

HEMATOLOGIJA

Tisuću transplantacija autolognih matičnih krvotvornih stanica KBC-a Zagreb

U KBC-u Zagreb je 20. veljače 2009. prigodnim simpozijem svečano obilježena tisućita transplantacija autolognih matičnih krvotvornih stanica učinjenih u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb. Najveća dvorana KBC-a Zagreb „Hugo Botteri“, u kojoj je održan simpozij, bila je ispunjena brojnim liječnicima i bivšim bolesnicima izliječenih autolognom transplantacijom. Simpozij su pozdravnim riječima otvorili akademik Željko Reiner, ravnatelj KBC-a Zagreb, prof. dr. Boris Vucelić, predstojnik Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb, te prof. dr. Mirko Šamija, predsjednik Hrvatskog onkološkog društva, naglasivši kako je riječ o velikom uspjehu hrvatske hematologije i hrvatske medicine općenito. Simpozij su također pozdravili predstavnici Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH te udruga bolesnika. Nakon pozdravnih govora pročelnik Zavoda za hematologiju KBC-a Zagreb prof. dr. Boris Labar prikazao je početke i razvoj transplantacije matičnih krvotvornih stanica u KBC-u Zagreb od prve transplantacije alogene koštane srži sve do današnjih dana. Prof. dr. Damir Nemet, voditelj tima za transplantaciju autolognih matičnih stanica Zavoda za hematologiju KBC-a Zagreb, u svom je izlaganju o 1000 transplantacija autolognih matičnih stanica u KBC-u Zagreb od 1988. do 2009. opisao složenost i visoke tehnološke zahtjeve liječenja transplantacijom autolognih matičnih stanica, u čemu sudjeluje veliki tim stručnjaka različitih specijalnosti. Istaknuo je unaprjeđenje cijelog terapijskog pristupa tijekom godina i izvrsne rezultate koji se postižu. Prof. dr. Drago Batinić, pročelnik Zavoda za imunologiju Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb, prikazao je obilježavanje matičnih stanica i kontrolu kvalitete transplantata, navodeći stručnjake i radove iz temeljnih medicinskih znanosti koji su bili značajni za razvoj

U KBC-u Zagreb 20. veljače 2009. prigodnim je simpozijem svečano obilježena tisućita transplantacija autolognih matičnih krvotvornih stanica učinjenih u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb. Od početnih napora prije više od 20 godina da se uspostavi tehnologija za ovu vrstu transplantacije, kada je to bio prvi takav program liječenja u centralnoj i istočnoj Europi, danas je transplantacija autolognih matičnih stanica u KBC-u Zagreb organiziran, opsežan i uspješan program liječenja bolesnika. Širenjem indikacija za liječenje transplantacijom i boljom tehnologijom svake godine raste broj bolesnika koji se u Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb liječe transplantacijom autolognih matičnih stanica. U veljači ove godine učinjena je i 1000. autologna transplantacija

transplantacijske medicine. Prim. mr. sc. Branka Golubić-Čepulić, pročelnica Zavoda za transfuzijsku medicinu i staničnu terapiju KBC-a Zagreb, govorila je o mobilizaciji, separaciji i krioprezervaciji autolognih matičnih stanica za transplantaciju. Simpozij je zaključio prof. dr. Damir Nemet izlaganjem o budućnosti terapijske primjene autolognih matičnih stanica.

Liječenje transplantacijom autolognih matičnih krvotvornih stanica

Princip liječenja transplantacijom autolognih matičnih krvotvornih stanica je primjena visokih, zbog toksičnosti na koštano srž najčešće supraletalnih doza kemoterapije ili kemoradioterapije u nastojanju nadvladavanja rezistencije tumora i postizanja izlječenja. Transplantacijom prethodno uzetih matičnih stanica prevladava se ireverzibilna toksičnost intenzivne terapije za krvotvorni sustav.

Potkraj pedesetih godina 20. stoljeća su učinjene prve transplantacije autologne koštane srži. Transplantacije su uglavnom bile neuspješne zbog nerazvijene tehnike zamrzavanja stanica i nedovoljnog poznavanja principa visokodozne kemoterapije. Sredinom sedamdesetih godina učinjene su prve uspješne transplantacije s krioprezerviranom koštano srži. Od tada ova metoda bilježi stalan i eksplozivan napredak.

Snažno je napredovala tehnolo-

gija prikupljanja, krioprezervacije i separacije stanica te primjena novih izvora matičnih stanica koje imaju neke prednosti nad koštano srži kao što su matične stanice iz periferne krvi. Autologne matične krvotvorne stanice u početku su prikupljane aspiracijom koštane srži iz velikih kostiju zdjelice i ponekad i iz prsne kosti dok je bolesnik bio u općoj anesteziji u operacijskoj sali. Saznanja da matične stanice cirkuliraju u krvi te da se kombiniranom primjenom citostatika i činitelja rasta mogu mobilizirati iz koštane srži u krv te prikupiti postupkom leukafereze omogućila su njihovu kliničku primjenu. Mobilizirane matične stanice periferne krvi imaju značajnu prednost u odnosu na koštano srž jer omogućavaju brži hematološki oporavak, smanjuju primjenu transfuzija krvnih komponenti te smanjuju vrijeme hospitalizacije. Tehnika kontroliranog zamrzavanja stanica i njihovo uskladištenje u tekućem dušiku na -196°C omogućila je da stanice ostanu žive godinama te se ponovno razmnože u koštano srži nakon odmrzavanja. Odgovarajuća potporna terapija, liječenje infekcija, transfuzijska potpora i liječenje toksičnih nuspojava visokodozne terapije nužno je da bi se premostilo vrijeme od mijeloablativne terapije i transplantacije do oporavka funkcije koštane srži.

U pravilu, transplantacijom se liječe zloćudne bolesti u fazi kada



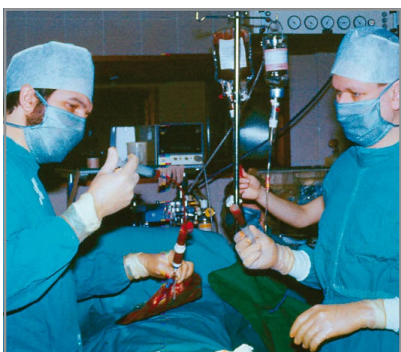
Vađenje koštane srži



Stanični separator za prikupljanje matičnih krvotvornih stanica iz periferne krvi



Zamrzavanje matičnih krvotvornih stanica



Vađenje koštane srži za prvu transplantaciju autolognih matičnih stanica u KBC-u Zagreb 1988. godine



Prof. dr. Boris Labar, pročelnik Zavoda za hematologiju KBC-a Zagreb, tijekom simpozija u povodu 1000. autotransplantacije matičnih krvotvornih stanica prikazao je početke i razvoj transplantacije matičnih krvotvornih stanica u KBC-u Zagreb od prve transplantacije alogene koštane srži sve do današnjih dana



Prof. dr. Damir Nemet, voditelj tima za transplantaciju autolognih matičnih stanica, u svom je izlaganju opisao složenost i visoke tehnološke zahtjeve liječenja transplantacijom autolognih matičnih stanica, u čemu sudjeluje veliki tim stručnjaka različitih specijalnosti

nisu izlječive konvencionalnim liječenjem. Autotransplantacijom matičnih krvotvornih stanica liječe se maligni limfomi (ne-Hodgkin limfom i Hodgkinova bolest) nakon prvog relapsa te bolesnici s prepoznatljivim visokim rizikom relapsa i u ranijim fazama bolesti. Oko 50% tih bolesnika može se izliječiti autotransplantacijom. Bolesnici s multipim mijelomom mlađi od 65 do 70 godina u pravilu se liječe transplantacijom autolognih matičnih stanica. U ovoj bolesti dokazana je korist od dvije uzastopne transplantacije, u prvom redu u bolesnika u kojih se prvom transplantacijom ne postigne kompletna ili vrlo dobra parcijalna remisija. Zbog prirode bolesti najveći broj bolesnika se neće izliječiti, no rezultati u većine bolesnika pokazuju višestruko dulje trajanje i dobru kvalitetu života u usporedbi s konvencionalnom terapijom.

U liječenju akutnih leukemija mjesto autotransplantacije je slabije

definirano iako je kod akutne mijeloične leukemije (AML) više studija pokazalo statistički bolji ishod bolesnika liječenih autotransplantacijom u usporedbi s kemoterapijom. Tako se kod AML, ovisno o tipu i stadiju bolesti, transplantacijom autolognih matičnih stanica može se izliječiti od 35 do 62% bolesnika.

Univerzalnost principa liječenja zloćudnih bolesti transplantacijom autolognih matičnih stanica dovela je do širenja njene primjene na velik broj zloćudnih bolesti. Tako se autologna transplantacija primjenjuje i u liječenju nekih solidnih tumora (poput neuroblastoma, tumora testisa, Ewingovog sarkoma i nekih tumora mozga). Kako je i imuni sustav dio krvotvornog sustava, transplantacijom se nastoje korigirati i autoimuni poremećaji, pa se autologna transplantacija istražuje i u liječenju autoimunih bolesti poput sistemne skleroze, multiple skleroze, lupusa, reumatoidnog artritisa i amiloidoze.

U Europi se danas autotransplantacijom godišnje liječi više od 20.000 bolesnika u više od 600 centara za transplantaciju.

Transplantacija autolognih matičnih stanica u Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb

U Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb liječenje hematoloških zloćudnih bolesti transplantacijom autologne koštane srži izraslo je na temeljima transplantacije alogene koštane srži koju su 1983. uveli pročelnik Zavoda za hematologiju prof. dr. Boris Labar i prim. dr. Vinko Bogdanić. Prvo zamrzavanje autologne koštane srži i autolognu transplantaciju izveo je u ožujku 1988. prof. dr. Damir Nemet sa suradnicima. To je bio prvi takav program liječenja u centralnoj i istočnoj Europi, a dalje se razvijao u korak s trendovima i novostima u primjeni ove metode u svijetu. Godine 1994. je započeta primjena matičnih stanica iz periferne krvi umjesto

Objašnjenje pojmova

Matične stanice – nalaze se u koštanoj srži, ali u malom broju cirkuliraju i u krvi. Matične stanice se razvijaju u pojedine loze krvnih stanica sve do zrelih funkcionalnih stanica. Zrele stanice napuštaju koštano srž i ulaze u krv te cirkuliraju po cijelom tijelu. Nakon transplantacije matične stanice stvaraju novu koštano srž i sve stanice krvi.

Transplantacija koštane srži – postupak kojim se ponovno uspostavlja funkcija koštane srži bolesnika u kojih je ona potpuno ili u većoj mjeri oštećena. Razlog tome može biti oštećenje koštane srži bolešću (aplastična anemija, leukemija) ili primjenom lijekova, citostatika te radioaktivnog zračenja. Najčešće se primjenjuje u liječenju bolesnika sa zloćudnim bolestima krvotvornog sustava kao što su leukemije, limfomi, multipli mijelom, ali i nekih solidnih tumora. Pritom se bolesnikova koštano srž uništi visokim dozama kemoterapije ili radioaktivnog zračenja, odnosno njihovom kombinacijom, s ciljem izlječenja od zloćudne bolesti, a zatim se koštano srž nadomješta koštanom srži druge osobe – davatelja koštane srži (transplantacija alogene koštane srži) – ili bolesnikovom vlastitom, prethodno uzetom koštanom srži (transplantacija autologne koštane srži ili autotransplantacija). Za transplantaciju se mogu koristiti i stanice sakupljene iz krvi posebnim postupkom te stanice krvi iz pupčane vrpce. Bitno je da transplantat sadrži dovoljan broj hematopoetskih matičnih stanica.

Transplantacija alogene koštane srži – presađivanje pri kojemu se koštano srž uzima od posebno podudarnog davatelja. Podudarnost znači veliku sličnost u sustavu tkivne podudarnosti, tzv. HLA sustavu, što osigurava da transplantat neće naškoditi primatelju, odnosno da će biti prihvaćen. Najčešće je davatelj koštane srži blizak srodnik, obično brat ili sestra bolesnika, ali to vrlo rijetko može biti i roditelj ili potpuno strana osoba, dobrovoljni davatelj, koje se u posebnim okolnostima traži u registrima davatelja koštane srži. Potreba postojanja podudarnog davatelja u značajnoj mjeri ograničava širu primjenu ove transplantacije.

Transplantacija autologne koštane srži – presađivanje pri kojem se koštano srž (ili sada češće matične stanice iz krvi) u pogodnom trenutku uzima od bolesnika, zamrzava kako bi se tijekom duljeg razdoblja sačuvala, a zatim nakon primjene visokih doza terapije vraća bolesniku. Glavni cilj postupka je primjenom vrlo visoke doze protutumorske terapije uništiti zloćudnu bolest (otporna na uobičajene doze citostatika) i postići izlječenje. Pritom se neizbježno teško ošteti normalna koštano srž kao najosjetljivije tkivo u tijelu. Vraćanjem (transplantacijom) prethodno uzetih matičnih stanica iz koštane srži ili krvi uspostavlja se ponovno normalna funkcija koštane srži, a bolesnik biva izliječen od maligne bolesti.

Transplantacija matičnih stanica – izraz koji se u novije vrijeme upotrebljava umjesto izraza "transplantacija koštane srži" s obzirom da se za trans-

plantaciju osim matičnih stanica iz koštane srži koriste i one iz periferne krvi i krvi pupčane vrpce.

Transplantacija matičnih stanica periferne krvi – presađivanje pri kojemu se matične krvotvorne stanice uzimaju iz krvi umjesto iz koštane srži. Pritom se prvo primjenom kemoterapije i stimulatora rasta krvnih stanica koštano srž potakne na oslobađanje velikog broja matičnih stanica u krv. Postupkom afezeze matične stanice se izdvajaju iz krvi.

Afeza – postupak izdvajanja pojedinih krvnih komponenti (leukocita, trombocita, plazme) iz krvi kako bi se upotrijebili za liječenje. Postupkom leukafezeze se iz krvi izdvajaju mononuklearne stanice među kojima su i krvotvorne matične stanice. Za afezu se koriste posebni aparati, stanični separatori s kontinuiranim protokom, pri čemu se nakon izdvajanja željenih krvnih komponenti krv vraća u tijelo. Ovaj postupak nije štetan za osobu čije se stanice uzimaju.

Krioprezervacija – postupak kojim se stanice koštane srži ili krvi zamrzavaju i zatim čuvaju u tekućem dušiku na vrlo niskoj temperaturi (i do -196°C). Zamrzavanje se odvija u posebnim aparatima koji kompjutorskim programom provode kontrolirano postupno zamrzavanje kako postupak ne bi usmrtio stanice. Time se vlastite stanice bolesnika održavaju živima od prikupljanja do transplantacije, tj. ponovnog vraćanja u bolesnika. Na isti način se zamrzavaju i čuvaju stanice krvi pupkovine. Zamrznute stanice mogu se u spremnicima s tekućim dušikom čuvati godinama.

koštane srži za transplantaciju, što je znatno unaprijedilo i poboljšalo rezultate. Tada je uvedena i metoda „čišćenja“ transplantata od neželjenih stanica izdvajanjem matičnih stanica pomoću monoklonskih protutijela. Rezultati liječenja u Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb jednaki su onima koje izvještavaju drugi veliki centri za transplantaciju u Europi i SAD-u.

Širenjem indikacija za liječenje transplantacijom i boljom tehnologijom svake godine raste broj bolesnika koji se u Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb liječe transplantacijom autolognih matičnih stanica. Zadnjih godina taj broj iznosi između 80 i 90 godišnje, a u veljači ove godine učinjena je i 1000. autologna transplantacija.

U timu za transplantaciju autolognih matičnih stanica sudjeluje velik broj stručnjaka različitih profila: hematologa, transfuziologa, imunologa, biokemičara, mikrobiologa

i brojno laboratorijsko osoblje. Od početnih napora prije više od 20 godina da se uspostavi tehnologija za tu vrstu transplantacije, skromnog broja osoblja koje je obavljalo postupak te liječenja tek desetak bolesnika godišnje, danas je transplantacija autolognih matičnih stanica u KBC-u Zagreb organiziran, opsežan i uspješan program liječenja bolesnika koji se drugim načinima liječenja ne mogu izliječiti. Postojanje tehnologije za transplantaciju autolognih matičnih stanica omogućilo je i izvođenje prve transplantacije stanica iz krvi pupkovine koju su 1991. izveli prim. dr. Vinko Bogdanić i prof. dr. Damir Nemet. To je bila jedna od prvih desetak transplantacija krvi pupkovine u svijetu i prva u svijetu kod bolesnika s kroničnom mijeloidnom leukemijom. Kasnije je tehnologija autotransplantacije bila i temelj za uspostavu prve banke krvi pupkovine u KBC-u Zagreb.

Budućnost upotrebe autolognih matičnih stanica

Transplantacija autolognih matičnih stanica predmet je daljnjih izuzetnih laboratorijskih i kliničkih istraživanja s ciljem da se pojednostavi liječenje, smanji broj komplikacija, smanji učestalost ponovne pojave bolesti nakon liječenja, te time poveća udio izliječenih bolesnika s inače nepovoljnom prognozom. Najnovije metode selekcije i ekspanzije pojedinih vrsta krvotvornih stanica izvan organizma otvaraju brojne nove mogućnosti primjene matičnih stanica za transplantaciju ili gensku terapiju. Primjerice, spoznaja da matične stanice imaju sposobnost obnavljanja i drugih tkiva ukazuje na njihov mogući terapijski učinak u liječenju srčanih bolesti, bolesti mozga, zglobova i mišića, kao i drugih bolesti, što sve upućuje na novu izuzetnu medicinsku epohu liječenja matičnim stanicama.

dr. sc. Dražen Pulanić, dr. med.