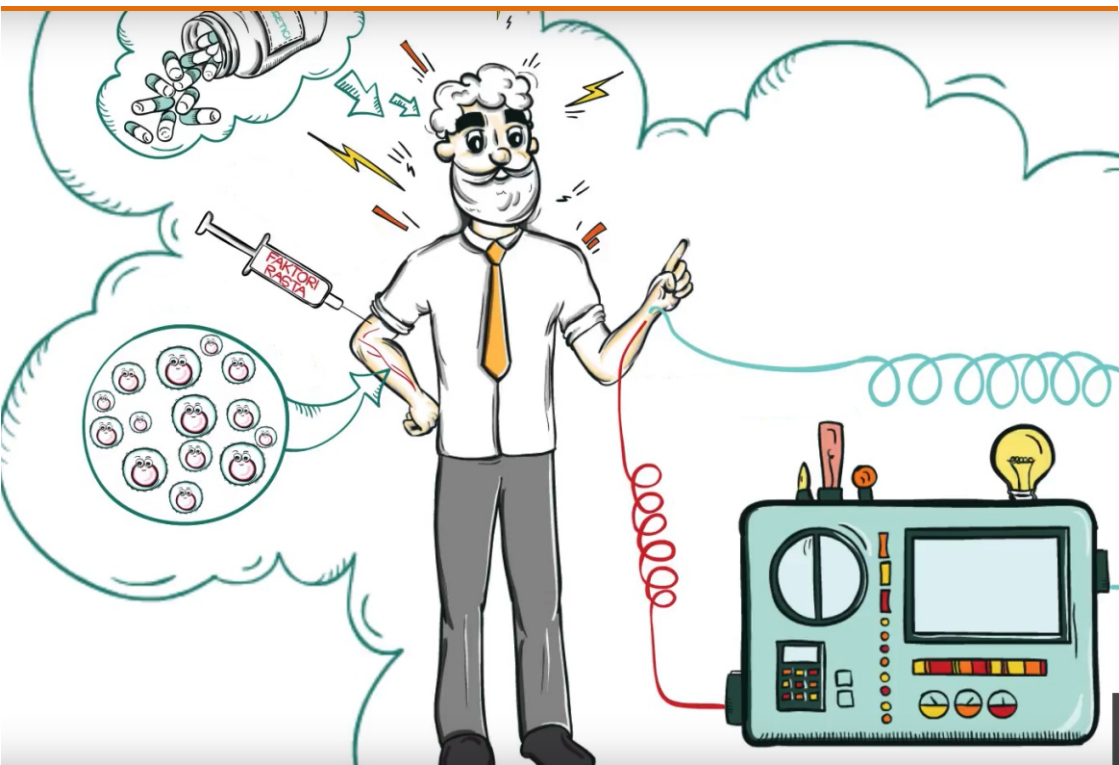


# Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze



Namenjeno pacijentima i članovima  
porodica obolelih od limfoma



LIPA

Udruženje obolelih od limfoma

***Ova brošura predstavlja rezultat dugogodišnjeg rada i napora udruženja pacijenata, hematologa kliničkih centara u Beogradu, Nišu i Kragujevcu.***

***Želimo da vam predstavimo novu formu brošure koja će pomoći pacijentima i njihovim porodicama da lakše prebrode period koji ih očekuje u toku lečenja, kao i u periodu nakon toga.***

***Želimo da se zahvalimo svima koji su uzeli učešće u stvaranju ove brošure zbog iskazane vizije, kreativnosti i upornosti.***

***Naročitu zahvalnost dugujemo Prof. dr Mileni Todorović Balint, klinika za hematologiju KCS, zbog nesebične podrške i stručnih saveta koje nam je dala u toku izrade filma «Kako pobediti Hočkinov limfom», na osnovu čega je i nastala ova brošura.***

**Niste sami, pridružite nam se!**

Za više informacija posetite stranicu [www.lipa.org.rs](http://www.lipa.org.rs)  
ili [www.bloodcancer101.org.rs](http://www.bloodcancer101.org.rs)

---

**Udruženje obolelih  
od limfoma *LIPA***



# Sadržaj

<b>1</b>	<b>Transplantacija MČH</b>	
	Uvod	2
	Osnovni pojmovi TMČH	4
	Izvori matičnih ćelija	6
	Vrste transplantacije	8
	Procedura transplantacije	11
	Komplikacije nakon transplantacije	13
<b>2</b>	<b>Podrška</b>	
	Podrška pacijentima	14
<b>3</b>	<b>Korišćeni izvori</b>	
	Korišćeni izvori	15
<b>4</b>	<b>Beleške</b>	16

### Uvod

Ova brošura je namenjena osobama obolelim od limfoma, koje treba da se podvrgnu transplantaciji matičnih ćelija hematopoeze, kao i njihovim porodicama.

Kod većine novodijagnostikovanih pacijenata sa limfomom (njih oko 60%) se postižu dugotrajne remisije nakon terapija, što vodi ka izlečenju. Međutim kod jednog broja pacijenata bolest se vraća, odnosno dolazi do recidiva bolesti. Što se recidiv brže javi, bolest je po prirodi agresivnija. Kod oko 10% pacijenata bolest je rezistentna na terapiju.

Pacijenti koji ne reaguju na terapiju ili kod kojih se javio recidiv, predstavljaju visokorizične bolesnike koji mogu biti kandidati za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze – TMČH.

Ukoliko je pacijent kandidat za pomenutu proceduru, kod njega se vrši izdvajanje matičnih ćelija hematopoeze, primenjujuću „salvage“, tj. terapiju na bazi platine. Izdvojene ćelije se kasnije koriste u procesu transplantacije.

Ćelije hematopoeze nastaju u kostnoj srži. Kostna srž je sunđerasto tkivo u kostima. Sve krvne ćelije se stvaraju u kostnoj srži. Zdrava kostna srž odraslog čoveka stvara oko 3 000 000 crvenih krvnih zrnaca i 120 000 belih krvnih zrnaca svake sekunde.

Sve te ćelije vode poreklo od matične ćelije, kojih ima nekoliko u milion ćelija kostne srži. Matične ćelije imaju i potencijal samoobnavljanja.

Zdrava kostna srž proizvodi tri tipa krvnih ćelija:

- Crvena krvna zrnca
- Bela krvna zrnca
- Trombocite – krvne pločice

**Crvena krvna zrnca** sadrže protein – **hemoglobin**, čiji je zadatak da prenosi kiseonik od pluća do ostalih ćelija i tkiva. Nedostatak hemoglobina izaziva anemiju (malokrvnost) i uzrokuje slabost, malaksalost i gubitak daha. Crvena krvna zrnca žive u cirkulaciji oko 120 dana.

**Trombociti ili krvne pločice** imaju ulogu u formiranju krvnog ugruška kod povreda, te tako preveniraju nastanak ozbiljnijih krvarenja. Smanjeni broj trombocita dovodi do pojave modrica ili krvarenja iz manjih ranica, usta ili creva. Trombociti žive svega 8 dana u cirkulaciji.

**Bela krvna zrnca** imaju ulogu u odbrani organizma protiv raznih patogena (bakterija, virusa, gljivica, parazita). Postoji nekoliko tipova belih krvnih zrnaca:

- **Neutrofilni granulociti – neutrofili** su najvažniji u odbrani organizma od raznih vrsta infekcija
- **Limfociti** su odgovorni za stvaranje antitela. Određeni tipovi limfocita mogu živeti od nekoliko godina do svega nekoliko sati ili dana. Limfociti imaju sposobnost da prepoznaju strane ćelije u organizmu i započinju borbu kako bi ih eliminisali.

### Osnovni pojmovi TMČH

Zračna i citostatska terapija koje se koriste u lečenju limfoma, vrlo često oštećuju kostnu srž, pa se tako proces normalne produkcije krvnih ćelija remeti. Ako je kostna srž nepovratno oštećena što osnovnom bolešću, što terapijama korišćenim u lečenju, pristupa se kod nekih pacijenata, transplantaciji matičnih ćelija hematopoeze.

TMČH se koristi umesto izraza transplantacija kostne srži, koji se koristio ranije.

TMČH je proces zamene ili obnavljanja hematopoeznog sistema primaoca, tj. bolesnika.

Kada kostna srž pacijenta ne može da proizvodi nove krvne ćelije zbog razloga koji su navedeni, ili iz nekog drugog razloga, kod njega se kao posledica tog stanja može javiti anemija, sklonost ka infekcijama ili obilnijim krvarenjima.

Anemija se može kontrolisati i lečiti transfuzijama eritrocita. Međutim, bela krvna zrnca se ne mogu dati putem transfuzije a i transfuzija trombocita je ograničena zbog kratkog životnog veka trombocita.

U odnosu na to ko je davaoc matičnih ćelija, transplantacija se deli na dva tipa.

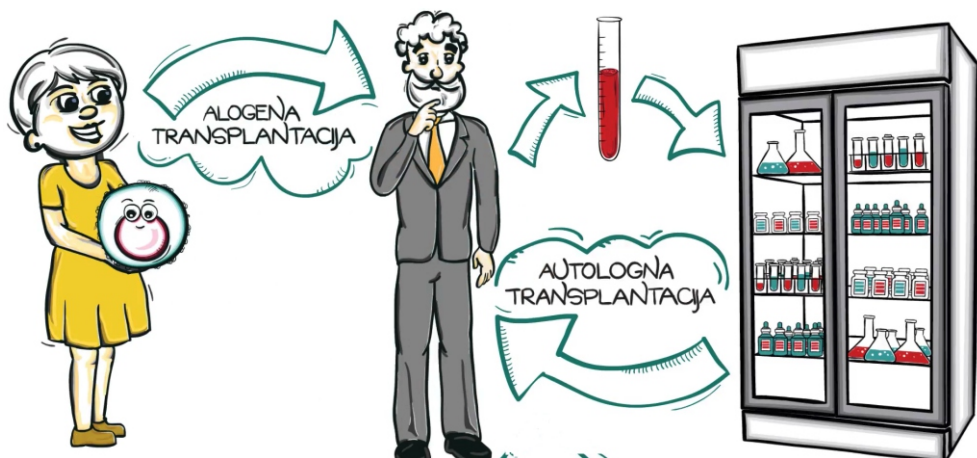
Kada se bolesniku daju zdrave matične ćelije, koje su njegove sopstvene matične ćelije, prikupljene pre nastanka bolesti ili u procesu samog lečenja, što je mnogo češći slučaj, govorimo o **autolognoj transplantaciji**.

Ukoliko je davaoc matičnih ćelija srodna ili nesrodna osoba radi se o **alogenoj transplantaciji**. Najbolji davaoci kod alogene transplantacije su:

- Identični, jednojajčani blizanci – *singena transplantacija*
- Član porodice ili srodni donor. Najčešći donori su rođeni brat ili sestra i vrlo retko roditelji ili dete
- Nesrodni podudarni davaoc

Glavno ograničenje kod transplantacije je primena visokodozne hemioterapije ili radioterapije pre same transplantacije.

Alogena transplantacije se ne preporučuje bolesnicima starijim od 55 godina, dok autologna transplantacija nosi manje rizika, pa je starosna granica za obavljanje te procedure negde pomerena i na 70 godina, što, naravno, zavisi od celokupnog zdravstvenog stanja pacijenta.



### Izvori matičnih ćelija

Transplantacija matičnih ćelija je sastavni deo terapijske procedure kod leukemija, limfoma i mijeloma.

*Kostna srž* je do pre dve decenije bila jedini izvor ćelija za transplantaciju. Procedura prikupljanja ćelija iz kostne srži nazvana je “*harvesting*” i sprovodi se u opštoj anesteziji. Rizici i neželjeni efekti kod zdravih osoba, od kojih se ćelije prikupljaju, su vrlo mali.

Uzima se uglavnom oko 1l kostne srži, iz grudne kosti, što zapravo predstavlja manji deo ukupne količine kostne srži zdravog, odraslog čoveka, tako da se ta količina od 1l vrlo brzo restituiše.

U slučaju autologne transplantacije, pacijent je sam sebi donor i koristi sopstvene ćelije, koje se nakon prikupljanja zamrzavaju i mogu se čuvati mesecima ili čak i godinama, ukoliko za tim ima potrebe.

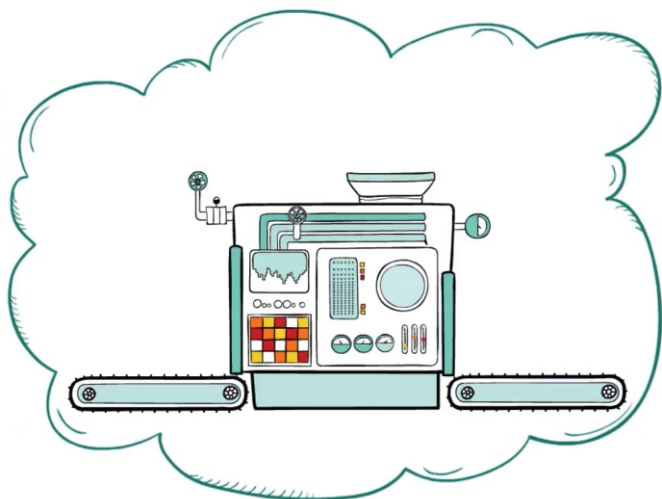
*Periferna krv* sadrži vrlo mali broj cirkulišućih matičnih ćelija. Taj broj je nedovoljan za process transplantacije, pa se zato koriste “*faktori rasta*” u cilju mobilizacije matičnih ćelija. Zdravim donorima daju se u vidu potkožnih injekcija. Nakon primene faktora rasta kao neželjeni efekat se može javiti bol u kostima. Ukoliko je bolesnik taj iz čije periferne krvi se prikupljaju matične ćelije, faktori rasta se daju u sklopu tzv. “*mobilizacije terapije*”. Kada broj matičnih ćelija dostigne “*kritični broj*”, bolesnik je spreman za njihovo izdvajanje. Proces izdvajanja ćelija se naziva **afereza**.



Afereza se obavlja pomoću separatora krvnih ćelija, koji prikuplja matične ćelije iz periferne krvi donora. Sam proces afereze nije bolan i obavlja se bez anestezije, traje par sati i rizici od eventualnih komplikacija su minimalni.

Praksa je pokazala da se pacijenti koji su primili matične ćelije prikupljene iz periferne krvi brže oporavljaju u odnosu na one koji dobiju matične ćelije prikupljene iz kostne srži, zbog manjeg rizika od posttransplantacionih komplikacija.

*Umbilikalna krv* se uzima nakon rođenja bebe iz sudova umbilikalne vrpce. Umbilikalna vrpca sadrži samo bebinu krv, jer majčina ćelije ne mogu proći placentalnu barijeru. Procedura prikupljanja ćelija iz krvi pupčanika nije rizična ni za bebu ni za majku. Ograničavajući faktor za primenu jeste manji broj matičnih ćelija prikupljenih na ovaj način, te se uglavnom ovako prikupljene matične ćelije mogu koristiti u proceduri transplantacije kod dece.



### Vrste transplantacije

#### Autologna transplantacija

Izvor matičnih ćelija u slučaju autologne transplantacije je sam bolesnik. Autologne matične ćelije mogu biti kontaminirane tumorskim ćelijama, pa se u tim situacijama transplantant prečišćava postupkom prečišćavanja pozitivnom ili negativnom selekcijom. Tim se postupkom, međutim, smanjuje broj matičnih ćelija potrebnih za transplantaciju.

#### Alogena (donorska) transplantacija

Svaka transplantacija gde je izvor matičnih ćelija donor naziva se alogena transplantacija. Nepodudaranje u tkivnim antigenima izaziva imunsku reakciju između davaoca i primaoca, tj. donora i bolesnika. Telo pravi razliku između sopstvenih tkiva i tuđih tkiva koja su prepoznata kao strana i napadnuta. Sve se to dešava putem procesa prepoznavanja specifičnih markera na ćelijskoj površini, *humanih leukocitnih antigena – HLA antigena*.

Postoji 6 glavnih HLA-antigena, koji se nasleđuju od roditelja. Po tri antigena čine paket koji se naziva *haplotip*.

Zbog ovakvog načina nasleđivanja, svako od dece istih roditelja, imaju 25% šanse da su tkivno podudarni, 25% šanse da su nepodudarni i 50% šanse da su haploidentični. Podudarnost nikada ne može biti apsolutna (100%), sem u slučaju jednojajčanih blizanaca, kada govorimo o *singenskoj alogenoj transplantaciji*.

Alogeni transplantant sadrži imunske ćelije donora. Kada te ćelije prepoznaju ćelije primaoca kao strane i napadnu ih, govorimo o bolesti *kalem protiv domaćina-GvHD*. Ova reakcija može biti veoma teška i nekada životno ugrožavajuća.

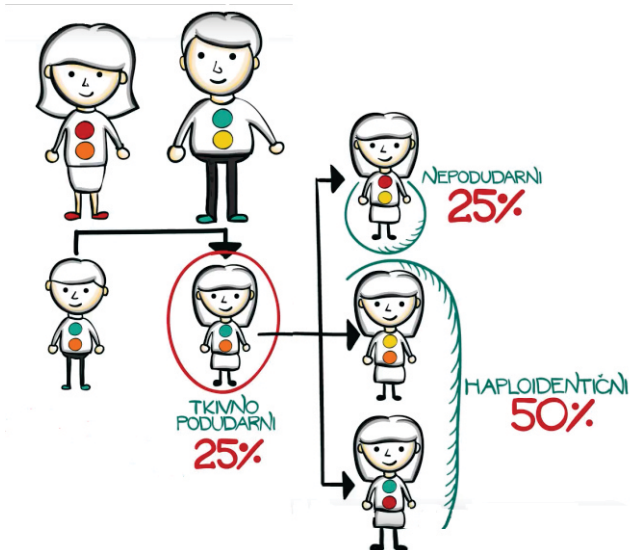
Međutim, u nekim slučajevima, ćelije donora napadaju tumorske ćelije primaoca, što je poznato kao efekat kalem protiv tumora, što je korisno za samog primaoca, tj. bolesnika.

GvHD (Graft versus Host Disease) može biti vrlo ozbiljno stanje koje se suzbija korišćenjem immunosupresivnih lekova.

### Srodni donori - HLA identični

Transplantacija između identičnih blizanaca, singena transplantacija, je izuzetno retka. Kako su donor i primaoc genetski identični, mogućnost odbacivanja transplantata je izuzetno retka.

Srodni donor je najčešće brat ili sestra, ređe deca ili roditelji. Da bi se transplantacija sprovela, u ovom slučaju podudarnost mora biti 50%.



### Nesrodni donori – dobrovoljni davalac

Za bolesnike koji nemaju srodnog davaoca, neophodno je izvršiti pretragu, prvo nacionalnog a zatim i međunarodnog registra dobrovoljnih davaoca matičnih ćelija. HLA podudarni nesrodni donor je volonterski nesrodni davaoc matičnih ćelija. U svetskom registru postoji nekoliko miliona davaoca matičnih ćelija.

### Umbilikalna krv

Prednost transplantacije gde je izvor matičnih ćelija krv iz pupčanika je ta da nije potrebna izražena HLA podudarnost donora i primaoca. Istovremeno, nedostatak je mali broj matičnih ćelija u jednoj jedinici umbilikalnog transplantata za potrebe transplantacije odrasle osobe, te se koristi više jedinica umbilikalne krvi, i takve transplantacije se najčešće sprovode kod dece.



### Procedura transplantacije

Pre same transplantacije bolesnici primaju hemioterapiju koja se naziva **kondicioni režim** i eventualno radioterapiju u cilju uništenja sopstvenih ćelija kostne srži. Taj proces se naziva *mijeloablacija*.

U slučaju alogene transplantacije neophodna je prevencija odbacivanja transplantata. Tipični kondicioni režim za većinu alogenih transplantacija sadrži bisulfan i ciklofosfamid ili ciklofosfamid i ozračivanje celog tela. Za starije bolesnike i one sa pridruženim bolestima primenjuje se nemijeloablativna, tzv. mini transplantacija sa manje intenzivnim kondicionim režimom.

U početku, nakon transplantacije, od dve vrste ćelija stvara se “*mešani himerizam*”, da bi u daljem toku prihvatanja alogenih transplantata bio uspostavljen “*donorski himerizam*”, što ukazuje na to da je bolesnikova kostna srž zamenjena donorskim ćelijama.

Kod autologne transplantacije nema odbacivanja transplantanata, a kondicioni režim je izuzetno agresivan u cilju uništenja malignih ćelija. Standardni kondicioni režim kod ovakve vrste transplantacije je CBV ili BEAM.

#### Davanje kondicionog režima

Visokodozna hemioterapija daje se preko centralnog venskog katetera. Sve infuzije, transfuzije kao i sam transplantant daju se preko ovog katetera. U toku davanja kondicionog režima, javlja se mučnina koja se leči lekovima iz grupe anti-emetika.

## Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze

Kada se matične ćelije daju primaocu, one putem cirkulacije pronalaze put ka kostnoj srži gde će se "ukalemiti". Rezultat krvne slike pokazuje kada dolazi do oporavka krvnih loza, tj. kada je prihvaćen transplantant. Prihvatanje kalema naziva se "engrafment".

Period oporavka iznosi, u proseku, oko dve nedelje. Primena faktora rasta ubrzava oporavak kostne srži i stimuliše produkciju normalnih granulocita i monocita. Skraćujući period oporavka, smanjuje se i rizik od infekcija.



### Komplikacije nakon transplantacije

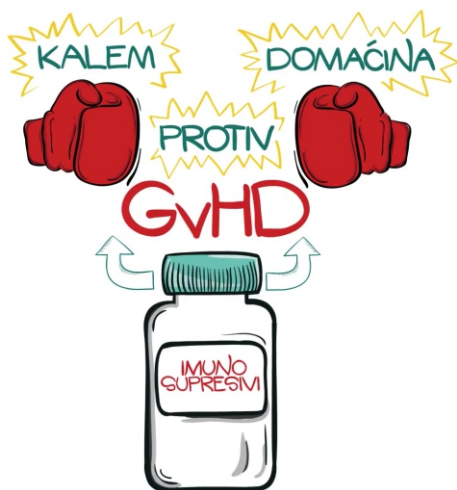
Nakon alogene transplantacije, najteža komplikacije je bolest kalem protiv domaćina, o kojoj smo već pisali.

Akutni GvHD javlja se obično u prvih sto dana nakon transplantacije, tipično se javlja kao crvenilo na koži, zahvata jetru ili creva, što uzrokuje mučninu, povraćanje, dijareju ili žuticu.

Hronični GvHD se ispoljava na različite načine, zahvatajući kožu, pluća, jetru ali i ceo digestivni trakt. Obično se javlja nakon trećeg meseca nakon transplantacije, ali se u nekim slučajevima može javiti i nakon šest meseci, pa čak i nakon godinu dana.

Kod autologne transplantacije, komplikacije su znatno ređe.

Ostale komplikacije, kod svih vrsta transplantacije, mogu nastati zbog infekcija, krvarenja ili toksičnog dejstva hemioterapije.



## Podrška pacijentima

Čekanje na transplantaciju kao i život nakon transplantacije, često je ispunjen strahom i brigom. Prijatelji i članovi porodice mogu biti od velike pomoći. Od pomoći može biti i razgovor sa pacijentima koji boluju ili su bolovali od limfoma i koji su prošli kroz proces transplantacije.

Važno je imati na umu da je svaka osoba različita. Sve odluke vezano za terapiju i lečenje trebalo bi da donosi stručna osoba, jer ono što je odgovarajuće za jednu osobu možda ne odgovara drugoj.

Česta je zabrinutost za budućnost, porodicu i materijalnu situaciju. Dodatno opterećenje predstavljaju kontrole, pregledi, terapije i boravci u bolnici. Lekari, medicinske sestre mogu da odgovore na pitanja vezana za lečenje. Razgovor sa psihologom može da pomogne kada pacijent želi da razgovara o svojim osećanjima, strahovima i brigama.

Pozitivan stav, uz obavezno pridržavanje saveta lekara i podršku ljudi iz vašeg okruženja, ključ su napretka na vašem putu ka ozdravljenju.

Prevazilaženje tih problema je lakše ukoliko su pacijentima dostupne informacije o bolesti i ukoliko postoje grupe koje će pružiti podršku. U Srbiji postoji Udruženje obolelih od limfoma - **LIPA**. Sve informacije o Udruženju možete dobiti na **[www.lipa.org.rs](http://www.lipa.org.rs)**.



**NISTE SAMI! PRIDRUŽITE NAM SE!**



***Korišćeni izvori***

[www.lipa.org.rs](http://www.lipa.org.rs)

[www.lymphomacoalition.org](http://www.lymphomacoalition.org)

[www.bloodcancer101.org.rs](http://www.bloodcancer101.org.rs)

Film “ Kako pobediti hoćkinov limfom” -  
Udruženje LIPA  
Scenario Prof. dr Milena Todorović Balint





Za više informacija posetite:



**LIPA**

Udruženje obolelih od limfoma

[www.lipa.org.rs](http://www.lipa.org.rs)  
[www.bloodcancer101.org.rs](http://www.bloodcancer101.org.rs)

Štampanje ove brošure je podržano od strane kompanija

Janssen 