and acutemy eloblastic leukemia after haematopoietic stem cell transplantation.

ditvi relativno majhna, smrt pa večinoma nastopi v prvem in drugem letu po presaditvi.

Bolj zanimive podatke nam ponuja analiza preživetja posameznih skupin bolnikov z isto osnovno diagnozo. Na sliki 5 prikazujemo preživetje bolnikov z najpogostejšimi hematološkimi diagnozami –aplastično anemijo, akutno limfoblastno levkemijo in akutno mieloblastno levkemijo. Med 12 bolniki z aplastično levkemijo sta zaradi zgodnjih zapletov po PKMC umrla dva bolnika, pri desetih bolnikih pa ugnjezen presadek deluje normalno in dovoljuje tudi ukinitvev imunosupresivnega zdravljenja.

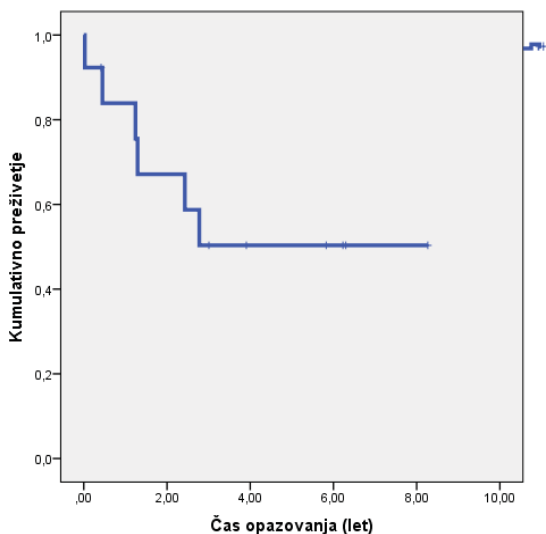
Petletno preživetje je pri otrocih s presaditvijo zaradi akutne levkemije nekaj manj kot 50 %: prilimfoblastni obliki 46 %, pri mieloični levkemiji pa celo 50 %. Pri večini otrok z akutnolimfoblastnoanemijo je smrt nastopila kot posledica ponovitve osnovne bolezni. Pri tem moramo upoštevati dejstvo, da se pri otrocih z akutno limfoblastno levkemijo za presaditev odločimo obponovitvi bolezni ali prisotnosti izbranih dejavnikov tveganja za ponovitev, pri mieloblastni levkemiji pa se za presaditev pogosto

odločimo že v primarnem zdravljenju, torej ob prvi remisiji. V vseh primerih gre za alogenično presaditev, saj avtologna presaditev pri teh boleznih ne igra pomembne vloge.

Med bolniki z avtologno PKMC je največ bolnikov z nevroblastomom. Pri njih je ob višjem stadiju bolezni (3 oz. 4) ali prisotnosti dodatnih dejavnikov tveganja (amplifikacija onkogenega n-myc) avtologna presaditev sestavni del terapevtskega protokola. Z intenziviranjem kemoterapevtskega dela zdravljenja, z dodatnim zdravljenjem z diferenciacijskim agensom (cis-retinojsko kislino) v vzdrževalnem zdravljenju in z megaterapijo s podporo avtolognih KMC smo tako uspeli izboljšati preživetje otrok z biološko neugodnimi oblikami nevroblastoma oziroma napreduvalimi stadiji na kar 50 %.

## ZAKLJUČEK

Epidemiološki podatki kažejo, da lahko na osnovi sedanjih indikacij v Sloveniji pričakujemo 10–15 presaditev matičnih krvotvornih celic pri otrocih na



Slika 6. Preživetje otrok z nevroblastomom po avtologni presaditvi krvotvornih matičnih celic.

Figure 6. Survival of children with neuroblastoma after autologous hematopoietic stem cell transplantation.

leto. Ocene se z leti spreminjajo, saj se pojavljajo nove indikacije, nekatere indikacije pa se opuščajo. Z izboljšanjem tehnik pridobivanja KMC in napredkom pri obdelavi in pripravi presadka kot tudi pri izvajanju podpornega zdravljenja ter obvladovanju preprečevanja in zdravljenja bolezni presadka proti gostitelju pričakujemo, da se bo število PKMC v prihodnosti še naprej povečevalo. Poudarjamo, da so presaditve krvotvornih matičnih celic izrazito multidisciplinarno delo, ki poleg hematološke ekipe vključuje tudi številne druge specialiste, tako pri obravnavi pred presaditvijo kot tudi pri vodenju bolnikov po opravljeni presaditvi. Z naraščanjem števila opravljenih PKMC se vse bolj zavedamo tudi poznih posledic PKMC, ki so lahko posledica presaditve ali osnovne bolezni, ki je razlog presaditve (5). Prav zaradi specifičnih problemov po presaditvi je obravnavanje bolnikov, še posebej otrok, kompleksna in zahteva dobro sodelovanje med bolnikovim primarnim zdravnikom, transplantacijskim centrom in specialisti drugih strok.

## LITERATURA

1. Gratwohl A. Organisational aspects. In: Apperly JF, Gluckman E, Gratwohl A, eds. Blood and bone marrow transplantation. The EBMT Handbook. Paris: European school of Haematology, 2000; 13–29.
2. Rožman P, Jazbec J, Domanovič D. Presaditve matičnih celic iz popkovnične krvi – dve desetletji kliničnih izkušenj. Zdrav Vestn 2012; 81(5): 413–21.
3. Jazbec J, Anžič J, Benedik-Dolničar M, Kitarnovski L, Velenšek-Prestor V, Rajić V, Pretnar J. Presaditev krvotvornih matičnih celic pri otrocih v Sloveniji – stanje in perspektive. In: Kržišnik C, Battelino T. Izbrana poglavja iz pediatrije 19: Novosti v klinični pediatriji, obnovitvena rehabilitacija, pediatrična alergologija. Ljubljana: Katedra za pediatrijo, 2007; 61–7.
4. Pretnar J, Jazbec J. Program presajanja kostnega mozga v Sloveniji. In: Beović B, Strle F, Čižman M, eds. Okužbe pri transplantirancih. Novosti v infektologiji. Infektološki simpozij 2005. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za kemoterapijo, 2005; 93–6.
5. Apperley JF, Rio B, Kljungman P, Kolb HJ. Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT). Outcome of conceptions in male and female patients previously treated by transplantation. Bone Marrow Transplant 1997; 19 (Suppl 1).

### Kontaktna oseba / Contact person:

Asist. Simona Avčin, dr. med.

Klinični oddelek za hematologijo in onkologijo

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva 20

SI-1000 Ljubljana

e-pošta: simona.avcin@kclj.si