

# **Transplantacja szpiku i transplantacja komórek krwiotwórczych krwi obwodowej.**

## **Poradnik dla Pacjenta**

Monika Sankowska

Leszek Kauc

Redaktor: Katarzyna Kozicka

Redakcja techniczna i skład: Konrad Mąkosa, Wojciech Siara

Projekt okładki: [www.dot-com.pl](http://www.dot-com.pl)

Projekt strony tytułowej: Wiesław Sykuła

© Copyright by Medigen, Warszawa listopad 2000 r.

ISBN 83-915129-0-8



### **Podziękowania:**

Pragniemy złożyć tą drogą serdeczne podziękowania:  
Annie Jarosz, Klarze Kauc, Adamowi Gromadowskiemu,  
Konradowi Mąkosie i Radosławowi Sankowskiemu  
za pomoc w zredagowaniu tekstu.  
Pani Theresie Radde – Stepaniak (NMDP) za materiały.  
Specjalne podziękowania należą się  
dr. n. med. Janowi Walewskiemu  
za szereg krytycznych uwag dotyczących tekstu.



# **SPIIS TREŚCI**

WPROWADZENIE	9
WSTĘP	11
SZPIK KOSTNY, KREW I HEMATOPOEZA	13
ANTYGENY ZGODNOŚCI TKANKOWEJ – HLA	19
RODZAJE TRANSPLANTACJI	25
WSKAZANIA DO PRZESZCZEPU	33
OCENA POTENCJALNEGO BIORCY PRZESZCZEPU ALLOGENICZNEGO	43
WYBÓR DAWCY SZPIKU	47
POBIERANIE SZPIKU I/LUB KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH	49
PRZYGOTOWANIE	51
IZOLACJA/ODOSOBNIENIE	55
TRANSFUZJA/PODANIE SZPIKU - DZIEŃ 0	57
OKRES POTRANSPLANTACYJNY	59
POWRÓT DO ZDROWIA	73
ASPEKTY PSYCHOLOGICZNE I SOCJOLOGICZNE	77
PROBLEMY DŁUGOTERMINOWE	83
AKTUALNY STAN WIEDZY I BADANIA KLINICZNE	87
STRATEGIA DOBORU DAWCY SZPIKU	89
SŁOWNIK	95
LISTA STOSOWANYCH SKRÓTÓW	101
FUNDACJA PRZECIWKO LEUKEMII	103
MEDIGEN® DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA	105



## **Od autorki:**

W mojej dotychczasowej pracy miałam bardzo wiele szczęścia. Pacjenci obdarzali mnie szczególnym zaufaniem. Wielu chorych to właśnie mnie pytało o poszczególne fazy zabiegu przeszczepiania szpiku, o to, co będzie przed i po nim. Dzieliło się również ze mną swoimi osobistymi odczuciami i przeżyciami. Odczucia te, oraz szereg stawianych pytań były inspiracją do napisania podstawowego vademecum wiedzy potrzebnej pacjentowi o samej chorobie, jak i możliwości walki z nią między innymi poprzez przeszczep szpiku.

Niestety, nie wszystkim chorym na białaczkę można jeszcze pomóc. To boli, zwłaszcza kiedy stwierdzi się, że coraz więcej znajomych jest już tam, po drugiej stronie życia. Być może, gdyby wcześniej rozpoczęli poszukiwania dawców, okazali się bardziej wytrwali, jeszcze dziś byłiby razem z nami. Z doświadczenia wiem, że niezbędny zakres wiedzy o chorobie sprzyja walce z nią. I może ta książka pozwoli spojrzeć na problem przeszczepiania szpiku szerzej. Wielu pacjentom przecież się udało i dziś cieszą się dobrym zdrowiem. Chciałabym, aby takich osób było jak najwięcej.

W Polsce zaledwie od trzech lat wykonuje się przeszczepy szpiku od dawców niespokrewnionych. Nie byłoby i to możliwe, gdyby nie pionierska działalność Pana Profesora Jerzego Holowieckiego i jego zespołu ze Śląskiej Akademii Medycznej, którzy jako pierwsi w kraju wykonali przeszczep od dawcy niespokrewnionego, a później innych klinik - przede wszystkim pediatrycznej we Wrocławiu kierowanej przez Panię Profesor Janinę Bogusławską-Jaworską i Profesora Alicję Chybicką.

Im więcej odpowiedzi na nurtujące Państwa pytania znajdziecie Państwo w naszej książce, tym większa będzie nasza satysfakcja. Wszystkim, którzy będą chcieli podzielić się z nami uwagami na jej temat zapraszamy do "Fundacji Przeciwko Leukemii" lub prosimy o kontakt elektroniczny.

Książka została wydana staraniem "Medigen Diagnostyka Molekularna", za co składamy firmie gorące podziękowania. Dochód ze sprzedaży w całości przekazujemy na cele Fundacji "Przeciwko Leukemii", niosącej pomoc chorym na białaczki.

Monika Sankowska

Książkę tę dedykujemy naszym przyjaciołom - wszystkim chorym i ich najbliższym. Tym, którzy odeszli i tym, którzy urodzili się drugi raz.

Monika Sankowska

Leszek Kauc



## WPROWADZENIE

Transplantacja szpiku kostnego (BMT) jest coraz częściej stosowaną metodą leczenia chorób, które do niedawna uważano za nieuleczalne, zwłaszcza chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Transplantacja jest często jedynym sposobem przedłużenia pacjentom życia i szansą na całkowite wyleczenie. Ten sposób postępowania, który w pewnych przypadkach jest już standardem leczenia, dotyczy, oprócz przeszczepu samego szpiku, także przeszczepiania macierzystych komórek krwiotwórczych izolowanych z krwi obwodowej (PBSCT) i przeszczepiania krwi łożyskowej (pępowinowej).

Od ponad wieku lekarze starali się pomóc chorym na anemie i białaczki. Początkowo karmiono ich, lub wstrzykiwano, wypreparowany szpik zdrowych ludzi lub nawet zwierząt. Z wyjątkiem tych nielicznych przypadków pacjentów z anemią aplastyczną, którzy wyzdrowieli po podaniu (kroplówce) szpiku pobranego od identycznych bliźniaków, wszystkie próby przeszczepów zakończyły się niepowodzeniem. Dopiero w latach 60-tych zrozumiano znaczenie doboru tkankowego i opracowano metody oznaczania antygenów zgodności tkankowych. W 1968 r. po raz pierwszy z powodzeniem wykonano przeszczep szpiku, pobranego od dawcy rodzinnego (brata), dziecku z zespołem ciężkiego niedoboru odpornościowego. Ten pierwszy sukces, jak również ogromne postępy w leczeniu przygotowawczym i podtrzymującym pacjentów, stworzył realne możliwości rozwoju transplantacji szpiku, jako w pełni uznanej metody leczenia.



## WSTĘP

Książka ta koncentruje się głównie na transplantacji szpiku jako metody stosowanej w leczeniu białaczek i innych nowotworów krwi (np. chłoniaka złośliwego, szpiczaka mnogiego i ziarnicy złośliwej). Większość przeszczepów szpiku przeprowadzanych jest w przypadkach białaczek i chłoniaków wysokiego ryzyka i dlatego największa wiedza w zakresie przeszczepiania dotyczy właśnie tych chorób. W rozdziale 6 przedstawione są przykłady innych chorób, w leczeniu których transplantacja szpiku daje dobre rezultaty.

Chociaż przeszczepienie szpiku, jako metoda leczenia stosowana w przypadkach białaczek i chłoniaków, w wielu krajach jest medyczną rutyną, wciąż jednak prowadzone są intensywne badania naukowe. Szybki rozwój wiedzy i doświadczenia nabywane z każdym kolejnym przeszczepem sprawiają, że praktycznie nie ma dwóch ośrodków stosujących dokładnie tę samą metodę i sposób leczenia. Nawet drobna modyfikacja stosowanej dotąd procedury postępowania, wykazująca przewagę nad innymi, szybko staje się standardem leczenia. Zauważalna poprawa statystyk wyleczeń jest prostą pochodną doskonalenia metod leczenia, dzięki którym zwiększa się liczba wyleczeń, a zmniejsza liczba powikłań i efektów ubocznych związanych z samą procedurą przeszczepiania.

Niniejsze opracowanie ma prostym językiem przybliżyć pacjentom i ich bliskim większość procedur towarzyszących przeszczepowi szpiku, wyjaśnić przesłanki leczenia, z uwzględnieniem procesów biologicznych, i metod leczenia, a w szczególności opisać to wszystko, czego pacjent powinien się spodziewać już od pierwszego dnia, w którym możliwość przeszczepu była rozpatrywana, od terapii przygotowawczej, podania szpiku, okresu wszczepiania (implantacji) przeszczepu i rekonwalescencję, aż do ponownego włączenia się pacjenta w normalne życie.

Wiele objawów klinicznych i powikłań towarzyszących przeszczepowi szpiku jest mało przyjemnych i często wywołuje niepokój. Pomimo ogromnego postępu, przeszczep jest wciąż procedurą dosyć drastyczną, którą wielu pacjentów znosi ciężko, i która mimo wszystko może zakończyć się niepowodzeniem. W dodatku długotrwałe efekty procedur transplantacyjnych mogą mieć poważne konsekwencje, zwłaszcza dla dzieci. Nie zamierzamy niczego ukrywać. Uważamy, że pacjenci rozważający sposób leczenia swojej choroby za pomocą transplantacji szpiku, lub rodzice dzieci, którym ta metoda została zaproponowana, powinni wiedzieć jak najwięcej aby, po przeanalizowaniu wszystkich za i przeciw, podjąć świadomą decyzję.

Pisząc tekst niniejszej książki oparliśmy się o opracowania amerykańskie, głównie wydawnictwa NMDP (National Marrow Donor Program), pierwszej powstałej i jak dotychczas największej organizacji potencjalnych dawców szpiku (ponad 4 miliony). Wyszliśmy z założenia, iż żadna podobna organizacja na świecie nie ma tak bogatego doświadczenia jak NMDP.

Na końcu książki zostały podane adresy i telefony ośrodków pomagających pacjentom, słownik najczęściej używanych terminów oraz lista akronimów. Wyrazy podkreślone są wymienione w słowniczku.

# **SZPIK KOSTNY, KREW I HEMATOPOEZA**

## **Szpiak kostny**

Głównym narządem krwiotwórczym jest szpiak kostny. Jest to gąbczasta, siatkowata substancja wypełniająca przede wszystkim wnętrza dużych kości. Szpiak czerwony jest miejscem tworzenia i wzrostu komórek krwi. W okresie życia płodowego i u niemowląt szpiak ten znajduje się prawie we wszystkich kościach. W miarę dojrzewania szpiak czerwony ustępuje i przekształca się w szpiak żółty składający się głównie z komórek tłuszczowych i tkanki łącznej. U zdrowych, dorosłych ludzi występowanie szpiaku czerwonego ograniczone jest do główek kości długich, obręczy kończyn dolnych (miednicy) i górnych, mostka, zakończeń żeber i płaskich kości czaszki.

## **Skład i funkcje krwi**

Krew można określić schematycznie jako system transportujący tlen, witaminy, składniki odżywcze, hormony, czynniki krzepnięcia i inne niezbędne do życia substancje do wszystkich komórek ciała. Odprowadza również gromadzące się tam substancje odpadowe i trucizny (produkty przemiany materii). Krew jest również niezbędna do regulacji ciepłoty ciała oraz stanowi niezbędny element w barierze obronnej organizmu, zapobiegając infekcjom. W skład krwi wchodzi wiele składników, a każdy z nich ma własną, specyficzną funkcję. Trzy główne grupy komórek krwi: krwinki czerwone, krwinki białe i płytki krwi krążą w krwiobiegu zawieszane w żółtawym, przezroczystym płynie zwanym osoczem (plazmą).

Krwinki czerwone (erytrocyty) nadają krwi jej kolor. W ich skład wchodzi białko zawierające jony żelazowe (hemoglobina) wychwytyjące w płucach tlen, który jest następnie transportowany do wszystkich narządów, tkanek i tam uwalniany. Anemia, choroba spowodowana obniżoną liczbą erytrocytów, wywołuje u ludzi osłabienie organizmu, brak energii, zawroty i bóle głowy, spłylenie oddechu,

potliwość i nadmierną pobudliwość. „Normalna” liczba krwinek czerwonych (liczona w mikrolitrze krwi) waha się w zależności od wieku i płci i wynosi: dla mężczyzn od 4.5 do 6.2 milionów, dla kobiet od 4.2 do 5.4 milionów, a dla dzieci od 4.6 do 4.8 milionów/ $\mu$ l.

Płytki krwi (trombocyty) są małymi komórkami niezbędnymi do zapewnienia krzepnięcia krwi, zapobiegającymi tym samym nadmiernemu krwawieniu w czasie uszkodzenia naczyń krwionośnych. Niedobór płytek (trombocytopenia) może powodować spontaniczne krwawienie z dziąseł, z nosa i innych tkanek. Wybroczyny (siniaki) pojawiające się na ciele bez żadnej widocznej przyczyny są również charakterystycznym objawem trombocytopenii. Liczba płytek wzrasta w czasie wysiłku i w czasie niektórych zaburzeń wywołanych: infekcjami, zapaleniami, nowotworami i usunięciem śledziony, a maleje na krótko przed miesiączkowaniem. Normalna liczba płytek waha się od 150 000 do 400 000/ $\mu$ l krwi. Liczba poniżej 50 000 może powodować spontaniczne krwawienia, a poniżej 5 000 groźne krwawienia zagrażające życiu.

Krwinki białe (leukocyty) bronią organizm przed bakteriami, wirusami, pasożytami i grzybami, przed wszelkimi obcymi substancjami oraz komórkami nowotworowymi. Wyróżniamy trzy główne typy leukocytów:

- monocyty i makrofagi chronią organizm przed infekcjami, a także wchłaniają starzejące się i/lub degenerujące krwinki;
- granulocyty zwalczają infekcje w mechanizmie tzw. fagocytozy. Polega ona na gromadzeniu się, w odpowiedzi na obecność bakterii lub innej obcej substancji, komórek granulocytów dookoła czynnika inwazyjnego, pochłanianiu go i niszczeniu. Komórki te obumierają w następstwie czego są wchłaniane przez makrofagi. Gdy infekcja znajdzie się już pod kontrolą i zostanie opanowana, liczba granulocytów powraca do normalnego poziomu.

Limfocyty są to wyspecjalizowane komórki układu odpornościowego, rozpoznające antygeny i reagujące z nimi. Znajdują się one w krwioobiegu, w

limfie i narządach limfatycznych (śledziona, migdałki i węzły chłonne). System limfatyczny jest systemem filtrującym i drenażowym połączonym z krwioobiegiem. Sama limfa jest przezroczystym roztworem, jednak zawieszzone w niej krwinki białe nadają jej kolor mleczny. Limfa krąży w sieci naczyń i w węzłach chłonnych, wychwytyjąc w nich produkty przemiany materii, które transportuje do krwioobiegu. Dzięki doskonałemu uzupełnianiu się, dwa główne typy limfocytów, typ B i typ T komórek limfocytarnych, tworzą siłę regulującą odpowiedź immunologiczną.

Limfocyty (komórki) typu B są odpowiedzialne za odporność humoralną. Antygeny są substancjami mającymi zdolność wywoływania odpowiedzi immunologicznej; mogą nimi być związki chemiczne, obce białka występujące na powierzchni czynników infekcyjnych, komórek nowotworowych lub komórek obcych tkanek indukujące produkcję przeciwciał (immunoglobulin). Przeciwciało można wyobrazić sobie jako lustrzane odbicie specyficznego antygeny. Silnymi antygenami są również komórki wprowadzane drogą transfuzji szpiku lub przeszczepu narządu. Limfocyty B reagują na obecność antygenów intensywnym dzieleniem się i dojrzewaniem.

Limfocyty (komórki) typu T są odpowiedzialne za odporność komórkową. Atakują one i niszczą komórki nowotworowe i komórki zainfekowane wirusami. Jest kilka różnych typów komórek T, lecz wszystkie ze sobą współpracują i wzajemnie się regulują. Regulują one również odpowiedź komórek typu B dając im sygnał do rozpoczęcia procesu dojrzewania w komórki plazmy i produkcji przeciwciał (komórki pomocnicze), jak i odwrotnie - do zaprzestania tych procesów (komórki supresorowe). Przeciwciała neutralizują lub znakują czynniki infekcyjne i obce substancje tak, aby mogły być niszczone przez cytotoksyczne komórki T, komórki zabijające, granulocyty lub monocyty w kombinacjach z innymi mechanizmami obronnymi organizmu.

Normalna liczba krwinek białych waha się od 4 100 do 10 900/ $\mu$ l, lecz może być znacznie zmieniona przez takie czynniki jak ćwiczenia, stres i choroby. Obniżona ich liczba może wskazywać na infekcję wirusową lub reakcję toksyczną, a podwyższona na infekcję, białaczkę lub zniszczenie tkanki. Zwiększone ryzyko infekcji pojawia się gdy liczba białych komórek krwi spada poniżej 1 000/ $\mu$ l.

## **Hematopoeza (proces tworzenia się krwinek)**

Ogólnie rzecz ujmując, krwinki rozwijają się w ten sam sposób co inne komórki ciała. Większość tkanek i narządów zawiera pewną pulę niedojrzałych (czyli niezróżnicowanych) komórek zwanych komórkami macierzystymi. W przypadku potrzeby, takiej jak np. konieczność zastąpienia zużytych lub uszkodzonych komórek nowymi, komórki macierzyste dzielą się i różnicują, stając się komórkami w pełni rozwiniętymi i funkcjonalnymi. Gdy taka potrzeba znika, produkcja nowych komórek ulega zahamowaniu i w końcu ustaje.

Proces wzrostu i rozwoju komórek krwi nazywany jest hematopoezą. W szpiku kostnym znajdują się komórki macierzyste ze zdolnością wielokierunkowego różnicowania się, tzw. komórki multipotencjalne. W zależności od tego, który typ komórek jest aktualnie potrzebny, np. do zastąpienia starych komórek nowymi, czy do odpowiedzi na nagłą potrzebę (taką jak np. infekcja), macierzyste komórki multipotencjalne zaczynają dzielić się i różnicować w kierunku tej szczególnej linii komórkowej. Linia erytroidalna tworzy krwinki czerwone, mieloidalna - monocyty i granulocyty, linia limfoidalna daje wzrost limfocytom. Ta ostatnia linia szybko rozdziela się na dwie oddzielne - linię komórek T i linię komórek B. Krwinki tak długo nie są uwalniane ze szpiku do krwiobiegu, jak długo nie osiągną pełnej dojrzałości funkcjonalnej. Proces dojrzewania komórek zajmuje wiele cykli podziałowych. W zdrowych organizmach komórki B nie występują w krwiobiegu w dużej liczbie, gdyż większość z nich pozostaje w szpiku. Przypuszcza się, że komórki T migrują do grasicy i dopiero w niej "uczą się bycia" specyficznym typem komórki T, na którą jest właśnie w organizmie zapotrzebowanie.



W rozwoju zarodkowym hematopoeza pojawia się najpierw w wysepkach krwiotwórczych ściany pęcherzyka żółtkowego, następnie w płodowej śledzionie, wątrobie i szpiku kostnym. W okresie okołoporodowym produkcja krwi jest prawie całkowicie ograniczona do szpiku. Jednakże w innych narządach zachowana zostaje "pamięć" do produkcji krwi i w pewnych chorobach, wtedy gdy organizm znajduje się pod presją potrzeby wyprodukowania dużej ilości krwi, w narządach tych pojawiają się tkanki produkujące krew. Dodatkowo, w warunkach stresu związanego z niedoborem krwi, szpik żółty może być zastąpiony przez szpik czerwony.

Komórki macierzyste krwi obwodowej. Pewna liczba komórek macierzystych krwi (PBSC) dostaje się jednak do krwiobiegu. Są to takie same komórki jak macierzyste komórki multipotencjalne znajdujące się w szpiku kostnym. Komórki te mają bardzo ważną zdolność ponownego zasiedlania uszkodzonego szpiku i odtworzenia hematopoezy. U noworodków liczba komórek PBSC jest prawie taka sama jak liczba komórek macierzystych szpiku.

Zrąb szpiku kostnego. Jest to szkielet tkanki podtrzymującej szpik. Tkanka ta składa się z kilku komórek różnych typów, a jej funkcja polega nie tylko na fizycznym podtrzymywaniu szpiku, lecz również na współdziałaniu fizjologicznym i chemicznym. Dobry stan tej tkanki jest sprawą niezbędną dla zdrowego funkcjonowania komórek hematopoetycznych.

Liczby krwinek w normalnej krwi. Liczba krwinek białych zwykle waha się między 5000 a 10000 w mikrolitrze ( $\mu\text{l}$ ), a liczba płytek między 150 000 a 300 000/ $\mu\text{l}$ . Wartość hematokrytowa krwi otrzymywana jest, po odwirowaniu próbki krwi, przez zmierzenie stosunku (wyrażonego w procentach) objętości krwinek czerwonych do całkowitej objętości badanej próbki. Normalna wartość

hematokrytowa wynosi 37-47% dla kobiet, 40-54% dla mężczyzn, 35-49% dla dzieci i 45-70% dla noworodków urodzonych w terminie.

## ANTYGENY ZGODNOŚCI TKANKOWEJ – HLA

Leczenie przeszczepem jest w pełni uznaną metodą kliniczną. Stało się to możliwe dzięki dokładnemu poznaniu układu zgodności tkankowej, MHC (ang. Major Histocompatibility Complex, antygeny zgodności tkankowej), u ludzi nazwanego układem HLA (Human Leukocyte Antigens), jak również rozwojowi metod służących do oznaczania tych antygenów.

Ze względu na ważkość problemu, a zwłaszcza na wpływ, jaki dobór tkankowy wywiera na cały przebieg leczenia i rekonwalescencję pacjenta, zagadnienie układu HLA potraktujemy obszerniej.

Większość komórek organizmu, w tym krwinki białe, zawiera na swojej powierzchni białka będące produktami genów układu MHC. Ich rola polega na prezentacji wszystkich antygenów, w tym i siebie samych, własnym limfocytom T, które mogą rozpoznać antygen po związaniu go przez cząsteczki kompleksu MHC. Prezentacja i rozpoznawanie antygeny jest podstawową cechą układu odpornościowego. Czynniki infekcyjny (białko, wirus, komórka nowotworowa) po wnikięciu do organizmu, zostaje rozłożony na związki prostsze (peptydy) przez komórki prezentujące antygen. Peptydy, w zależności od długości, zostają związane przez cząsteczki HLA, tzw. klasy I i/lub II, i wraz z nią zaprezentowane komórkom biorącym udział w odpowiedzi immunologicznej. Jakakolwiek różnica antygenowa między komórkami powoduje natychmiastowe alarmowanie limfocytów T o wnikięciu obcego czynnika.

Właśnie antygeny HLA są głównymi antygenami stymulującymi komórki immunologiczne do działania. Jeśli limfocyty T dawcy szpiku zaatakują antygenowo inne komórki biorcy przeszczepu, mamy do czynienia z bardzo niebezpieczną chorobą zwaną przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (ang., GVHD,

graft versus host disease). Szczęśliwie jednak, w czasie około 6 miesięcy po przeszczepie, komórki T uczą się żyć z komórkami biorcy i stają się dla nich tolerancyjne. W przypadku transplantacji narządów, w przeciwieństwie do transplantacji szpiku, limfocyty T gospodarza nigdy nie potrafią nauczyć się tej tolerancji, a więc biorcy tych narządów są zmuszeni do brania przez resztę życia leków immunosupresyjnych, zapobiegających odrzutowi przeszczepu.

Metodami biologii molekularnej zlokalizowano geny HLA i zidentyfikowano cztery odrębne główne miejsca (tzw. locus, liczba mnoga: loci) ich występowania: A, B, C (klasa I antygenów HLA) i D/DR (klasa II antygenów HLA). Testy, podobne do tych używanych do oznaczania grup krwi AB0, definiują każdą z grup. Za pomocą przeciwciał zidentyfikowano ponad 90 antygenów kodowanych przez specyficzne miejsca w loci A i B. Locus C na chromosomie znajduje się pomiędzy A i B i stąd można założyć z dużym prawdopodobieństwem, że rodzeństwo identyczne w HLA-A i HLA-B, będzie również identyczne pod względem HLA-C.

Układ zgodności tkankowej jest najbardziej złożonym układem genetycznym ze wszystkich dotychczas poznanych, charakteryzującym się ogromną liczbą alleli i niespotykanym do tej pory polimorfizmem. Tak duża liczba alleli jest konieczna do rozpoznawania licznych i różnorodnych antygenów, z jakimi styka się organizm.

Przez tę różnorodność jednakże prawdopodobieństwo znalezienia dwóch niespokrewnionych ze sobą osób, które miałyby identyczne produkty genów układu HLA, jest bardzo małe. Z tych również powodów układ ten stanowi o niezgodności tkankowej i jest odpowiedzialny za reakcje odrzucania przeszczepów.

Jak wspomniano powyżej, również same cząsteczki HLA zawarte w tkankach i narządach dawcy, w przypadku niezgodności, działają jak antygeny transplantacyjne i pobudzają limfocyty biorcy do reakcji niszczących

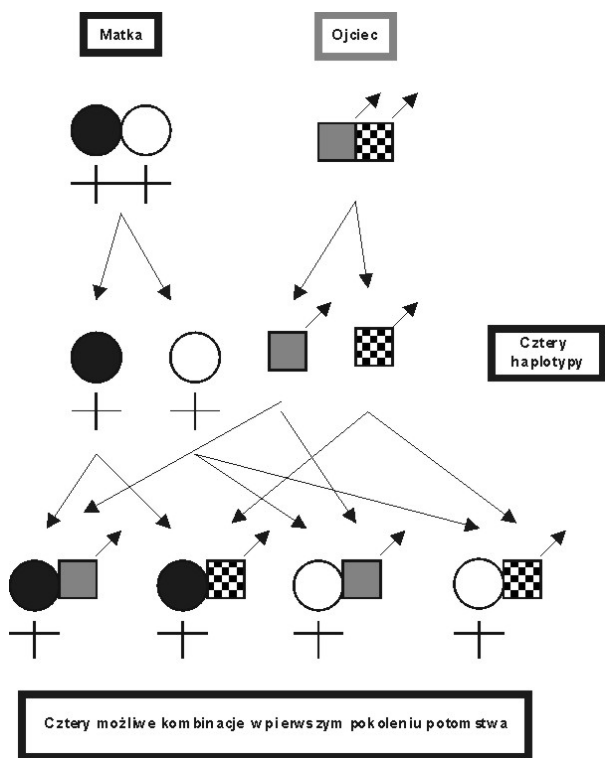
przeszczepiony narząd lub tkankę. Wyjątkowo, rzecz się ma odwrotnie w przypadku przeszczepu szpiku, w którym to właśnie przeszczepiane limfocyty dawcy mogą niszczyć organizm biorcy.

System HLA opisano po raz pierwszy w roku 1965, a odkrycie to umożliwiło zastosowanie allogenicznej transplantacji w praktyce leczniczej. Geny kodujące antygeny HLA znajdują się na chromosomie szóstym. Ponieważ chromosomy występują parami, każde dziecko dziedziczy połówkę pary (jeden haplotyp) od każdego z rodziców. Oznacza to, że każdy pacjent ma jedną na cztery szanse uzyskania dokładnie takich samych antygenów HLA jak jego brat (lub siostra), a tym samym bycia identycznym, pod względem antygenów HLA (zob. diagram).

Zasady typowania zgodnych dawców i biorców oraz pojęcie zgodności w zakresie antygenów HLA ulegały zmianom w miarę postępu badań nad tym układem. Początkowo w zakresie HLA klasy I dobierano ich tylko na podstawie antygenów HLA-A i HLA-B i to w ograniczonym zakresie, ze względu na niepełną znajomość loci tych genów, zakresie. Z czasem poznano nowe antygeny A i B oraz nowy locus HLA-C. Przez lata ten ostatni nie znajdował zastosowania w typowaniu, ponieważ uważano, że jego wpływ na skuteczność przeszczepu jest niewielki. Pojęcie całkowitej zgodności również ewoluowało i zresztą wciąż się zmienia; osoby zgodne w antygenach HLA klasy II oznaczanych metodami serologicznymi (przy użyciu przeciwciał), mogą się różnić na poziomie alleli oznaczanych metodami analizy DNA.

Antygeny HLA klasy I oznaczane są najczęściej metodami serologicznymi. Oznaczenie tymi samymi metodami antygenów HLA klasy II jest znacznie trudniejsze i technicznie zawodne, zwłaszcza u chorych, których komórki krwi są zniszczone lub zmienione wskutek toczącego się procesu nowotworowego lub stosowanej terapii. Dlatego też, obecnie antygeny HLA klasy II, którym

przypisuje się główną rolę w doborze dawców i biorców przeszczepów, określa się przede wszystkim za pomocą metod analizy DNA.



Dobór antygenów początkowo był oznaczany testem MLC (hodowla zmieszanych leukocytów, ang. mixed leukocyte culture). W teście tym leukocyty dawcy mieszane są i hodowane z leukocytami biorcy, które, w celu odróżnienia, zostały uprzednio wyznakowane radioaktywnością. Równolegle, znakowane radioaktywnością leukocyty dawcy, inkubowane są z niewyznakowanymi leukocytami biorcy. W obydwu hodowlach obserwuje się reakcje, lub ich brak, między populacjami komórek: jeśli w obydwu kulturach jest brak reakcji, przyjmuje się, że loci D/DR są identyczne, lub przynajmniej niereaktywne.

Ostatnio, jak opisano powyżej, w użyciu są specyficznější testy molekularne do typowania regionu D (DR, DQ i DP).





## RODZAJE TRANSPLANTACJI

Wyróżnić można trzy rodzaje przeszczepów: przeszczep allogeniczny, syngeniczny i autologiczny. Terminy te odnoszą się do źródła (dawcy), z którego szpik został uzyskany.

- Do przeszczepu allogenicznego wybiera się osobę-dawcę, spokrewnioną lub niespokrewnioną z pacjentem, której szpik jest genetycznie najzgodniejszy ze szpikiem chorego (dawca i biorca szpiku są wtedy zgodni tkankowo).
- W przypadku przeszczepu syngenicznego (izogenicznego) dawcą szpiku jest identyczny („jednojąkowy”) bliźniak. Bliźniacy tacy są, z definicji, perfekcyjnie zgodni w zakresie antygenów zgodności tkankowej.
- W transplantacjach autologicznych do przeszczepu stosuje się odpowiednio przygotowany, oczyszczony szpik własny pacjenta.

Wybór rodzaju transplantacji uzależniony jest od rodzaju choroby, dostępności dawcy szpiku, od ogólnego stanu zdrowia oraz wieku chorego.

Transplantacje allogeniczne. Zasadnicze znaczenie dla przyjęcia przeszczepu szpiku allogenicznego, a co za tym idzie, w większości przypadków - wyleczenia pacjenta, ma właściwy dobór dawcy i biorcy w zakresie antygenów HLA, szczególnie klasy II (DRB). Najskuteczniejsze są przeszczepy od rodzeństwa, w pełni lub częściowo zgodnego w klasie I i II. Całkowita zgodność antygenowa HLA daje najlepsze wyniki przeszczepiania szpiku, gdyż minimalizuje zagrożenie związane z wystąpieniem reakcji przeszczep-przeciw-gospodarzowi. Całkowita zgodność antygenowa do przeszczepu jest możliwa do uzyskania tylko przy wykorzystaniu metod analizujących DNA.

Niestety, dawcę rodzinnego całkowicie lub częściowo zgodnego udaje się dobrać tylko dla 20-25% pacjentów. Dla pozostałych 75-80% przypadków, a więc dla

chorych, dla których nie ma w najbliższej rodzinie w pełni zgodnego dawcy, brana jest pod uwagę możliwość przeszczepienia szpiku od krewnego różniącego się od chorego jednym antygenem. Brak zgodności w dwóch antygenach bywa w niektórych ośrodkach transplantacyjnych akceptowany, lecz - generalnie - im większa niezgodność, tym częstsze i cięższe są powikłania wywołane chorobą GVHD. W przypadku braku dawcy szpiku wśród najbliższej rodziny pierwszym logicznym krokiem jest antygenowe typowanie dalszych jej członków. Krewni z jednym identycznym haplotypem czasem się znajdują. Prawdopodobieństwo znalezienia w pełni zgodnego dawcy jest większe wtedy, gdy rodzina przez długi okres czasu zamieszkiwała dany rejon o w miarę ustabilizowanej populacji, i w której, w związku z tym, grupy poszukiwanych genów są tam częstsze niż gdzie indziej.

Dla pacjentów, którzy nie mają dawcy rodzinnego, możliwe jest znalezienie dawcy niespokrewnionego, którego antygeny HLA są takie same jak chorego. Szanse na to wynoszą znacznie poniżej 1:20 000. W dużym przybliżeniu wartość tę można nazwać średnią i aby ją zilustrować posłużymy się przykładem z naszego doświadczenia. Otóż, znaleźliśmy dla chorego dawcę w rejestrze liczącym 300 osób; z drugiej strony, dla kilkunastu chorych nie znaleźliśmy ani jednego dawcy wśród ponad 7 milionów potencjalnych dawców szpiku zarejestrowanych we wszystkich rejestrach światowych. Są to wartości skrajne – dla większości pacjentów szanse znalezienia dawców szpiku mieszczą się gdzieś między nimi, bliżej jednej bądź drugiej wartości, w zależności od stopnia popularności antygenów chorego.

Na podstawie doświadczeń ostatnich lat widać, że skuteczne są również przeszczepy od całkowicie zgodnych pod względem HLA klasy I i II dawców niespokrewnionych, jakkolwiek ryzyko wystąpienia GVHD jest znacznie większe niż w poprzedniej grupie. Dobranie dawcy niespokrewnionego jest skomplikowane ze względu na niezwykle bogactwo antygenowe układu HLA, przez co bardzo trudno

jest znaleźć dawcę o odpowiednim stopniu zgodności. Dawcy poszukuje się w krajowych i międzynarodowych rejestrach dawców szpiku.

Pierwsza transplantacja szpiku od dawcy niespokrewnionego została przeprowadzona w 1973r. w Nowym Jorku. Pacjentem było niemowlę z zespołem ciężkiego niedoboru odpornościowego, a dawcę dla niego znaleziono w Danii.

Minitransplantacje. Ostatnio coraz większego znaczenia nabiera procedura tzw. minitransplantacji, w której procedury ablacyjne (przygotowawcze) są znacznie złagodzone i praktycznie ograniczone jedynie do osłabienia układu odpornościowego pacjenta bez drastycznych procedur atakujących jego szpik i zrab szpiku. Stwarza ona tym samym ogromne szanse na leczenie przeszczepianiem szpiku głównie osób starszych, u których normalny proces transplantacyjny ma niewielkie szanse na powodzenie.

Rejestry potencjalnych dawców szpiku. Pierwsze próby grupowania osób chętnych do oddania chorym swojego szpiku podjęte zostały w 1986 roku w USA. Listy potencjalnych dawców zawierały początkowo członków rodzin pacjentów po przeszczepie szpiku, którym oznaczano antygeny HLA w czasie poszukiwań dla nich odpowiednich dawców. Liczba potencjalnych dawców rośnie z każdym dniem.

Proces ostatecznego doboru niespokrewnionego dawcy szpiku trwa w USA średnio cztery do sześciu tygodni od momentu zgłoszenia takiej potrzeby. Tak krótki czas poszukiwań zawdzięcza się profesjonalnie zorganizowanemu Narodowemu Rejestrowi Dawców Szpiku (NMDP) zrzeszającemu ponad 4 miliony dawców. W Europie czas ten wydłużony jest często do pół roku. Celem rejestrów jest zwiększanie puli potencjalnych dawców i skracanie czasu poszukiwań. Jeśli pacjenci zgłaszają się zaraz na początku choroby, poszukiwania dawców mogą rozpocząć się na tyle wcześnie, że w chwili konieczności dokonania transplantacji

ostateczny dobór dawcy jest już zakończony. Ma to fundamentalne znaczenie szczególnie w przypadku zastosowania metody leczenia transplantacyjnego, gdyż wcześniej wykonany przeszczep szpiku znacznie zwiększa szanse na całkowite wyleczenia pacjenta. Należy zdać sobie sprawę z tego, że bardzo często przeszczepienie szpiku wykonane zaraz po zdiagnozowaniu choroby daje nieporównywalnie większe szanse wyleczenia niż ta sama procedura wykonana po kilkumiesięcznym zaniechaniu lub zlekceważeniu leczenia metodą przeszczepienia szpiku. Czasami, z konieczności, z powodów o których pisano powyżej (stan pacjenta, rodzaj choroby, brak zgodnego dawcy) przeszczep szpiku nie jest możliwy. Należy jednak ciągle pamiętać o podstępności choroby i różnych w niej rokowaniach, z drastycznie malejącymi w czasie szansami na wyleczenie, i nie zaniedbywać poszukiwań dawców szpiku o ile tylko są do tej procedury wskazania.

Transplantacja syngeniczna. Przeszczep szpiku od identycznego bliźniaka wydaje się być idealnym rozwiązaniem z powodu identyczności wszystkich genów, a więc pełnej zgodności tkankowej, i brakiem ryzyka wystąpienia choroby GVHD. Tylko niewielki procent ludzi ma jednak takie rodzeństwo. Paradoksalnie jednak, perfekcyjna identyczność stanowić może poważną przeszkodę w leczeniu. Syngeniczne limfocyty T dawcy całkowicie akceptują również i antygeny nowotworowe obecne na resztkowych komórkach zachowanych w organizmie biorcy. Bez stymulacji różnic w antygenach nie może dojść do korzystnego dla pacjenta efektu GVL (przeszczep-przeciwko-białaczce, ang. graft versus leukemia), a w konsekwencji częstość nawrotu choroby jest wyższa u pacjentów po syngenicznej transplantacji niż u pacjentów po transplantacji allogenicznej.

Transplantacja autologiczna. W tym rodzaju transplantacji dawcą i biorcą szpiku jest ta sama osoba: pacjent. Przeszczep autologiczny ma tę samą zaletę co transplantacja syngeniczna - brak ryzyka wystąpienia choroby GVHD, gdyż pacjent jest sam dla siebie jakby identycznym rodzeństwem. Również ryzyko infekcji jest

w tym przypadku znacznie mniejsze, gdyż nie są wymagane leki immunosupresyjne (konieczne w allogenicznym przeszczepie szpiku, aby zapobiec chorobie GVHD), a system immunologiczny pacjenta sam z infekcją sobie zwykle radzi. Tym samym okres dochodzenia do zdrowia jest krótszy. Często niestety pacjenci ci narażeni są na nawrót (wznowę) choroby spowodowany zanieczyszczeniem szpiku komórkami nowotworowymi pacjenta i/lub niepełnym jego oczyszczeniem przed przeszczepem. W dodatku należy mieć na uwadze, że w niektórych chorobach, a zwłaszcza w przewlekłej białaczce szpikowej, przeszczep autologiczny (z wyjątkiem sytuacji wymuszonej brakiem dawcy do przeszczepu allogenicznego) w ogóle nie powinien być wykonywany.

Dzięki swym zaletom transplantacja autologiczna znalazła zastosowanie w leczeniu białaczek u osób starszych, powyżej 60 roku życia. Ten rodzaj przeszczepu stworzył również nadzieję dla pacjentów chorych na białaczki, którzy nie kwalifikowali się do transplantacji z powodu braku odpowiedniego dawcy szpiku. Jednakże transplantacja autologiczna niesie ze sobą wszystkie wady transplantacji syngenicznej, a głównie braku efektu GVL. Dodatkowo, u niektórych pacjentów szpik i zrab szpiku ulegają zniszczeniu na skutek stosowanej agresywnej chemioterapii. Dlatego też osłabiony szpik nie jest w stanie funkcjonować prawidłowo, co czyni znacznie trudniejszym, i opóźnionym, lub wręcz niemożliwym proces uzyskania odpowiedniej liczby zdrowych komórek krwiotwórczych, od którego zależy tempo odnowy hematologicznej po przeszczepie.

Szpik do transplantacji autologicznej pobiera się w remisji, w okresie wolnym od choroby i przechowuje w temperaturze  $-195^{\circ}\text{C}$ , aż do momentu zabiegu. W procesie zamrażania szpiku stosuje się związki chemiczne zapobiegające krystalizacji wody w komórkach i tym samym niszczeniu ich.

Ludzie często nie rozumieją istoty procesu autologicznej transplantacji w przypadku białaczek. Ponieważ wiadomym jest, że komórki nowotworowe, nawet po uzyskaniu całkowitej remisji, w ułamku procenta mogą pozostać w szpiku, powstaje pytanie o sens kolekcjonowania takiego niedoskonałego szpiku i implantowanie go, ponownie w to samo miejsce, drogą autologicznego przeszczepu szpiku.

Na to pytanie nie ma całkowicie zadowalającej odpowiedzi. Liczba komórek nowotworowych wprowadzonych ponownie do organizmu jest tak niewielka, że system obronny organizmu sam jest w stanie je zniszczyć zanim zaczną proliferować. Niektóre ośrodki transplantacyjne usuwają z zebranego szpiku komórki nowotworowe, których nie udało się zniszczyć chemio- lub radioterapią, w procesie zwanym oczyszczaniem (ang. purging; zob. dalej).

Transplantacja komórek krwiotwórczych krwi obwodowej (PBSC). Metoda ta stosowana jest zamiast lub równoległe z allogeniczną lub autologiczną transplantacją szpiku. Komórki macierzyste, z których wywodzą się wszystkie rodzaje komórek krwi, przypominają średniej wielkości krwinki białe. Wyliczono, że stanowią one 0.01‰ szpiku (jedna komórka na każde 100 000) i chociaż największe ich stężenie jest właśnie w szpiku, to również znaleźć je można we krwi obwodowej i tam znane są pod nazwą komórek macierzystych krwi obwodowej.

Częstość wyleczeń, jak się wydaje, nie zależy od tego, czy dany ośrodek stosuje do przeszczepów szpik, PBSC, czy obie metody jednocześnie. Metodę tę stosuje się również w transplantacjach allogenicznych. Jej zaletą jest brak konieczności stosowania znieczulenia ogólnego, niezbędnego w czasie pobierania szpiku od dawcy, oraz znacznie szybsza odnowa hematologiczna u chorych po transplantacji PBSC.

Komórki PBSC uzyskuje się w czasie zabiegu zwanego afereza, czyli w procesie separacji różnych składników krwi. Krew pobierana z żyły ramiennej przepływa przez separator, w którym następuje oddzielenie komórek PBSC od reszty, która wraca do dawcy. Cały proces trwa od 2 do 4 godzin, a pobrań takich można wykonać wiele w ciągu kilku dni. Oddający PBSC otrzymuje przed zabiegiem i w jego trakcie lek zwany „czynnikiem wzrostu” w celu zwiększenia liczby komórek PBSC we krwi. Po każdym pobraniu komórki PBSC są zamrażane i przechowywane w ten sam sposób co szpik.

Pobieranie komórek macierzystych występujących w krwi obwodowej jest dobrze tolerowane. Tylko niekiedy dawcy doświadczają lekkich zawrotów głowy, uczucia chłodu, ścierpiętych ust czy skurczów mięśni rąk. Podawanie czynnika wzrostu (G-CSF lub GM-CSF) może również powodować bóle kości, które ustępują po zaprzestaniu podawania leku.

Proces oczyszczania. Nawet w przypadkach całkowitej klinicznej remisji, niewielka liczba komórek nowotworowych może pozostać w szpiku lub we krwi. Szpik i/lub zawiesina PBSC zaraz po pobraniu mogą zostać poddane zabiegowi oczyszczania w celu zredukowania liczby możliwych zanieczyszczeń. Nie ma jednomyślności co do tego, czy takie oczyszczanie szpiku do transplantacji autologicznej jest wskazane. Dodatkowe procesowanie szpiku może zmniejszyć liczbę żywych komórek i czas powrotu do zdrowia, jeżeli proces transplantacji ulegnie przedłużeniu. Uzyskano równie dobre wyniki w ośrodkach czyszczących szpik przed przeszczepem, jak i w nie czyszczących szpiku.





## WSKAZANIA DO PRZESZCZEPU

Chemo- i radioterapia są efektywnymi metodami leczenia białaczek oraz wielu innych nowotworów. Zdrowe komórki szpikowe są jednak również wrażliwe na te metody terapeutyczne. Bez funkcjonalnego szpiku organizm nie ma systemu obronnego zwalczającego infekcje. Z tych względów dawki lecznicze w przypadkach chemo- czy radioterapii muszą być limitowane stopniem ich toksyczności dla szpiku. Zastosowana dawka nie może po prostu przekraczać wartości, po zastosowaniu której szpik już nie będzie w stanie zregenerować się. Często jednak dawka niezbędna do zniszczenia nacieków nowotworowych w szpiku jest większa niż szpik jest w stanie tolerować.

W przypadku terapii z zastosowaniem transplantacji szpiku, w celu całkowitego zniszczenia komórek nowotworowych, można zastosować tak wysoką dawkę leku lub naświetlania, gdyż pacjent ratowany jest dzięki podaniu mu zdrowego szpiku. Wprowadzone komórki szpikowe znajdują drogę do jam szpikowych, wszczepiają się (czyli przyłączają się i dzielą) w zrąb szpiku i rozpoczynają produkcję nowej populacji krwinek. Dawka lecznicza musi być wystarczająco wysoka, aby całkowicie zniszczyć chory szpik pacjenta, w przeciwnym wypadku limfocyty T, które zabieg przeżyły, będą rozpoznawały nowy szpik jako tkankę obcą i niszczyły ją. Wyjątkowo łagodną procedurę ablacyjną stosuje się w przypadku tzw. minitransplantacji, o których wspomniano powyżej.

Ponadto nowy szpik wymaga „przestrzeni wszczepiennej”. Fizycznie przestrzeń taka jest bardzo ważna. Proces niszczenia chorego szpiku gospodarza (biory szpiku) tworzy miejsce dla nowego szpiku, a jednocześnie wpływa na fizjologię zrębu, który staje się wtedy gotowy do przyjęcia przeszczepu.

Po przeszczepie allogenicznym limfocyty T dawcy mogą reagować przeciwko antygenom nowotworowym, obecnym na reszkowych (nieusuniętych) komórkach nowotworowych i w ten sposób je eliminować. Zjawisko to jest znane jako efekt przeszczepu-przeciwko-białaczce (GVL). Komórki odpornościowe (limfocyty) w podanym szpiku zabijają komórki nowotworowe, które przeżyły wysokie dawki leków dzięki czemu są dodatkowym orężem antybiałaczkowym.

### **Rodzaje chorób leczonych metodą przeszczepiania szpiku:**

Chłoniaki nieziarnicze	Ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina)	Białaczki przewlekłe
Szpiczak mnogi	Białaczki ostre	Histiocytozy
Anemia aplastyczna	rak piersi	rak jajnika
rak jądra	inne.	

Ponieważ transplantacja szpiku naraża organizm pacjenta na ogromny stres, metodę tę stosuje się tylko do leczenia ludzi, którzy - niezależnie od choroby - znajdują się w dobrej kondycji zdrowotnej. Ośrodki transplantacyjne ustalają swoje własne limity wiekowe oraz kryteria doboru pacjentów do przeszczepu. Statystyki wykazują, że terapia ta przynosi lepsze rezultaty, pod każdym względem, u młodszych pacjentów, tj. szpik implantuje się lepiej, występuje mniej toksycznych efektów związanych z terapią ablacyjną, jest mniej groźnych powikłań i mniej przypadków choroby GVHD. Generalnie, im wcześniej wykona się przeszczep w chorobie nowotworowej, tym lepiej.

Komórki nowotworowe mają tendencję do nabywania oporności na chemioterapię i radioterapię po intensywnych ekspozycjach, a więc o wiele trudniej jest uzyskać

w kolejnych cyklach remisję i są problemy ze zniszczeniem komórek nowotworowych, nawet po zastosowaniu pokaźnych dawek leczniczych przed zabiegiem. W dodatku częste zabiegi terapeutyczne wyniszczają organizm, w tym wątrobę, nerki i serce. Uszkodzenie zrębu szpiku zmniejsza szansę na skuteczną implantację nowego szpiku. Kryteria doboru pacjentów do przeszczepu szpiku różnią się w poszczególnych ośrodkach. We wszystkich jednak każdy przypadek jest rozpatrywany indywidualnie. Ryzyko, i korzyści, mającej nastąpić transplantacji szpiku jest dokładnie oceniane indywidualnie dla każdego pacjenta. Brane są pod uwagę wszystkie czynniki, również to, jaki byłby postęp terapeutyczny, czy choroba cofnie się w wypadku kontynuowania metody konwencjonalnej. Rozważa się także dostępność odpowiedniego dawcy szpiku, kondycję fizyczną pacjenta i prawdopodobieństwo sukcesu transplantacji szpiku w rozpatrywanym przypadku.

## **Nowotwory złośliwe**

Białaczkki. Białaczkki można podzielić na dwie grupy, ostre i przewlekłe. Ostre postępują szybciej i częściej występują u dzieci. Przewlekłe stwierdzane są z reguły u dorosłych i mają tendencję do wolniejszego postępu, a choroba często trwa wiele lat. Białaczkki, ze względu na rodzaj białych krwinek, których dotyczą, podzielić można na limfocytowe (limfoblastyczne) i szpikowe. Rokowania w przypadku konwencjonalnej terapii i ewentualnej nad nią przewagi transplantacji szpiku, zależą od rodzaju białaczkki i stadium choroby.

Przewlekła białaczkka szpikowa (CML). Allogeniczny przeszczep szpiku należy do standardowej terapii pacjentów z CML i aktualnie stanowi praktycznie jedyną szansę ich wyleczenia. Jeśli znajdzie się odpowiedni dawca rodzinny, szanse wyleczenia są bardzo dobre w ustabilizowanym lub przewlekłym stadium choroby (ponad 60%). W przypadku dawcy niespokrewnionego, szanse przeżycia wynoszą 35-60% i są wyższe, gdy przeszczep zostanie wykonany w ciągu pierwszego roku po zdiagnozowaniu choroby. W fazie akceleracji choroby szanse na sukces są mniejsze, a w fazie blastycznej słabe. Ostatnio coraz większa liczba pacjentów z

CML, dla których nie został znaleziony dawca szpiku, w celu zyskania cennego czasu jest poddawana transplantacji autologicznej.

Ostra białaczka szpikowa (AML). Chociaż poczyniono znaczny postęp w chemioterapii AML, u większości pacjentów, którzy uzyskali remisję, obserwuje się nawrót choroby w ciągu najbliższych 5 lat. Dla pacjentów poniżej 55 roku życia przeszczep szpiku stanowi nową możliwość leczenia (wg kryteriów amerykańskich).

Nie oznaczono optymalnego czasu do przeprowadzenia allogenicznej lub autologicznej transplantacji szpiku. Dla pacjentów z AML jedni lekarze zalecają transplantację szpiku w czasie pierwszej remisji, a inni zalecają odłożenie jej do pierwszego nawrotu choroby lub drugiej remisji.

Nawrót choroby jest najczęstszą przyczyną niepowodzeń transplantacji szpiku. Ryzyko związane z przeszczepem szpiku jest mniejsze, gdy wykonywany jest on w pierwszej remisji. Większe, gdy w drugiej remisji lub w okresie nawrotu. Dla pacjentów po allogenicznych przeszczepach wykonanych w pierwszej remisji, częstość wyleczeń waha się między 40 a 70%, w drugiej remisji lub natychmiast na początku nawrotu choroby 30%.

Chociaż większość pacjentów z AML ma wykonywany przeszczep szpiku w czasie pierwszej lub drugiej remisji, procedura ta stosowana jest również z dobrymi rezultatami u pacjentów na początku nawrotu choroby, jak i u tych, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji, lub znajdują się w czasie nawrotu choroby, po upływie roku od pierwszego przeszczepu. Około 20% pacjentów z ostatniej grupy może osiągnąć stan wieloletniego wyleczenia po zastosowaniu allogenicznego przeszczepu szpiku.

Część ośrodków transplantacyjnych wykonuje przeszczepy autologiczne u chorych w pierwszej remisji. Częstość wyleczenia w takich wypadkach wynosi około 50%, jednakże przynajmniej część wyleczonych, jak się przypuszcza, mogłaby być z powodzeniem wyleczona przy zastosowaniu tylko metod standardowych.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL). Aktualnie stosowane programy radioterapii dają remisję u prawie wszystkich dzieci z ALL. Generalnie, transplantacja szpiku jest metodą z wyboru w leczeniu dorosłych i dzieci z ALL, w fazie nawrotu choroby. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka (którzy mają duże szanse na nawrót choroby po stosowaniu standardowej chemioterapii) często poddawani są transplantacji w czasie pierwszej remisji, gdyż zwiększa ona odsetek wyleczeń w stosunku do zastosowanej chemioterapii standardowej.

Transplantacja szpiku jest także dobrym wyjściem w leczeniu dzieci, które znajdują się w fazie nawrotu choroby po krótkim okresie remisji (zwykle 18-36 miesięcy po wstępnym leczeniu) lub tych, które znajdują się w fazie nawrotu choroby w czasie chemioterapii. Transplantacje w tym okresie przynoszą 15% wieloletniego wyleczenia.

Dobre są również rokowania dla dzieci z ALL, które otrzymują przeszczep od zgodnego dawcy niespokrewnionego w czasie nawrotu choroby. Pacjenci bez zgodnego dawcy i będący w remisji mogą przejść autologiczną transplantację szpiku z wyleczalnością oznaczoną na 20-40%.

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL). Chociaż większość pacjentów z CLL nie kwalifikuje się do transplantacji szpiku ze względu na wiek, to jednak wykazano przydatność przeszczepu szpiku u pacjentów z zaawansowaną CLL w wieku 50 lat i mniej. Stosuje się również przeszczep autologiczny używając szpiku pobranego w remisji. Oczyszczanie szpiku w tej chorobie wydaje się być niezbędne, gdyż u większości pacjentów w szpiku remisyjnym stwierdza się obecność niewielkiej

liczby pozostałości komórek białczkowych. W przypadku tej choroby, jak się wydaje, przeszczepianie szpiku jest jednak wciąż w fazie eksperymentalnej.

## **Inne złośliwe nowotwory krwi**

Transplantacja szpiku jest również zalecana w niektórych przypadkach chłoniaków nieziarnicznych, ziarnicy złośliwej (choroba Hodgkina) i szpiczaka mnogiego.

Chłoniaki nieziarnicze (NHL). W przypadku tej choroby przeszczep allogeniczny lub autologiczny wykonuje się również u pacjentów o średnim lub wysokim zaawansowaniu choroby, jeśli tylko nowotwór reaguje na chemioterapię.

Szpiczak mnogi (MM). W przypadku MM, u pacjentów młodszych niż 50-55 lat, możliwy jest przeszczep allogeniczny, natomiast przeszczep autologiczny wykonywany jest nawet do 70 roku życia. Rezultaty są zachęcające, gdyż ponad 30% pacjentów po autologicznym przeszczepie żyje już kilkanaście lat bez objawów choroby, a procent przeżywalności, dzięki lepszym technikom, ma zdecydowaną tendencję zwyżkową.

Ziarnica złośliwa (HD, Choroba Hodgkina). Większość pacjentów z HD może być wyleczonych przy użyciu standardowej chemioterapii i/lub radioterapii. Przeszczep szpiku jest możliwy u tych pacjentów, którzy weszli w fazę nawrotu choroby lub byli oporni na leczenie konwencjonalne. Zwykle wykonuje się przeszczep autologiczny. Rokowania są zdecydowanie lepsze, jeśli przeszczep wykonany jest we wczesnym stadium choroby, zanim komórki nowotworowe staną się odporne na chemioterapię.

Zespoły mielodysplastyczne (MDS). MDS jest ogólną nazwą grupy zaburzeń dzielących się na kilka typów, które w niektórych przypadkach mogą transformować w ostrą białaczkę i anemie odporne na leczenie. Szpik, w przypadku MDS, nie produkuje wystarczającej liczby krwinek białych, czerwonych oraz płytek

krwi. Aktualnie nie jest znana metoda skutecznego leczenia większości przypadków MDS, jednakże transplantacja szpiku stwarza niektórym pacjentom szanse wyleczenia. Ostatnie doniesienia wykazują 41% przeżywalność w przypadku przeszczepu szpikiem zgodnego rodzeństwa. W wypadku innych członków rodziny, lub dawcy niespokrewnionego, szanse są niekiedy duże i dla pacjentów poniżej 40 roku życia wynoszą do 50%.

## **Guzy lite**

Transplantację szpiku stosuje się również w leczeniu niektórych innych nowotworów złośliwych takich jak: rak piersi, jajnika, jąder, niektórych nowotworów dziecięcych wliczając w to neuroblastoma, mięśniakomięsak prążkowany (rhabdomyosarcoma), mięsak Ewinga i guz Wilmsa. Ocena skuteczności tej metody w nowotworach litych jest przedmiotem prowadzonych na świecie licznych badań klinicznych.

## **Inne choroby**

Nabyte choroby hematologiczne. Szpik pacjentów z chorobami hematologicznymi jest zwykle uszkodzony, a więc możliwa jest jedynie transplantacja typu allogenicznego. Do chorób, które leczy się stosując przeszczep szpiku zaliczyć można: anemię aplastyczną, anemię Fanconiego, anemię sierpowatą i zespół Diamonda - Blackfana.

Ciężka anemia aplastyczna (SAA). Przeszczep szpiku jest leczeniem z wyboru dla pacjentów z SAA do 50 roku życia, dla których znaleziono identycznego w HLA dawcę rodzinnego. Ryzyko niepowodzenia przeszczepu (FTE, ang. Failure To Engraft) w tej chorobie jest niestety wysokie, ponieważ limfocyty T, mogące pozostać w krwiobiegu po terapii transplantacyjnej, są w pełni funkcjonalne i zdolne do odrzucenia nowego szpiku. Wielokrotne transfuzje, przed transplantacją szpiku, nie są korzystne, ponieważ każda transfuzja wprowadza obce antygeny i uczula pacjenta zwiększając możliwość FTE.

Leczenie przygotowawcze jest często mniej rygorystyczne niż w przypadku nowotworów złośliwych. Składać się może jedynie z cyklofosfamidu, lub cyklofosfamidu z białkiem antytymocytarnym, lub TLI (ang. Total Lymphoid Irradiation = proces, w którym naświetlane są główne rejony limfoidalne ciała). Oznacza to zmniejszenie toksycznych efektów leczenia. Naświetlania zmniejszają częstość FTE, lecz zwiększają jednocześnie częstość i nasilenie choroby GVHD. Z tego powodu, w każdym przypadku ocenia się ryzyko TLI w stosunku do mniej rygorystycznego leczenia przygotowawczego.

Immunologiczne niedobory uwarunkowane genetycznie. Wszystkie przypadki tych chorób dotyczą dzieci, gdyż – niestety - dzieci dotknięte chorobą z reguły nie dożywają wieku dorosłego. Przeszczep szpiku obecnie jest jedyną znaną metodą leczenia następujących chorób: zespołu ciężkiego niedoboru immunologicznego (SCIDS), talasemii (anemia sierpowata), mukowiscydozy i innych chorób metabolicznych, osteopetrosis (zrzesotnienie kości), zespołu Wiskotta - Aldricha (małopłytkowość wrodzona), zespołu Sesch-Myhan, i choroby Niemana-Picka (sfingolipidoza).

SCIDS. Dzieci z tym zespołem nie mają funkcjonalnych komórek immunologicznych zdolnych do odrzucenia przeszczepu. Chociaż z powodzeniem wykonuje się transplantacje szpiku - bez leczenia przygotowawczego mającego na celu usunięcie chorego szpiku pacjenta - to większość ośrodków transplantacyjnych notuje większe sukcesy po zastosowaniu, przed przeszczepem, cyklofosfamidu z busulfanem lub czasami TBI.

Talasemia - przeszczep szpiku powinien być zastosowany jak najszybciej, ponieważ - podobnie jak w przypadku anemii aplastycznej - wielokrotne transfuzje krwi, przed przeszczepem, mogą uczać pacjenta i zwiększać możliwość FTE.



Mukowiscydoza - ta grupa chorób metabolicznych zwykle nieodwracalnie uszkadza płuca, a poprzez centralny układ nerwowy, powoduje upośledzenie umysłowe. Zapobiec temu może zastosowanie, we wczesnym stadium choroby, transplantacji szpiku.



## **OCENA POTENCJALNEGO BIORCY PRZESZCZEPU ALLOGENICZNEGO**

Kwalifikując potencjalnego biorcę do przeszczepu ocenia się przede wszystkim, czy dana choroba ma szanse na wyleczenie przeszczepem oraz stopień ryzyka procedury dla konkretnego pacjenta. Ocena taka przeprowadzana jest w klinikach lub przychodniach przy ośrodku transplantacyjnym.

Pierwszym etapem jest zwykle oznaczenie antygenów zgodności tkankowej. Antygeny rodzeństwa i rodziców chorego są również określane. W przypadku, gdy (w antygenach HLA) nie ma identycznego dawcy rodzinnego, poszukuje się dla chorego alternatywnego dawcy lub rozważa możliwość przeszczepu autologicznego.

Ważne jest, aby pacjenci, lub - w przypadku małych dzieci - rodzice, zdawali sobie sprawę, czego mogą się spodziewać po procedurze transplantacyjnej i sami byli aktywnie włączani w podjęcie końcowej decyzji. Na podstawie wszystkich dostępnych informacji pacjent podpisuje wymaganą zgodę na leczenie. Zespół transplantacyjny musi wyjaśnić i przedyskutować z pacjentem i jego rodziną uzasadnienie, ryzyko i korzyści wpływające z przeszczepu szpiku, możliwe skutki uboczne procedury oraz ryzyko i korzyści leczenia alternatywnego.

Obecność lekarza lub odpowiednio przeszkolonego pracownika socjalnego, wskazana jest do przeprowadzenia rozmów na temat choroby w wypadku, gdy pacjentem jest dziecko. Obojgu rodzicom, i dziecku również, prostym językiem wyjaśniana jest cała procedura transplantacyjna. Jeśli to możliwe, wskazana jest ilustracja filmowa (magnetowid). Często umożliwiany jest kontakt z rodzicami dziecka, które przeszło już przeszczep szpiku. Do końca wieku przedszkolnego dzieci zwykle nie mają wpływu na wyrażanie zgody na zabieg. Dzieciom starszym,

na ich życzenie, umożliwia się rozmowę pod nieobecność rodziców, aby mogli wyrazić swoje własne obawy. Kwalifikując do przeszczepu szpiku bierze się pod uwagę całą historię choroby, wliczając w to potwierdzenie diagnozy i szczegółowy opis poprzednio stosowanego leczenia wraz z opisami reakcji pacjenta. Brane są również pod uwagę wszystkie dające się przewidzieć problemy medyczne, zwłaszcza alergie i choroby zakaźne.

Do czasu transplantacji, odwlekanej zwykle z powodu stanu zdrowia pacjenta, kolejki do przeszczepu lub braku odpowiedniego dawcy, pacjent przebywa w domu. W tym czasie zachęcany jest on do nabierania sił wszystkimi możliwymi sposobami. Pacjenci powinni się czuć jak sportowcy trenujący przed zawodami, z tym jednak zastrzeżeniem, że wszystkie ćwiczenia muszą być konsultowane z lekarzami. Ćwiczenia i dobre odżywianie przed przeszczepem szpiku nie tylko fizycznie przygotowują organizm do zabiegu, lecz także poprawiają samopoczucie i zwiększają nadzieje chorego. Podczas procedury transplantacyjnej należy się liczyć z wahaniami masy ciała, najczęściej ze znacznym jej ubytkiem.

Pacjent, tuż przed przyjęciem na oddział przeszczepiania szpiku, musi przejść wiele testów. Badana jest wydolność wątroby, nerek, serca i płuc oraz funkcjonowanie hormonów. Niezmiernie ważne jest, aby chory nie miał żadnej, choćby najmniejszej, infekcji. Sprawdzana jest krew na obecność bakterii, grzybów i pasożytów. Badana jest jama ustna, zęby i odbyt. Każda infekcja lub chociażby potencjalne jej źródło przed transplantacją szpiku muszą koniecznie zostać zlikwidowane. Zęby muszą być wyleczone, a wszystkie martwe usunięte.

Dużym problemem są infekcje wirusowe i dlatego krew jest testowana na obecność przeciwciał przeciwko wirusom zapalenia wątroby (HBV, HCV), wirusowi cytomegalii (CMV) i innym herpeswirusom (HSV, EBV, HHV) oraz retrowirusom (HIV).

W końcowym etapie badań uwzględnia się również czynniki psychologiczne, które mogą przekreślać zdolności pacjenta do zniesienia przeszczepu. Powinien on móc znieść wszelkie rygory i w niektórych przypadkach całkowite wielotygodniowe odosobnienie, które są niezbędnym rytuałem transplantacji szpiku. Powinno brać się także pod uwagę sytuację socjalną pacjenta, pomoc rodziny i przyjaciół pod względem psychologicznym i emocjonalnym.

Aby ułatwić pobieranie krwi od pacjenta, bez konieczności częstego wkłuwania się, stosuje się wieloprzewodowy dożylny cewnik centralny. W miejscowym lub ogólnym znieczuleniu wykonuje się małe nacięcie na szyi lub górnej części klatki piersiowej, przez które cewnik prowadzony jest podskórnie na odcinku kilku centymetrów, do jednej z głównych żył. Tą drogą cewnik dociera do prawego przedsionka serca. Przyczyną, dla której cewnik biegnie parę centymetrów pod skórą, jest niebezpieczeństwo wystąpienia infekcji bakteryjnych w miejscu wprowadzenia cewnika. Gdyby cewnik wnikał do żyły bezpośrednio przez skórę, wtedy infekcja mogłaby szybko objąć cały układ krwionośny. Stosowany sposób zostawia wystarczającą ilość czasu na opanowanie ewentualnego zakażenia.

Cewnik centralny używany jest do pobierania krwi do testów, do podawania leków, odżywek, płynów, krwi i płytek krwi oraz samego szpiku. Dzięki zastosowaniu cewników wielokanałowych możliwe jest wykonywanie wielu czynności jednocześnie. Pacjenci są instruowani jak obchodzić się z cewnikiem. Cewnik zostawia na skórze niewielką bliznę; jeżeli stanowi to problem, można nacięcie dla cewnika wykonać w miejscu mało widocznym.

Określa się również grupę krwi ABO u dawcy i biorcy szpiku. Jeśli nie ma zgodności grupowej, ze szpiku dawcy, przed transfuzją, usuwa się krwinki czerwone. W ten sposób można uniknąć niebezpieczeństwa lizy erytrocytów, spowodowanej przeciwciałami obecnymi we krwi biorcy. Po przeszczepie grupa krwi biorcy szpiku jest taka sama jak dawcy, a więc często ulega zmianie.

Na koniec kilka praktycznych uwag dla chorych z kwalifikacją do przeszczepu. Wybierając się na oddział wskazane jest zabranie ze sobą elektrycznej maszynki do golenia (kobiety również), kłapek, pidżamy, szczoteczki i antybakteryjnego mydła w płynie. Włosy należy ogolić przed wejściem na izolatkę. Możliwe są ośrodki transplantacyjne, które dbają o zapewnienie odpowiedniego rozmiaru odzieży szpitalnej, ale nie mając pewności lepiej być przygotowanym na jej brak.

## WYBÓR DAWCY SZPIKU

Oddanie szpiku w zasadzie nie stanowi żadnego zagrożenia dla dawcy. Należy jednak pamiętać, że pobranie szpiku odbywa się w ogólnym znieczuleniu, które samo w sobie niesie pewne ryzyko. Dawca jest o tym dokładnie informowany, jak również o wszystkich stosowanych procedurach. Dawcy pozostawia się zazwyczaj trochę czasu na podjęcie decyzji, a następnie podpisanie ostatecznej i nieodwracalnej zgody na pobranie szpiku.

U dawcy przeprowadza się wnikliwe badania lekarskie, wliczając w to elektrokardiogram, prześwietlenie klatki piersiowej, morfologię, badania wirusologiczne (CMV, HCV, HIV). Oznacza się także przeciwciała dla innych chorób przenoszonych drogą seksualną (STD, ang. sexually transmitted disease). Dawca może także skorzystać z porady psychologicznej, jeśli taka jest niezbędna lub wskazana.

W okresie rekonwalescencji biorcy, dawca zwykle proszony jest o kilkakrotne oddanie krwi i płytek. Regułą jest kolekcjonowanie krwi dawcy na tydzień-dwa przed pobraniem szpiku, która to krew po zabiegu jest mu przetaczana z powrotem.





## **POBIERANIE SZPIKU I/LUB KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH**

W dniu pobrania szpiku, lub w dniu poprzedzającym, dawca przyjmowany jest do szpitala. Szpik pobierany jest z talerza biodrowego. Lekarz używa do tego zabiegu specjalne igły, którymi aspiruje szpik. Potrzebnych jest wiele wkłuć, gdyż jednorazowo można uzyskać niewielką objętość szpiku. Wymagana minimalna liczba macierzystych komórek szpiku zależy od postury biorcy. Całkowita objętość pobranego szpiku zależy również od „rozmiarów” dawcy; średnio pobiera się 10-15 ml na kilogram ciała. Ilościowo stanowi to między 3 a 5% ogólnej objętości szpiku dawcy. Oddana objętość odtwarzana jest przez organizm w ciągu 2-3 tygodni. Przez dzień, dwa dawca przebywa w szpitalu na obserwacji. Szczególną opieką otacza się bolące biodro. Ból biodra jest zwykle jedynym efektem ubocznym, a większość dawców wyraża wolę ponownego oddania szpiku w przyszłości.

Pobrane szpik jest filtrowany w celu usunięcia małych fragmentów kości oraz innych zanieczyszczeń i natychmiast przenoszony do worków transfuzyjnych. Kroplówka wykonywana jest w ciągu 24 godzin lub szpik jest mrożony do późniejszego użytku. Jeśli planowany jest przeszczep autologiczny, tryb postępowania jest podobny, z tą tylko różnicą, że szpik pobierany jest przynajmniej 7 do 10 dni przed transplantacją, traktowany jak poprzednio opisano i zamrażany. W tym stanie może być przechowywany przez wiele lat.

Komórki krwiotwórcze znajdują się również we krwi krążącej w organizmie człowieka chociaż ich liczebność jest tam dużo niższa niż w szpiku. Obecnie na coraz większą skalę izoluje się te komórki z krwi obwodowej zamiast ze szpiku. Po uprzednim podaniu dawcom czynników stymulujących podziały komórek krwiotwórczych zwiększa się znacząco ich liczba we krwi. Zabieg ten, zwany

aferezą, nie wymaga znieczulenia i polega na pobraniu krwi dawcy z żyły ramiennej jednej ręki, odseparowaniu komórek krwiotwórczych i zwróceniu reszty krwi do żyły ramiennej drugiej ręki. Trwa on kilka godzin i w miarę potrzeby może być powtarzany.

## PRZYGOTOWANIE

Terminem tym (syn. ablacja) określa się stosowane procedury postępowania prowadzącego do zniszczenia szpiku pacjenta i obecnych w nim komórek nowotworowych. Czynniki warunkujące ten efekt, to naświetlania (TBI, ang. total body irradiation) i wysokie dawki cytostatyków [Cyklofosfamid, Arabinozyd cytozyny (ARA-C), Vepesid i Busulfan (Myleran)]. Nie ma jednego, najlepszego i uniwersalnego sposobu postępowania przygotowawczego, dlatego każdy ośrodek stosuje swój własny wypróbowany protokół. Wiadomo, że ważne i konieczne jest stosowanie więcej niż jednego czynnika ablacyjnego, tj., przykładowo, TBI i przynajmniej jeden cytostatyk, lub więcej niż jeden chemioterapeutyk. Dokładny mechanizm nie jest poznany do końca, jednak zaobserwowano, że znacznie zwiększa się prawdopodobieństwo nawrotu choroby, gdy stosowany jest tylko jeden środek.

Ubočnym efektem działania cytostatyków zapobiega się, a przynajmniej w znacznym stopniu łagodzi je, podając każdego dnia postępowania przygotowawczego leki osłaniające narządy wewnętrzne (oprócz szpiku). Najczęściej stosowanym lekiem z wyboru jest lek znany pod nazwą Etiol. Jedyńa, nieprzyjemną dla pacjenta stroną stosowania Etiolu, są częste mdłości i towarzyszące im wymioty, które trudne są do opanowania przy pomocy typowych leków przeciwwymiotnych.

Liczba dni spędzonych przez pacjenta na oddziale przeszczepiania przed przeszczepem zależy właśnie od stosowanego reżimu przygotowawczego. Dzień rozpoczęcia podawania szpiku w postaci kroplówki nazywany jest Dniem 0, a dni poprzedzające go oznaczane są liczbami ujemnymi (jak przy odliczaniu). Przykładowo: jeśli stosowany jest Cytosan plus TBI, lek prawdopodobnie podawany jest przez cztery dni (od Dnia -8 do -5), a TBI przez następne trzy (od

Dnia -4 do -2). Wybranie ARA-C, może wymagać sześciu dni podawania leku, a więc odliczanie zacznie się od Dnia -10. Dzień -1 prawie zawsze pozostawiany jest pacjentowi na odpoczynek.

W przypadku TBI ogólna dawka waha się pomiędzy 1200 a 1350 radów. TBI może być frakcjonowane lub hiperfrakcjonowane, czyli stosowane często, lecz w mniejszych dawkach naświetlanie zamiast użycie całej dawki na raz, przykładowo: po 125 radów jednorazowo, trzy razy dziennie przez trzy dni. Im więcej takich frakcji tym mniejsze niebezpieczeństwo rozwinięcia się ciężkiej choroby płuc. Frakcjonowanie naświetlania również nie powoduje zawrotów głowy i wymiotów, które pojawiają się po zastosowaniu jednorazowych dawek wyższych od 300-400 radów.

TBI jest metodą stosowaną w niektórych ośrodkach, lecz ostatnio intensywnie bada się długoterminowy efekt i przydatność do tych celów busulfanu. Lek ma tę zaletę, że jest mniej toksyczny niż TBI i dlatego grupa odpowiednich kandydatów do przeszczepu może się znacznie powiększyć, zwłaszcza o ludzi starszych i niemowlęta. Obecnie lek podawany jest w dużej liczbie tabletek doustnie. Czasem potrzebne są antiemetyki (leki zapobiegające wymiotom) takie jak: Ativan, Zofran lub Kytryl. Niemowlętom lek podawany jest sondą żołądkową.

Reakcja pacjentów na terapię przygotowawczą jest różna, jak różna jest na chemioterapię konwencjonalną. Większość ludzi traci włosy i zmysł smaku, odczuwa zawroty głowy i wymiotuje. Ostatnio pojawiło się jednak wiele leków, które zapobiegają tym nieprzyjemnym efektom ubocznym. Absolutnie niezbędne jest dobre odżywianie pacjenta. Jeśli apetyt zostanie utracony i pobieranie pokarmu stanowi dla pacjenta problem, zwykle stosuje się całkowite odżywianie pozajelitowe, w którym dokładnie dobrane składniki pokarmowe wraz z witaminami i związkami mineralnymi podawane są dożylnie przez wkłucie centralne (PICC).

Każdy lek wywołuje specyficzne efekty uboczne. I tak, wysokie dawki ARA-C mogą powodować pewien stopień ataksji (zaburzenia w koordynacji ruchów), czasem bolesne zapalenie spojówek lub ciężkie zapalenie skóry. Jednak wszystkie te objawy pojawiają się czasowo i są odwracalne. Wysokie dawki cyklofosfamidu mogą powodować krwotoki z pęcherza moczowego z powodu podrażnienia ścianek pęcherza. Pacjentom biorącym Cyklofosamid podaje się do picia dużo płynów oraz dodatkowy lek, który łącząc się z produktami przemiany materii czyni je względnie nieszkodliwymi. Czasem wprowadzany jest cewnik trójdrożny aby ciągle przepłukiwać pęcherz moczowy i usuwać z moczu szkodliwe produkty, zanim się zdążą przyłączyć do ścianek pęcherza. Niektóre ośrodki nie stosują cewnika w obawie przed infekcjami. Bezpośrednie efekty przygotowania do przeszczepu może nie są najprzyjemniejsze, lecz pozostają pod kontrolą lekarską. Występują przejściowo lub są w ogóle do uniknięcia.

Proces naświetlania (TBI) jest różnie opisywany przez pacjentów: od "nieprzyjemnego uczucia" do "budzącego strach". W zależności od dostępnej w danym ośrodku aparatury, pacjent może być zmuszony do utrzymywania stałej, nieruchomej pozycji w okresie naświetlania, znajdując się w czymś w rodzaju pudełka lub ramy, co może wywołać klaustrofobię. Dołączyć się może do tego odczuwanie nudności spowodowane uprzednio stosowanymi lekami. Z tych powodów małym dzieciom podawane są środki uspokajające lub stosuje się lekkie znieczulenie, gdyż nie można oczekiwać, aby dzieci wytrzymały cały okres naświetlania w kompletnym bezruchu. Zwykle bezpośrednimi reakcjami na TBI jest uczucie ciepła i mrowienie skóry.

Komórki nowotworowe czasami przedostają się do centralnego układu nerwowego (CNS, ang. mózg i rdzeń kręgowy), gdzie są niedostępne dla leków terapii przygotowawczej. W wielu ośrodkach rutynowo stosowana jest chemioterapia dokanałowa, czyli wstrzykiwanie leku bezpośrednio do rdzenia,

skąd rozprawdany jest do wszystkich ośrodków Centralnego Układu Nerwowego. U mężczyzn z ALL komórki nowotworowe ukrywają się często w jądrach i dlatego stosuje się odrębne naświetlania jąder - na dzień czy dwa przed TBI.

W czasie naświetlania mózgu pacjentom zakłada się specjalne osłony na głowy w celu uniknięcia zbyt dużej dawki promieniowania. Dawka naświetlań głowy może zostać zmniejszona lub całkowicie wyeliminowana.

## IZOLACJA/ODOSOBNIENIE

W czasie zabiegów przygotowawczych naturalna obrona pacjenta przed wszelkimi możliwymi infekcjami ulega całkowitemu zniszczeniu. Od chwili ich rozpoczęcia pacjent przebywa w odosobnieniu w celu zminimalizowania ryzyka infekcji i pozostaje tam do chwili przyjęcia się przeszczepu i pojawienia się pewnego stopnia odporności. Sposób izolacji zależy od ośrodka. Większość stosuje pomieszczenia, w których doprowadzane powietrze jest intensywnie filtrowane (tzw. HEPA filtry), dzięki czemu nie dostają się do środka żadne bakterie, grzyby czy wirusy. W niektórych ośrodkach wykorzystywane są specjalne pokoje z przepływem laminarnym (LAF), w których łóżko pacjenta i przestrzeń bezpośrednio je otaczająca jest oddzielona od reszty pomieszczenia rodzajem jednokierunkowo opływowej, powietrznej kurtyny. Jeszcze inne stosują izolatki z zachowaniem ścisłych reżimów izolacyjnych.

Chociaż ostatnio reżimy izolacyjne uległy znacznemu rozluźnieniu i reguła pełnej izolacji pacjenta nie jest już w większości ośrodków transplantacyjnych stosowana, to jednak wciąż wskazane jest aby kontakty z pacjentem, do chwili wytworzenia się u niego choćby początkowego stadium nowej, własnej już odporności immunologicznej, były ograniczone do niezbędnego minimum.

Rodzice małych dzieci w wielu czynnościach mogą zastąpić personel pielęgniarski. W ten sposób dzieci nie są pozbawione kontaktu z rodzicami, co ma dla nich ogromne znaczenie psychologiczne.

Rygorystyczne przestrzeganie przez pacjenta czystości jest dla niego kwestią życia. Jest on instruowany jak to osiągnąć w warunkach ograniczonych zwykle do niewielkiego pokoju i małej łazienki. Specjalną uwagę poświęca się zębom i jamie ustnej oraz myciu obszarów okołogenitalnych i okołodbytowych.

Bardzo ważną sprawą, na którą zwracają uwagę prawie wszyscy pacjenci po przeszczepie, jest sprawa odpowiedniego wyżywienia. Poniższe uwagi oparte są o doświadczenia pacjenta po przeszczepie od dawcy niespokrewnionego.

Należy być przygotowanym na to, że jedzenie podawane pacjentom w izolatkach, które musi być sterylne (pozbawione wszelkich mikroorganizmów i wirusów) jest najczęściej niezbyt smaczne. Sterylizacja pożywienia jest atrybutem higieny przeszczepowej i musi być stosowana rygorystycznie ze względu na pewną liczbę wirusów chorobotwórczych (np. zapalenia wątroby) będących w stanie przetrwać długotrwałe gotowanie w wodzie. Niestety, stosowanie wysokiej temperatury zrównuje w smaku wszystkie potrawy. Dobrze jest, gdy pacjent lubi rozgotowane i lekkostrawne jedzenie, gdyż nie przechodzi wtedy cierpień zmuszając się do jedzenia rzeczy niesmacznych. Ważną więc sprawą jest estetyka codziennych dań i sposób ich podawania. Wydaje się, że lepiej jest zjeść poszczególne składniki osobno niż zmieszane razem – łatwiej jest zjeść ryż popijając mlekiem niż ryżankę. Warto również mieć pod ręką coś do jedzenia, co może być spożyte niezależnie od pory dnia i nocy. Zwykle jedzenie trzeba raczej w siebie wmuszać. Jeśli dojdzie do sytuacji, że - z powodu dolegliwości układu pokarmowego - nie będzie można w ogóle jeść, lepiej jest odpocząć i przejść na odżywianie pozajelitowe. Trzeba jednak wtedy jeść odżywki i starać się jak najszybciej wrócić do normalnego sposobu jedzenia.



## **TRANSFUZJA/PODANIE SZPIKU - DZIEŃ 0**

Wielu pacjentów doznaje rozczarowania, że zabieg, do którego byli przygotowywani przez długi czas wygląda tak banalnie. Sam proces trwa zwykle kilka godzin i nie jest bardziej skomplikowany niż transfuzja krwi. Szpik skapuje powoli z worka, w którym był przechowywany, do krwioobiegu chorego przez tzw. wkłucie centralne. Reakcji pacjentów nie da się przewidzieć. Czasami pojawia się spłycenie oddechu, niedociśnienie, uczucie chłodu, gorączka, łagodna wysypka lub pokrzywka. Na każdą z tych ewentualności, zawsze w zasięgu ręki jest odpowiedni sprzęt i lekarstwa.



## **OKRES POTRANSPLANTACYJNY**

Po zabiegu transplantacji rozpoczyna się okres wyczekiwania na implantację szpiku. Sygnałem rozpoczęcia się tego procesu jest pojawienie się we krwi obwodowej nowych krwinek białych, co ma miejsce najczęściej między dniem 14 a 30.

Przez pierwsze dwa dni po przeszczepie pacjenci przeważnie czują się dobrze. Część z nich wciąż ma apetyt, jednakże wkrótce dają o sobie znać rezultaty leczenia przygotowawczego. W dodatku pacjent wciąż nie ma skutecznej obrony przeciw zakażeniom. Ten właśnie okres jest najkrytyczniejszy i wymaga maksimum wiedzy, uwagi i chęci do współpracy wszystkich osób zaangażowanych w proces rekonwalescencji – na czele z pacjentem. Opieka pielęgniarska w tym okresie jest nie do przecenienia. Personel pielęgniarski musi składać się ze znakomicie przeszkolonych i doświadczonych osób, umiejących wychwytywać najdrobniejsze niuanse zwiastujące ewentualne kłopoty.

Morfologia i obraz krwi są często badane. Transfuzje krwinek czerwonych i płytek krwi są przeprowadzane regularnie, w celu zapobieżenia anemii i problemów z krwawieniem. Chodzi tu o utrzymywanie płytek na poziomie 20 000, a hematokrytu powyżej 30%. Dlatego właśnie płytki podawane są zwykle codziennie, a krwinki czerwone raz lub dwa razy na tydzień lub tylko wtedy, gdy są potrzebne. Każdy produkt krwi przed transfuzją zostaje naświetlony, aby zniszczyć ewentualne funkcjonalne limfocyty, które mogłyby wywołać lub pogłębić chorobę GVHD. Przez cały czas sprawdza się czynność nerek. Narząd ten ma za zadanie oczyszczanie krwi, a więc jego wydolność i wydajność jest sprawą absolutnie najważniejszą, decydującą o życiu. Związki toksyczne związane z użytymi wcześniej lekami, infekcje i problemy z krążeniem mogą uszkadzać

nerki, zwykle w sposób odwracalny, jednak do przywrócenia ich prawidłowego funkcjonowania może być niezbędne użycie leków.

Wśród wielu funkcji wątroby są te odpowiedzialne za trawienie i przyswajanie żywności, krzepnięcie krwi, regulowanie gospodarki witaminowej i regulację objętości krwi. Zmiany w poziomie bilirubiny i enzymów wątrobowych mierzonych w surowicy krwi mogą sygnalizować problemy z wydolnością wątroby.

Inne badania znajdujące się pod ciągłą obserwacją obejmują: prześwietlenia klatki piersiowej, odżywianie, poziom płynów i elektrolitów (szczególnie ważny u dzieci).

Toksyczność. W celu usunięcia szpiku, a z nim komórek nowotworowych, leczenie przygotowawcze musi być dla pacjenta toksyczne. Jeśli ablacja szpiku jest niewystarczająca, wtedy FTE lub nawrót choroby są prawie pewne. Wciąż udoskonalane są metody całkowitego niszczenia szpiku przy zmniejszonej toksyczności ogólnej (przykładowo: frakcjonowane TBI czy zastąpienie TBI busulfanem). Jak na razie normalne komórki wciąż nie mogą pozostać nienaruszone. Tak jak w przypadku konwencjonalnej chemioterapii, komórki znajdujące się w stadium podziałów ulegają zniszczeniu. Jest to przyczyną utraty włosów. Komórki wyściółki układu pokarmowego są również bardzo wrażliwe i pacjent często odczuwa ból w wielu rejonach od ust do odbytu.

Ważne jest utrzymywanie w czystości jamy ustnej pacjenta, usuwanie miejsc objętych martwicą, które mogły by stać się dobrym podłożem do rozwoju bakterii i innych czynników chorobotwórczych. Często występują biegunki. Rejon odbytu musi być zatem utrzymywany w absolutnej czystości.

Śródmiąższowe zapalenie płuc (IP, *Interstitial pneumonitis*). Choroba ta może być spowodowana infekcją, jednak najczęściej jest wynikiem toksyczności leków, zwłaszcza TBI.

Ćwiczenia, takie jak głębokie oddychanie i pokastywanie co 2-4 godziny, oklepywanie pleców pomagają w zapobieganiu wtórnym infekcjom płuc. Generalnie, ćwiczenia w ciągu pierwszych dwóch tygodni po przeszczepie mogą być dla pacjentów uciążliwe, zwłaszcza w ciasnocie odosobnionych pomieszczeń. Zwykle jednak w sali chorego znajduje się dość miejsca, aby postawić rower do ćwiczeń lub przyrząd do wiosłowania. Pacjenci są zachęcani do regularnego wykonywania ćwiczeń.

Wenookluzyjne uszkodzenie wątroby (VOD). Choroba ta występuje u około 20% pacjentów i może dotyczyć różnych narządów wewnętrznych. Najczęściej obejmuje jednak wątrobę. Komórki tego narządu wychwytyją z organizmu toksyny i dlatego same ulegają zatruciu i nabrzmieniu. Opuchlizna zwęża fizycznie naczynia krwionośne. Odkładane są w żyłach włókna fibrynowe, które jeszcze bardziej zawężają prześwit naczyń, aż do ich całkowitego zablokowania. Powoduje to zatrzymywanie nadmiaru płynów, a pacjent cierpi i z powodu obrzęków (spowodowanego nadmiarem płynów w tkankach) i puchliny brzusznej (płyn w otrzewnej). Pacjenci mają również żółtaczkę mechaniczną, gdyż przewody żółciowe także ulegają zatkaniu. Zaburzenia w funkcjonowaniu wątroby mogą doprowadzić do uszkodzenia mózgu, co objawia się letargiem i dezorientacją. Leczenie VOD polega na usunięciu objawów choroby za pomocą leków i utrzymywaniu płynów i elektrolitów na normalnym poziomie.

Zespół nieszczelności naczyń. Ten zespół chorobowy również prowadzi do nadmiernej akumulacji płynów w organizmie. Pod wpływem pewnych cytokin (substancje uwalniane przez limfocyty) ścianki naczyń krwionośnych tracą

prężność i elastyczność i stają się przepuszczalne. Obrzęk płuc u pacjentów po transplantacji szpiku spowodowany jest właśnie tym zespołem chorobowym.

Infekcje. U większości pacjentów po przeszczepie szpiku występują dolegliwości spowodowane różnorodnymi infekcjami. Przyczyną ich jest zniesienie, przez leczenie przygotowawcze, tej naturalnej bariery zapobiegającej infekcjom jaką stanowią szpik i system immunologiczny oraz skóra i śluzówka jamy ustnej, jelit, nosa itp. Pierwszym objawem jest gorączka. W większości ośrodków czeka się do chwili wystąpienia infekcji i dopiero wtedy podaje antybiotyki. Inne zaczynają podawać antybiotyki już w Dniu 0, razem ze szpikiem. W ich skład wchodzi leki antybakteryjne o szerokim spektrum działania, przeciwwgrzybicze i o działaniu antypasożytniczym. Skład leków musi być dobierany bardzo uważnie. Zawarte w nich substancje toksyczne sumują się przecież z nagromadzoną już w organizmie chorego i mogą wywoływać zaburzenia w funkcjonowaniu nerek. Są ośrodki, które profilaktycznie podają leki przeciwko pasożytom, zaczynając od Dnia -7, aż do Dnia 0, wznowiają ich podawanie po wszczepieniu się szpiku. Podawanie antybiotyków jest kontynuowane nawet pomimo widocznych efektów ich działania i poprawy stanu chorego. Trwa to do chwili, gdy poziom krwinek białych osiągnie wartość 300-500.

Infekcje są zwykle spowodowane przypadkowym czynnikiem, z reguły niechorobotwórczym w normalnie funkcjonującym organizmie człowieka (tzw. infekcje oportunistyczne). Mikroorganizmami tymi mogą być albo te wchodzące w skład naturalnej flory pacjenta, albo występujące w danym ośrodku. Najczęstszymi są bakterie *Escherichia coli* (pałeczka okrężnicy) i gatunki rodzaju *Pseudomonas* (głównie *P. aeruginosa*, pałeczka ropy błękitnej), grzyby z gatunków *Candida* i *Aspergillus*, i pasożyty z gatunków *Toxoplasma* i *Pneumocystis carinii*.

Po wystąpieniu gorączki, z krwi i innych podejrzanych o infekcję tkanek, izoluje się czynniki zakaźne w celu ich identyfikacji. Płuca, układ pokarmowy, nerki i pęcherz moczowy są najczęstszymi miejscami ulegającymi infekcjom. Czasami zaatakowany bywa centralny układ nerwowy.

Miejsca infekcji u pacjentów po przeszczepie szpiku są zaczerwienione i bolące, lecz nie pojawiają się u nich ropnie i wrzody, ponieważ pacjenci ci są pozbawieni granulocytów odpowiedzialnych za ich tworzenie. Szczególną troską należy otoczyć okolice wnikania do ciała centralnego cewnika i uważnie obserwować wszelkiego rodzaju nietypowe zmiany, sugerujące możliwe zakażenia. Wszystkie miejscowe infekcje zwalczane są odpowiednimi antybiotykami.

Jeśli pacjent jest zdolny do samodzielnego jedzenia wszelka żywność (w okresie, zanim liczba krwinek podniesie się do normalnego poziomu) musi być przygotowywana bardzo starannie, aby zawartość grzybów i bakterii - czynników potencjalnie chorobotwórczych – ograniczyć w niej do minimum. Wyklucza to z jadłospisu, produkty surowe, świeże owoce, warzywa i wszelkiego rodzaju sałatki. Jedzenie musi być lekkostrawne, papkowate, aby uniknąć dodatkowych podrażnień jamy ustnej i jelit oraz wystarczająco miękkie, by ułatwić pacjentowi połykanie.

Jeżeli antybiotyki nie pomagają, należy przypuszczać, że wystąpiła infekcja wirusowa lub grzybicza. Normalnie, każdy, nawet zdrowy człowiek, jest nosicielem jednego lub kilku wirusów znajdujących się zwykle w tzw. stanie latentnym (generalizując: nieaktywnym), będącym stanem równowagi między mechanizmami obronnymi organizmu człowieka (z całym jego systemem immunologicznym), a mechanizmami powielania wirusa. Ponieważ pacjenci po przeszczepie szpiku pozbawieni są ochrony immunologicznej (z powodu supresji lekowej tego układu), wirusy mogą się uzjadliwiać, stwarzając niebezpieczeństwo wywołania choroby, a nawet zagrażając życiu pacjenta. Najczęściej wykrywaniymi

wirusami są wirusy rodzaju *Herpes. H. simplex* (HSV, powodujący opryszczkę), *Varicella zoster* (VZV, wirus odry-półpaśca), *Epstein-Barr* (EBV, wirus mononukleozy) i *Cytomegalovirus* (CMV, powodujący cytomegalię).

Pacjentom, u których przed przeszczepem szpiku wykryto obecność HSV i/lub VZV podaje się natychmiast, przed Dniem 0, Acyclovir (lek przeciwwirusowy). Możliwe jest również bierne uodpornienie pacjenta poprzez podawanie mu  $\gamma$ -globuliny zawierającej przeciwciała antywirusowe.

Wiele osób jest nosicielami wirusa cytomegalii (CMV). Może on powodować bardzo poważne infekcje w dowolnym miejscu organizmu. Śródmiąższowe zapalenie płuc spowodowane CMV z reguły kończy się fatalnie. Jeśli i pacjent i dawca szpiku nie są nosicielami wirusa CMV dba się szczególnie o to, aby wszelkie produkty krwi, użyte do transfuzji, również nie zawierały CMV. Większość pacjentów, aż do chwili nabycia własnej odporności, otrzymuje profilaktycznie  $\gamma$ -globuliny zawierające przeciwciała antywirusowe. Jak dotychczas, jedynym lekiem zwalczającym CMV jest Gancyclovir. Podawany jest on profilaktycznie, aby zapobiec lub - w kombinacji z  $\gamma$ -globulinami - zwalczyć aktualną infekcję. Gancyclovir ma tę wadę, że wywołuje spadek liczby krwinek białych. Dodatkową przeszkodą w zapobieganiu i zwalczaniu infekcji CMV jest fakt, podany poprzednio, że czynniki immunosupresyjne, używane do kontroli choroby GVHD, powodują wzrost infekcji wirusowych, szczególnie właśnie CMV.

Niepowodzenie przeszczepu (FTE). Transfuzja/przeszczepienie szpiku zwykle kończy się szczęśliwie, gdyż proces ablacji i czynniki immunosupresyjne są wystarczająco skuteczne, aby zapobiec mechanizmom odrzucania przeszczepu. Jednak w przypadku przeszczepu allogenicznego, gdy proces ablacji przeżyje pewna liczba limfocytów T pacjenta, zdarza się, że dochodzi do odrzucenia przeszczepu (FTE). Zjawisko to występuje najczęściej u pacjentów niecałkowicie zgodnych w antygenach HLA z dawcą szpiku (transplantacja przy niepełnej



zgodności) i u pacjentów, którym - w celu zapobieżenia chorobie GHVD - po transplantacji zmniejszono liczbę komórek T.

Czasami FTE, lub opóźnienie w przyjęciu się szpiku, występuje również u pacjentów po autologicznej transplantacji, gdy macierzystych komórek krwiotwórczych jest za mało lub są one bardzo nadwyżone stosowaną uprzednio chemioterapią. Objawy te występują w przypadkach autologicznego i allogenicznego przeszczepu, gdy zrab szpiku pacjenta jest znacznie uszkodzony przez stosowaną terapię i ablację. Aby mógł on utrzymać nowy szpik musi zostać przed przeszczepem wyleczony. Przeszkodą w transplantacji są również wszelkiego rodzaju infekcje i stosowanie Gancycloviru.

### **GVHD: choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi**

Po zaimplantowaniu się przeszczepu i pojawieniu się nowych krwinek białych może się rozwinąć choroba znana pod nazwą GVHD (przeszczep przeciwko gospodarzowi). Występuje ona średnio u 50% pacjentów po transplantacji allogenicznej. Wśród tych pacjentów, u których choroba ta ma znaczenie kliniczne w 30% przypadków kończy się źle. Wyróżnia się dwa rodzaje choroby GVHD, o przebiegu ostrym i przewlekłym.

Natężenie choroby GVHD zależy od różnicy między antygenami HLA dawcy i biorcy szpiku oraz od zdolności limfocytów T dawcy do rozpoznawania antygenów biorcy, innych niż HLA. W tym drugim przypadku, wszystkie komórki biorcy, których antygeny powierzchniowe rozpoznawane są przez limfocyty T, jako obce, podlegają atakowi i zniszczeniu. Uwalniane z nich związki wewnątrzkomórkowe powodują, że inne komórki systemu immunologicznego dawcy (monocyty i granulocyty) włączają się do akcji. To z kolei indukuje reakcje zwiększające liczbę limfocytów T przez co choroba pogłębia się.

Występowanie i stopień zaawansowania choroby GVHD, zarówno ostrej jak i przewlekłej, wzrasta wraz z wiekiem pacjenta. Tolerowanie komórek biorcy przez limfocyty T dawcy jest nabywane stopniowo dzięki obecności supresorowych limfocytów T dawcy. Odbywa się to w grasicy, w której komórki gruczołu "uczą" tolerancji niedojrzałe limfocyty T. W związku z tym, że u ludzi starszych gruczoł grasicy ulega stopniowej degeneracji, to również jego funkcje ulegają znacznemu uwstecznieniu. To może tłumaczyć opóźnienie rozwoju tolerancji, zwiększające się wraz z wiekiem. Przepuszczenie to potwierdza obserwacja, że u dzieci z przewlekłą chorobą GVHD grasicca bywa zwykle uszkodzona.

Niektóre mikroorganizmy mają powierzchniowe antygeny bardzo podobne do antygenów występujących w śluzówce jelit i wtedy ich obecność może również wywołać chorobę GVHD. Podobnie jest z komórkami zainfekowanymi wirusami w stanie latentnym - mogą one manifestować na swojej powierzchni niektóre wirusowe antygeny, na które reagują limfocyty T dawcy, wywołując chorobę GVHD.

Choroba GVHD o przebiegu ostrym. Choroba ta w pierwszym rzędzie obejmuje skórę, wątrobę i przewód pokarmowy. Pojawia się w ciągu pierwszych trzech miesięcy po transplantacji, średnio po 25 dniach, a najwcześniejszy przypadek zanotowano już w Dniu 9. Pierwszym objawem choroby jest z reguły wysypka, pieczenie i zaczerwienienie dłoni rąk i podeszwy stóp. Na tułowie, uszach, a potem na całym ciele pojawiają się charakterystyczne zmiany skórne w postaci drobnej wysypki przypominającej odrę. W ciężkich przypadkach choroby rozwijają się pęcherze i wrzody przechodzące stopniowo, gdy zamierają duże obszary skóry, w ogólną łuszczycę.

Niewydolność wątroby sygnalizowana jest zwiększonym poziomem bilirubiny i enzymów wątrobowych we krwi. Następnym objawem jest żółtaczka, której

często towarzyszy ból w okolicy górnej części brzucha i powiększenie wątroby. W rozróżnieniu między chorobami GVHD, a VOD pomocna jest biopsja wątroby.

Choroba układu pokarmowego spowodowana przez GVHD manifestuje się nudnościami, wymiotami, bólami, utratą apetytu i zdolności jedzenia. Biegunka wodnista i uszkodzenie śluzówki jelit powoduje odwodnienie organizmu i pozbawienie go elektrolitów. Gdy dodatkowo pojawi się infekcja, wymioty i biegunka mogą wywołać szczególnie niebezpieczne krwawienia, gdy liczba płytek we krwi pacjenta jest niska.

Innym czynnikiem ryzyka (pojawienia się choroby GVHD) jest różnica płci między dawcą a biorcą, zwłaszcza gdy dawczynią szpiku jest kobieta a biorcą mężczyzna. Limfocyty T obecne w szpiku dawczyni mogą reagować z obecnymi na komórkach męskich antygenami dawcy wyrażanymi przez geny chromosomu Y (obecnego tylko u mężczyzn).

W przypadku ostrego przebiegu choroby GVHD prognozy zależą od stopnia ciężkości choroby; są dobre jeśli symptomy choroby są łagodne, a złe, gdy objawy są ciężkie.

Choroba GVHD o przebiegu przewlekłym. Choroba może rozwinąć się w każdej chwili po upływie około trzech miesięcy a nawet dwóch lat od przeszczepu. Częstość jej występowania wynosi około 27%, w tym 10-20% u pacjentów poniżej 20 roku życia, a ponad 50% u pacjentów po 40-tce. Przebycie ostrego stanu GVHD zwiększa prawdopodobieństwo rozwinięcia się choroby przewlekłej.

Objawy tej choroby przypominają choroby autoimmunologiczne (autoagresywne) takie jak: twardzina skóry, liszaj rumieniowaty czy reumatoidalne zapalenie stawów. Zapalenie w przypadku chronicznego GVHD trwa dłużej niż w przypadku stanu ostrego, jest znacznie wyraźniejsze i może kończyć się zwłóknieniem

tkanek, głównie na skórze i w stawach, które stają się nieelastyczne i twarde jak blizna.

Najczęściej atakowanym miejscem jest skóra. Pierwszym objawem jest swędzenie, następnie wysypka, często łuszcząca się i przypominająca liszaj. W cięższych przypadkach choroby niszczona jest podstawowa część naskórka (wewnętrzna warstwa skóry), powodując martwicę dużych powierzchni skóry w następstwie czego następuje zwłóknienie tkanki i jej bliznowacenie, któremu towarzyszy utrata pigmentu skóry. Torebki włosów również ulegają zniszczeniu powodując wypadanie włosów. Czasami, przynajmniej częściowo, zanika zdolność do pocenia się. W przypadku, gdy choroba trwa miesiącami, skóra ulega przebarwieniu, staje się twarda i jakby ciasna (nie ma zdolności poruszania się niezależnego od tkanki podskórnej). Podczas chodzenia pacjent może utykać z powodu zwłóknienia tkanek otaczających stawy, co utrudnia mięśniom właściwą pracę.

U większości pacjentów w jamie ustnej i gardle pojawiają się zmiany w postaci białych nalotów przypominających grzybicze afty (grzybica, Candidoza). Jama ustna i śluzówka przełyku ulegają wtedy zniszczeniu i wysuszeniu, co sprawia znaczne trudności przy jedzeniu i przełykaniu. Wysuszenie jamy ustnej predysponuje pacjentów do chorób zębów i dziąseł. Większość z nich ma kłopoty ze łzawieniem - oczy stają się suche, bolące, nadwrażliwe na światło i oczywiście podatne na infekcje. Niewydolność wątroby pojawia się u prawie wszystkich pacjentów i tak jak w przypadku ostrej odmiany choroby, objawia się podwyższonym poziomem bilirubiny i enzymów wątrobowych we krwi. Stan ten może przejść w chroniczne zapalenie wątroby (*hepatitis*) i woreczka żółciowego (*cholestasis*).

W niektórych przypadkach przez chorobę bywają atakowane płuca. Tworząca się tkanka włóknista powoduje zanik oskrzelików i ciągłe, narastające kłopoty z

oddychaniem. U kobiet może dojść do zapalenia, suchości, lub zwężenia pochwy, spowodowanego chronicznym przebiegiem choroby GVHD.

Tak jak w przypadku ostrego przebiegu choroby GVHD, prognozowanie zależy od stopnia rozwoju (ciężkości) choroby. Jeśli zaatakowane są tylko skóra i wątroba, prognozy są pomyślne. Jednakże w przypadkach, gdy choroba rozszerza się i obejmuje wiele narządów rokowania są złe. Szanse zmniejszają się jeszcze bardziej, gdy pacjent bezpośrednio przed chronicznym GVHD, przeszedł ostry stan choroby. Statystycznie jednak, najmniejszą liczbę nawrotów białaczki notuje się wśród pacjentów, którzy przeszli chroniczny GVHD. Komórki systemu immunologicznego dawcy szpiku, znajdując się w organizmie biorcy, kierowane są zarówno przeciwko wszystkim tkankom gospodarza, jak i komórkom białaczkowym. Stwarzają korzystny efekt "przeszczep-przeciwko-białacze" (GVL), który znacznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby.

Zapobieganie chorobie GVHD. Chorobie zapobiega się farmakologicznie lub immunologicznie. Trik polega na umiejętnym zbalansowaniu rozmiarów, lub nawet zapobieżeniu chorobie GVHD, przy zachowaniu korzystnego w końcowym rezultacie dla pacjenta efektu GVL. Dla osiągnięcia tego celu stosowana jest cyklosporyna, substancja produkowana przez jeden z grzybów niższych, która na początku lat 80-tych zrewolucjonizowała transplantologię. Dzięki właściwościom supresji komórek cytotoksycznych gospodarza, cyklosporyna zapobiega odrzutom narządów. Stosunkowo niedawno pojawił się nowy lek, Tacrolimus (FK506), o podobnych właściwościach. Związek ten, stosowany u pacjentów po transplantacji szpiku, indukuje tolerancję komórek biorcy przez komórki dawcy dzięki hamowaniu rozwoju cytotoksycznych limfocytów T, przy jednoczesnym oszczędzaniu supresorowych limfocytów T.

Są dowody na to, że profilaktyczne podawanie cyklosporyny lub FK506 zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkich postaci choroby GVHD. Wiele ośrodków

transplantacyjnych stosuje więc tę metodę, czasem w kombinacji z Methotrexatem i/lub sterydami.

Jeżeli przed transfuzją szpik pozbawiony jest komórek T, choroba GVHD występuje znacznie rzadziej. Sposób usuwania limfocytów T podobny jest do metody oczyszczania szpiku z komórek nowotworowych - wykorzystuje się różnice strukturalne, biologiczne i antygenowe między komórkami T, a innymi komórkami szpiku. Jednakże, gdy szpik jest całkowicie pozbawiony limfocytów T, może nie dojść do jego implantacji, a w dodatku - z powodu braku efektu GVL - prawdopodobieństwo nawrotu choroby znacznie się zwiększa. W rezultacie całkowita przeżywalność pacjentów po transplantacji z wykorzystaniem szpiku pozbawionego limfocytów T, nie różni się od przeżywalności pacjentów po transplantacji szpikiem niepozbawionym komórek T. Mniejsza liczba pacjentów dotkniętych chorobą GVHD jest równoważona większą liczbą nawrotów choroby. Wykorzystując metody biologii molekularnej możliwe jest odróżnienie specyficznych limfocytów T odpowiedzialnych za efekt antynowotworowy. Oznaczone są one jako komórki „ CD4”z powodu specyficznego markera antygenowego. Limfocyty T oznaczone „ CD8 ” odpowiedzialne są za rozwój choroby GVHD. Teoretycznie więc, szpik pozbawiony komórek CD8, a zawierający CD4, powinien być idealnym do przeszczepu. Wydaje się, że tak jest w rzeczywistości - selektywne usunięcie ze szpiku dawcy komórek CD8 zmniejsza ryzyko choroby GVHD, lub chociaż redukuje stopień jej ciężkości, bez osłabiania samej implantacji szpiku. Również liczba nawrotów choroby nie przekracza tego obserwowanego dla przypadków szpiku nieczyszczonego. Świadczy to o utrzymaniu korzystnego, satysfakcjonującego efektu GVL.

Leczenie. Leczenie jest trudne, gdyż stosowane środki znacznie osłabiają i tak kruchą odporność immunologiczną, którą pacjent zdążył nabyć do tej chwili. Podawane leki są także lekami immunosupresyjnymi (wpływającymi na układ

immunologiczny), a więc częste są różnego rodzaju infekcje, które nierzadko źle się kończą.

Kortykosteroidy (prednison = encorton) są lekami pierwszego rzutu w przypadku wystąpienia choroby GVHD. Początkowo stosowana jest duża dawka, którą - w miarę ustępowania objawów - się zmniejsza. Większość ośrodków rozpoczyna leczenie od stosowania tylko encortonu i ewentualnie dodaje następne leki, gdy pacjent nie reaguje nań odpowiednio. Pozostałe ośrodki transplantacyjne rozpoczynają leczenie od podawania dwóch lub trzech leków jednocześnie. Jeśli choroba nie ustępuje wprowadza się globuliny antylimfocytarne lub inne leki.

Uszkodzenia skóry, występujące w przypadkach przewlekłego stanu choroby GVHD, często są leczone efektywnie przy wykorzystaniu metody PUVA (Psoralen-Ultrafiolet A), pierwszy raz zastosowanej w przypadku łuszczycy. Psoralen izolowany jest z roślin i w organizmie ludzkim zwiększa wrażliwość komórek na ultrafiolet. Lek podaje się doustnie, a następnie pacjent poddawany jest naświetlaniom promieniami UV-A w specjalnych komorach do opalania.

Efekt GVL po przeszczepach autologicznych i syngenicznych. W obu omawianych rodzajach transplantacji liczba nawrotów choroby jest wyższa, niż w przypadku przeszczepów allogenicznych ponieważ nie ma reakcji GVL. Dlatego w czasie tych transplantacji zaraz po przeszczepie podaje się niskie dawki cyklosporyny, aby wywołać efekt cytotoksyczny. Dzięki temu komórki limfocytarne T zaczynają atakować komórki niosące własne antygeny. Zwykle procedura ta wystarcza do wywołania u pacjentów efektu antybiałaczkowego.

Bardzo rzadko, u pacjentów po przeszczepach autologicznych i syngenicznych, spontanicznie pojawiają się symptomy przypominające chroniczny GVHD. Objawy te, mogące być wynikiem GVL, najprawdopodobniej spowodowane są atakiem

limfocytów T, skierowanym przeciwko komórkom zawierającym wirusy w stanie utajenia (latencji).



## POWRÓT DO ZDROWIA

Jeżeli nie występują żadne komplikacje potransplantacyjne, szpik przyjmuje się szybko i już po około 14 dniach mogą się pojawić pierwsze białe krwinki. Bywa także, że na białe krwinki trzeba poczekać nawet ponad miesiąc. W okresie implantacji szpiku u pacjentów mogą występować bóle kości i stawów, ale generalnie, w miarę poprawy morfologii, czują się oni coraz lepiej. Rany w jamie ustnej i przewodzie pokarmowym zaczynają się goić i wkrótce możliwe staje się jedzenie, a nawet - gdy pojawi się zmysł smaku - powraca apetyt.

Choroba GVHD może jednak opóźnić proces implantacji szpiku. Łagodny przebieg tej choroby nie wpływa znacząco na czas pobytu pacjenta w szpitalu. Jednakże umiarkowany i ciężki przebieg choroby może zadecydować o jego znacznym przedłużeniu.

Kryteria zdrowotne, na podstawie których pacjenci są wypisywani ze szpitala, różnią się w ośrodkach transplantacyjnych. Obejmują one wiele czynników zarówno socjalnych jak i stricte medycznych, między innymi:

- odpowiednia opieka ze strony rodziny i/lub bliskich osób;
- odpowiednie warunki mieszkaniowe w pobliżu ośrodka transplantacyjnego;
- odpowiednia liczba krwinek białych, nie niższa niż 500-1000.
- brak gorączki, przynajmniej przez dwa dni od chwili odstawienia antybiotyków;
- brak nudności, wymiotów i biegunki, lub możliwości ich kontrolowania za pomocą leków doustnych;
- jeśli jest to możliwe, pacjenci powinni być niezależni od transfuzji krwi i płytek; liczba płytek powinna być ustabilizowana na poziomie przynajmniej 30 000, a hematokryt ponad 30% w przypadku dorosłych i 25% u dzieci.

Wypisywanie pacjentów ze szpitala najczęściej opóźnia niezdolność do jedzenia. W szpitalu podejmowane są próby przyzwyczajania pacjentów do jedzenia, jednak - niezależnie od mniejszej lub większej chęci, czy też niechęci do jedzenia - gdy inne kryteria są zadowalające wypisywani są oni ze szpitala. Przypuszcza się, że normalne odżywianie, najprawdopodobniej jest możliwe tylko w warunkach pozaszpitalnych. Jeśli jednak i w warunkach domowych chory nie odżywia się samodzielnie musi wrócić do szpitala, aby uzupełnić płyny i się odżywić.

Ambulatoria kliniczne istniejące przy ośrodkach przeszczepiania szpiku umożliwiają wcześniejsze wypisanie pacjenta ze szpitala nie tylko z powodu znacznego obniżenia kosztów leczenia, ale głównie ze względu na ich dobro. W warunkach domowych stan zdrowia poprawia się znacznie szybciej. Oczywiście każdy pacjent przed opuszczeniem kliniki jest dokładnie instruowany, jak zachowywać ścisłą higienę i jak odróżniać symptomy choroby wymagające natychmiastowego zgłoszenia się na ostry dyżur w szpitalu, aby uzyskać pomoc lekarską, od tych, z którymi można poczekać do rana.

Pacjent po przeszczepie powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską przynajmniej do Dnia 100. Krew, płyny i stan hematologiczny badane są u niego bardzo często. Regularnie wykonywane są również punkcje rdzeniowe dla sprawdzenia komórek w płynie rdzeniowym, biopsje szpikowe i prześwietlenia klatki piersiowej.

Przychodnie poprzyszczepowe wyposażone są w odpowiednie pomieszczenia, starannie odseparowane od innych, aby pacjenci, w czasie ewentualnego kontaktu z tłumem, nie byli narażeni na przypadkowe infekcje. Tu także przechowywane są karty choroby pacjentów. Początkowo, większość czasu każdego dnia pacjenci świeżo wypisani ze szpitala spędzają w tych przychodniach. Jednakże przed upływem trzech miesięcy częstotliwość wizyt stopniowo maleje i ogranicza się do jednej w tygodniu. Wkłucie centralne usuwane jest najczęściej w

3-4 miesiącu od przeszczepu. Jeśli wszystko przebiega prawidłowo, około Dnia 100 po transplantacji pacjent może na dobre wrócić do domu, pozostając jednak pod opieką poradni poprzyszczepowej.

Bardzo ważne jest zrozumienie, dlaczego odporność immunologiczna jest wciąż obniżona. Czas powrotu do pełnej wydolności immunologicznej uzależniony jest od wieku pacjenta, zastosowanej metody ablacji oraz obecności i stopnia ciężkości choroby GVHD. Liczby podane poniżej odnoszą się do optymalnego przebiegu przeszczepu i powrotu do zdrowia i nie powinny być traktowane jako absolutny wymóg:

- Liczba limfocytów osiąga stan normalny po około trzech miesiącach, lecz funkcje dojrzałych limfocytów jeszcze przez ponad rok są znacznie osłabione. Dodatkowo, usunięcie komórek T ze szpiku dawcy jeszcze bardziej ten proces opóźnia. Normalna produkcja przeciwciał przez limfocyty B osiągnana jest po około roku. Granulocyty pojawiają się już po 15-45 dniach od przeszczepu, jednak ich funkcje są osłabione jeszcze przez co najmniej następne trzy miesiące.
- Stosunkowo niedawno zostały wyizolowane nowe czynniki wzrostowe komórek krwi (G-CSF i GM-CFF). Są to białka normalnie obecne w organizmie, mające właściwości pobudzania wzrostu i aktywacji białych komórek krwi, które zwalczają infekcje. Leki te są obecnie podawane z dobrymi rezultatami niektórym pacjentom po przeszczepie w celu przyspieszenia procesu implantacji szpiku.
- Liczba płytek wraca do normalnego poziomu zwykle po 1-3 miesiącach. Pierwsze erytrocyty pojawiają się po 2-3 tygodniach, jednak pacjenci powinni spodziewać się anemii jeszcze w ciągu następnych kilku miesięcy.
- Pacjenci po przeszczepie szpiku powinni unikać dużych skupisk ludzi i zwierząt przez ponad pół roku ze względu na znaczne osłabienie układu immunologicznego i łatwość zakażenia. A więc, przez ten okres pacjenci pozbawieni są przyjemności robienia zakupów, chodzenia do kina, teatrów,

kościółów, na stadiony i wszędzie tam, gdzie jest duża liczba ludzi. Dzieciom w wieku szkolnym kontakt z rówieśnikami i szkołą musi w tym okresie zapewnić telefon. Odwiedziny trzeba ograniczyć do obecności jednorazowo 1-2 osób.

- Po upływie sześciu miesięcy ograniczenia te ulegają stopniowemu rozluźnieniu. Praca i szkoła, chociaż w ograniczonym zakresie, jest możliwa dla większości pacjentów, a na pełny powrót do pracy i szkoły oraz na prowadzenie normalnego trybu życia trzeba z reguły poczekać przynajmniej rok.
- Odporność na choroby wieku dziecięcego nie jest z reguły przekazywana przez przeszczepiony szpik nawet jeśli dawca był uprzednio immunizowany. Z tego powodu zalecane są szczepienia pacjentów po transplantacji szpiku przeciwko tężcowi, dyfterytowi i poliovirusowi.
- Przynajmniej przez rok pacjenci po przeszczepie szpiku powinni unikać kontaktu z ludźmi, którzy otrzymali szczepionkę składającą się z żywych wirusów, a przez jeszcze dłuższy okres czasu ci z nich, którzy cierpią na przewlekłą chorobę GVHD.

# ASPEKTY PSYCHOLOGICZNE SOCJOLOGICZNE

I

Problemy pacjentów. Nie można przewidzieć reakcji pacjenta na przeszczep szpiku. Wielu z nich znosi przeszczep wspaniale. Spytani o to jak było, pacjenci odpowiadają, że ciężko, że czuli się strasznie, że byli w innym świecie, odcięci od rzeczywistości, lecz zaraz dodają, że złe chwile szybko minęły. Wielu pacjentów wyraża wdzięczność nadzwyczajnemu podtrzymywaniu ich na duchu jakie otrzymali w ośrodku transplantacyjnym ze strony personelu lekarskiego i pielęgniarskiego. Wszyscy cieszą się niezmiernie z ofiarowanej im ponownie przyszłości.

Każdy pacjent znosi przeszczep szpiku inaczej. Wielu przyznaje, że wiedza zdobyta przed przeszczepem o tym, co będzie się działo bardzo pomaga. Rozpoznawanie objawów, znajomość ich przyczyn i skutków pozwalała pacjentom na ograniczanie złych wpływów i lepsze przystosowywanie organizmu do sytuacji, w której brak wiedzy wywołałby uczucie bezbronności i zagubienia.

Pacjenci z chorobą nowotworową i oczekujący na przeszczep mogą doświadczać wielu przykrych chwil. Rozbicie życia rodzinnego, rezygnacja z planów i marzeń, czasem rodziny, przerwanie pracy i szkoły to typowe przykłady. Opuszczenie przez przyjaciół, partnerów i znajomych, ich niezręczne reakcje i unikanie spotkań ponieważ „nie wiedzą, co w tym czasie choremu powiedzieć i jak im pomóc”- wszystkie te zachowania podyktowane są irracjonalnym strachem przed rakiem. Choroba nowotworowa jest tematem tabu, a świadomość ryzyka śmierci powoduje, że ludzie unikają kontaktu z chorym i pozostawiają go samego z jego nieszczęściem.

Należy zdać sobie sprawę z tego, że przeszczep szpiku ma unikalny i psychologicznie trudny do zaakceptowania aspekt: "wszystko albo nic". Pacjenci dają się wybór:

- Kontynuację chemioterapii, z ryzykiem nieuchronnej, chociaż aktualnie niekoniecznie bezpośrednio grożącej, śmierci.
- Transplantację szpiku, stwarzającą realną szansę na wyleczenie, chociaż przy wykorzystaniu drastycznej metody, czasami bolesnej i mogącej zakończyć się nieszczęśliwie.

Do każdej decyzji, podejmowanej najczęściej pod presją stresu, potrzebna jest ogromna odwaga. Czas gra rolę kluczową i decyzja nie powinna być odwlekana. Dlatego właśnie często niezbędna jest pomoc ze strony psychologów, psychiatrów, doradców prawnych i pracowników środowiskowych gotowych nieść wszelką pomoc pacjentowi, jego rodzinie lub osobom bliskim, w podjęciu tej naprawdę życiowej decyzji. W przypadku wybrania transplantacji szpiku, pacjenci mogą dysponować odpowiednimi środkami praktycznymi i psychologicznymi, by w miarę możliwości złagodzić stres i rozwiązać wszelkie problemy towarzyszące procedurze przeszczepu.

Jeżeli ośrodek transplantacyjny jest znacznie oddalony od miejsca zamieszkania, pacjent i przynajmniej jedna osoba zapewniająca mu psychiczny komfort, powinni zamieszkać w pobliżu ośrodka przez okres wyznaczony przez ośrodek. Przebywanie z dala od domu i dodatkowe wydatki nakładają się na i tak bardzo stresującą sytuację, w której znajduje się pacjent.

W szpitalu oprócz zmagania się z nieprzyjemnymi objawami choroby i z długotrwałym pobytem w nim pacjent narażony jest często na jeszcze jedną ciężką próbę. Jest nią izolacja. Odrywa ona człowieka od wielu metod i środków ułatwiających przetrwanie trudnych sytuacji. Brak tu przyjaciół i kolegów z pracy, z którymi rozwiązywało się większość problemów. Chociaż odcięci od świata

zewnątrznego, chorzy znajdują zwykle nieocenioną pomoc i oparcie w pozostających z nimi najbliższych osobach. Wielu pacjentów stwierdza, że obecność takiej osoby była ich kołem ratunkowym.

Pacjenci, zwłaszcza starsze dzieci i dorośli, mogą być załamani fizycznymi zmianami jakie w nich zachodzą: utratą włosów, utratą lub wzrostem masy ciała, długotrwałą obecnością centralnych cewników i pozostałości po nich w postaci wyraźnej blizny. Ważne jest więc wytłumaczenie im, że większość z tych zmian jest chwilowa a w miarę zdrowienia - wszystko powróci do normy.

Ciągły niepokój pacjenta pogłębiają nudności i wymioty. W większości ośrodków stosowane są w takich przypadkach techniki relaksacyjne. W niektórych do zwalczania bólu wykorzystywana jest również hipnoza. Oczywiście, w chwilach największego niepokoju i załamania, pacjenci mają do dyspozycji leki. Ponieważ jednak biorą oni wiele innych lekarstw, podawanie dodatkowej porcji odbywa się szczególnie ostrożnie i tylko wtedy, gdy jest to absolutnie konieczne.

Samotność w izolatce, to odrębny problem, do którego trzeba się zawczasu przygotować. Wolnego czasu będzie dużo, częściowo tylko wypełnią go wizyty lekarzy, pielęgniarek i rodziny. Chociaż w początkowym okresie brak sił na jakąkolwiek działalność [spowodowany wycieńczeniem oraz telewizją] nie zachęca do jakiegokolwiek aktywności, to jednak w późniejszym okresie, w miarę powracania do zdrowia, wracają również chęci do pracy. Warto mieć wtedy ze sobą parę ciekawych książek i/lub hobby możliwe do uprawiania w izolatce. Zabiciu czasu i poprawie samopoczucia pomaga, o ile jest to możliwe, nawiązanie kontaktu telefonicznego z sąsiadem obok. Wymiana spostrzeżeń, uwag i doświadczeń pozwoli na uspokojenie obaw i łatwiejszą akceptację tego wszystkiego, co aktualnie dzieje się z organizmem pacjenta.

Problemy rodzin pacjentów lub bliskich im osób. Ludzie najbliżsi chorej osobie są także w ciągłym i ogromnym stresie: dramatem jest patrzeć na ukochaną osobę, której nie można pomóc; trudno być optymistą; trudno ukryć strach i obawy; jeszcze trudniej wytrzymać niemożliwość wykonywania naturalnych gestów, takich choćby, jak dotknięcie czy przytulenie pacjenta. Czasem ciężko znieść sytuacje odwrotne - opuszczenie dzieci i domu aby towarzyszyć choremu partnerowi. Poczucie winy i niepokój z powodu takich problemów może być ogromne.

Osoby narażone na taki stres, nie powinny wahać się przed skorzystaniem z pomocy i porady osób trzecich. Możliwe jest przecież utworzenie grupy składającej się z osób mających takie same doświadczenia. Podzielenie się osobistymi problemami z innymi może znacznie zmniejszyć napięcie; świadomość, że podobne problemy mają inne osoby (w domyśle: jest to sprawa naturalna, a więc przejściowa) przynosi ulgę i uspakaja.

Problemy dzieci. Dzieci znoszą transplantację szpiku lepiej a i ich rokowania są lepsze. Efekty uboczne ablacji są z reguły znacznie lżejsze, a przypadki choroby GVHD rzadsze niż u dorosłych. Jednakże trzeba liczyć się z tym, że - niezależnie od wszelkich nadziei na przeżycie, jakie niesie dzieciom przeszczep szpiku, dla których na pewno nie ma innego ratunku - patrzeć na cierpienia, jakie muszą znosić, jest dla rodziców bardzo ciężkim wyzwaniem.

Młodsze dzieci na pewno odczuwają ból i wszystkie niewygody leczenia, jednakże, z drugiej strony, oszczędzone są im cierpienia związane ze strachem i obawami o przyszłość, które nieodłącznie towarzyszą, i z którymi muszą sobie radzić, starsze dzieci i dorośli. Jak długo rodzice są blisko i opiekują się nimi, dzieci dobrze znoszą leczenie. Oczywiście, do szpitala można zabrać ulubione zabawki, kocyk „bezpieczeństwa”, chroniący przed wszelkim złem.



Zadziwiające jest, że małe dzieci, jak się okazuje, rozumieją koncepcję śmierci i zdają sobie sprawę z ryzyka na jakie są narażone. Często wręcz starają się ochronić rodziców przed uświadomieniem im takiej ewentualności. Dzieci muszą mieć możliwość zwrócenia się w każdej chwili do opiekującej się nimi osoby (z ośrodka transplantacyjnego), której ufają, aby porozmawiać, pobawić się, podzielić się swoimi myślami, czy po prostu uspokoić się. To bardzo ważne. Podobnie jak szczerłość w stosunku do dzieci - jeśli dziecko pyta wprost, należy udzielić mu prostej odpowiedzi.

W późniejszych etapach leczenia odwiedziny przyjaciół i rodzeństwa, jeśli są oczywiście możliwe, odgrywają bardzo ważną rolę. Jednak nie wszystkie ośrodki transplantacyjne pozwalają na odwiedziny dzieciom poniżej 12 lat.

Problemy dawców. Dla większości z nich możliwość dania komuś drugiej szansy życia jest bardzo ekscytująca. Gdy, z różnych przecież powodów, przeszczep się nie uda, dawcy, oprócz rzeczywistego smutku, czują się za to osobiście odpowiedzialni i winni. Postawa taka jest charakterystyczna w przypadkach przeszczepu rodzinnego. Dlatego dawcy muszą wiedzieć, że –niestety - nie każdy przeszczep kończy się sukcesem. Wyjaśnienie przyczyn niepowodzenia i uspokojenie takiego dawcy należy do zadań zespołu ośrodka transplantacyjnego.

### **Problemy seksualne**

Stosowane reżimy ablacyjne bardzo często powodują niepłodność, która - w zależności od wieku pacjenta, rodzaju i natężenia użytej dawki – może być nieodwracalna. Dzieci przed osiągnięciem dojrzałości płciowej, zarówno chłopcy jak i dziewczęta, leczone chemioterapeutykami w wysokich dawkach, rozwijają się normalnie. Młode kobiety, poniżej 26 lat, powracają do zdrowia na tyle, że przynajmniej miesiączkują, a pewna ich liczba nawet zachodzi w ciążę i rodzi dzieci. U starszych kobiet wcześniej rozpoczyna się okres przekwitania. Mężczyźni z reguły zachowują pełne zdolności płciowe, chociaż mają znacznie obniżoną

liczbę plemników w spermie. Pełną wydolność seksualną osiągają po około dwóch latach od ostatniej chemioterapii.

Smutną konsekwencją zastosowania TBI jest całkowita bezpłodność notowana właściwie u wszystkich pacjentów; komórki jajowe zamierają, a plemniki przestają być produkowane. Większość dziewcząt przed osiągnięciem dojrzałości płciowej, po naświetlaniach TBI, nigdy nie miesiączkuje i nie dochodzi u nich do rozwoju drugorzędowych cech płciowych. Tylko u niewielu chłopców, w tym samym wieku rozwijają się, chociaż późno, drugorzędowe cechy płciowe. Szczególnie narażeni są chłopcy przed osiągnięciem dojrzałości płciowej, którym naświetlono jądra.

Chociaż istnieje niebezpieczeństwo bezpłodności, to jednak dorośli mogą spodziewać się zachowania pełnej fizycznej sprawności seksualnej. Pojawiające się problemy są raczej natury psychologicznej i są rozwiązywalne.

U kobiet, będących we wczesnym etapie okresu przekwitania, stosowana jest specjalna terapia hormonalna. Młodzież i dzieci przed osiągnięciem dojrzałości, po TBI mogą również wymagać zastosowania leczenia hormonalnego, aby rozwinęły się u nich drugorzędowe cechy płciowe.

## **PROBLEMY DŁUGOTERMINOWE**

U ludzi, którzy szczęśliwie przeszli przeszczep szpiku i powrócili do "normalnego" świata pojawiają się problemy nieprzewidywalne, a opieka i pomoc, które otrzymywali przez długie miesiące choroby, nagle okazują się często trudno dostępne.

Pacjenci po przeszczepie szpiku nie powracają do dokładnie takiego samego życia jakie prowadzili zanim dotknęła ich choroba. Powody są różne: fizyczne, psychologiczne i socjalne. Pacjenci poniżej 30 roku życia łatwiej adaptują się do nowego życia niż starsi od nich. Jednakże i oni mają tremę przed powrotem do domu. U wszystkich, i ich opiekunów również, obawy i brak pewności budzić może nagle odcięcie od całego systemu monitorującego stan zdrowia. Oczywistym jest, że pacjentowi, oddanemu pod opiekę zespołu transplantacyjnego i tu powracającemu do zdrowia, trudno jest nagle tę więź zerwać. Konsekwencją tego może być znaczne stemperowanie poczucia wielkiej radości z powodu bycia w domu.

Pacjentom cały świat wydaje się pełen zarazków. Większość z nich bardzo obawia się infekcji. Obawy dotyczące nawrotu choroby mogą nigdy pacjentów nie opuścić. Statystycznie, około 30% pacjentów ma nawrót choroby w ciągu pierwszych dwóch lat, pod koniec drugiego roku krzywa zachorowań spłaszcza się, by pod jego koniec spaść tylko do 10%, a w piątym roku do mniej niż 2%.

Prawie każdy, kto znalazł się w sytuacji zagrażającej życiu, patrzy potem na świat innymi oczami. Może to często prowadzić do osobistych problemów z rodziną, bliskimi i przyjaciółmi, którzy przecież są zwykle wciąż tacy sami, niezmienni i psychicznie nie są w stanie "nadażyć za pacjentem". Dla rekonwalescentów

oznacza to z reguły zawód z powodu braku spodziewanego wsparcia emocjonalnego.

Niektóre fizyczne skutki przeszczepu szpiku mogą towarzyszyć pacjentom do końca życia. Stan przewlekłego GVHD cofa się zwykle przed końcem drugiego-trzeciego roku, jednakże, w rzadkich przypadkach, ciągnąć się on może nawet i przez pięć lat. Siły fizyczne i wytrzymałość mogą być obniżone. Niektórzy pacjenci miewają kłopoty z oddychaniem z powodu uszkodzenia płuc w czasie leczenia. Naświetlania mogą spowodować problemy ze wzrokiem, w okresie trzech do sześciu lat po przeszczepie szpiku, chociaż po zastosowaniu frakcjonowanego TBI komplikacje tego rodzaju są rzadsze. Z wyżej wymienionych powodów ludzie, którzy przeszli transplantację, mogą fizycznie nie być zdolni do wykonywania swojej starej pracy i powinni zastanowić się nad zmianą zatrudnienia. Należy jednak brać pod uwagę, że w czasie poszukiwania pracy pacjenci po przeszczepie szpiku są nierzadko dyskryminowani z powodu swoich problemów zdrowotnych. W dodatku otrzymanie ubezpieczenia na życie lub ubezpieczenia zdrowotnego może być trudne lub w ogóle niemożliwe.

Problemy, na jakie napotykają dzieci w ciągu paru lat po przeszczepie szpiku, mogą być jeszcze większe. Zalicza się do nich niewydolność grasicy i zahamowanie wzrostu. Stosowanie tyroksyny zwykle pomaga, jednakże podanie hormonów wzrostu przynosi ograniczony efekt. Niski wzrost może stanowić w dalszym życiu poważny problem zarówno w poszukiwaniu pracy, jak i w akceptacji przez grupy rówieśników. Naświetlanie głowy i terapia rdzeniowa mogą powodować zmiany neurologiczne w młodych mózgach, tym większe im młodsze jest dziecko. Dlatego też niektóre dzieci po przeszczepie szpiku mogą wymagać specjalnej troski i specjalistycznego trybu edukacji. Szczególnie poważne są problemy związane z seksualnością i bezpłodnością u dzieci po przeszczepie szpiku, zwłaszcza, gdy wchodzi one w wiek młodzieńczy i dorosły. Ze względu na

swą wrażliwość problemy te wymagają specjalnie troskliwego i mądrego potraktowania.



## **AKTUALNY STAN WIEDZY I BADANIA KLINICZNE**

Pacjenci zakwalifikowani do przeszczepu szpiku często są odpowiednimi kandydatami do podejmowania klinicznych prób z nowymi metodami leczenia. Próby te są właściwie jedynym praktycznym sposobem, umożliwiającym rozróżnienie efektywniejszych sposobów leczenia od tych mniej skutecznych. Po żmudnych badaniach laboratoryjnych przychodzi wreszcie czas, aby lekarze wraz z naukowcami przetestowali nowe reżimy i procedury lecznicze na setkach pacjentów-ochotników. W czasie badań klinicznych procedur leczniczych pacjenci znajdują się pod szczególną obserwacją; niemniej ważne są badania nad efektami leczenia w aspekcie wieloletnim. Przed rozpoczęciem nowej terapii pacjenci są informowani o jej rodzaju i uzasadnieniu dla niej. Oczywiście mają prawo wyrazić sprzeciw wobec nowej metody leczenia. Początkową zgodę pacjenci mają prawo wycofać w każdej chwili, o ile oczywiście jest to możliwe. Z drugiej strony, z pewnych powodów nie wszyscy pacjenci są kwalifikowani do wzięcia udziału w takiej terapii. Niektórzy nie zgadzają się na udział, gdyż nie chcą być "królikami doświadczalnymi". Ci jednak, którzy wezmą udział w leczeniu eksperymentalnym zakończonym pełnym sukcesem, będą pierwszymi, którzy doświadczą dobrodziejstw wynikających z leczenia dla nich samych i innych chorych.

Próby kliniczne i programy badawcze obejmują wszystkie aspekty transplantacji szpiku. Przyszłość biorców szpiku wygląda coraz lepiej ponieważ są coraz skuteczniejsze sposoby zapobiegania komplikacjom związanym z przeszczepem. Wynaleziono już nowe leki zmniejszające ryzyko odrzucenia obcego szpiku. Wiele farmaceutyków skutecznie zapobiega infekcjom, wliczając w to zapalenie płuc.

Ponieważ po transplantacji nawet niewielka liczba komórek nowotworowych może spowodować nawrót choroby, prowadzone są intensywne badania w kierunku jak

najdokładniejszego wykrywania najmniejszej nawet liczby ocalałych komórek nowotworowych u pacjentów wysokiego ryzyka. Duże niebezpieczeństwo pozostawiania tych komórek w szpiku używanym do przeszczepów autologicznych wymusza poszukiwanie nowych sposobów oczyszczania szpiku. W przypadku nawrotów choroby, po transplantacji allogenicznej, stosowane są również transfuzje krwinkami białymi dawcy, w celu zablokowania wzrostu komórek nowotworowych.

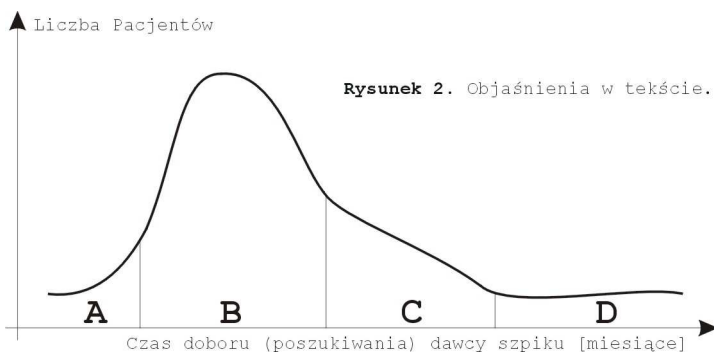
Wykorzystywanie krwi łożyskowej (pępowinowej) do transplantacji allogenicznych być może będzie miało w przyszłości większe znaczenie ze względu na dużą zawartość macierzystych komórek krwi. Dlatego właśnie tworzy się banki krwi pępowinowej. Rozwój medycyny pozwala na transplantację takiej krwi w przypadkach niepełnej zgodności antygenowej z biorcą.

Wszystkie badania nad przeszczepami szpiku zmierzają do wypracowywanie coraz pewniejszych i bezpieczniejszych procedur. Coraz więcej pacjentów będzie odpowiadało wymogom transplantacyjnym, jak również znacznemu rozszerzeniu ulegnie lista chorób, w których przeszczep szpiku będzie leczniczym standardem. Medycyna rozwija się bardzo szybko, a wraz z nią, jeszcze szybciej rosną obietnice i nadzieje ludzi cierpiących na różnorodne choroby nowotworowe.



## STRATEGIA DOBORU DAWCY SZPIKU

Choroby, o których mówimy w tej książce, określić można jako choroby „leczone statystyką”, ponieważ sukces leczenia metodą przeszczepu szpiku zależy w dużej mierze od doboru dawcy, czyli od stopnia zgodności antygenów HLA dawcy z antygenami HLA biorcy. A zatem to częstości występowania poszczególnych antygenów i/lub ich układów są czynnikiem decydującym o życiu chorego.



W celu ułatwienia czytelnikowi zrozumienia strategii doboru dawcy szpiku podzieliśmy wszystkich pacjentów na cztery grupy (rysunek 2).

Do grupy A zaliczyliśmy chorych, których antygeny powtarzają się często w populacji. Dobór dawcy szpiku zwykle przebiega szybko i sprawnie.

Grupa B składa się z ludzi o antygenach w miarę popularnych, jednakże z różnych powodów (np. ubożego rejestru krajowego) dobór dawcy szpiku wydłuża się.

Grupa C, to chorzy o rzadkich antygenach tkankowych lub ich układach. Proces doboru dawcy szpiku jest wydłużony z powodu niewielkiej liczby dawców w rejestrach oznaczonych w HLA-ABDR, oznaczonych tylko w HLA-AB, i/lub z powodu podanego powyżej.

Do grupy D zaliczyliśmy chorych o bardzo rzadkich antygenach, lub takich ich układach, dla których nie ma w rejestrach dawców oznaczonych w antygenach HLA-ABDR.

Problem jaki stoi przed ośrodkiem poszukującym dawców szpiku sprowadza się właściwie do odpowiedzi na jedno pytanie:

Jak zminimalizować koszty poszukiwań dawców szpiku dla pacjentów z grup B i (zwłaszcza) C, oraz jak znaleźć dawców szpiku dla chorych z grupy D.

Z doświadczenia wiemy, że dla pewnej liczby pacjentów nie ma w światowych rejestrach żadnego zgodnego dawcy. Więcej, wiemy również, że w okresie, w którym transplantacja szpiku jest możliwa do wykonania, w pełni zgodny dawca na pewno nie zostanie znaleziony.

W opracowaniu strategii poszukiwania dawcy podstawowe znaczenie ma odpowiednia analiza układu allelicznego HLA biorcy. Zdarza się bowiem, że w rejestrach jest wielu dawców zgodnym z pacjentem na poziomie badań serologicznych, jednak po dokładniejszym typowaniu (tzw. high resolution) na poziomie alleli (a to prawdopodobieństwo nie jest wyliczane w rejestrach) okazuje się, że dobór całkowicie zgodnego dawcy jest w rzeczywistości niemożliwy.

W tym przypadku proces typowania jest dla pacjenta stratą pieniędzy i czasu, czasu tak ważnego w leczeniu białaczki.

Niektóre ośrodki koordynujące poszukiwania stosują prostą strategię, a właściwie nie stosują żadnej. Badają po prostu wszystkich dostępnych w rejestrach dawców szpiku, nie określając rzeczywistego prawdopodobieństwa znalezienia zgodnych struktur genetycznych, ani nie liczą narastających kosztów poszukiwań. Prawdopodobieństwo to może równać się - w ograniczonym przecież czasie - praktycznie zeru! Należy przy tym pamiętać, że aby znaleźć właściwego dawcę szpiku, liczbę dawców poddanych klasyfikującej analizie należy przyjąć z 3-5 krotnym nadmiarem w stosunku do papierowych wyliczeń. Niewiele osób stać na poniesienie takich kosztów.

Do zainteresowanych ta prawda rzadko dociera. To zrozumiałe. W sytuacji śmiertelnego zagrożenia liczą na cud. Na to, że wśród tej właśnie setki chętnych

do bycia dawcą, których próbki krwi dostarczą ośrodkowi typującemu antygeny HLA, znajdzie się zgodny, dla ich bliskich, dawca. Zwykle w tej setce nie, ale w którejś z kolejnych na pewno tak. I dlatego tak ważne jest posiadanie bogatego rejestru potencjalnych dawców.

Znając dokładnie problemy chorych i sytuację na rynku dawców szpiku proponujemy strategię poszukiwania dawcy szpiku dostosowaną do indywidualnego pacjenta. Strategię opartą o wyliczenie szansy najszybszego znalezienia dawcy szpiku, na podstawie częstości występowania w populacjach alleli właściwych danemu pacjentowi, oraz wyliczenie kosztów tego doboru (minimalnych i maksymalnych). Ma to dla chorych ogromne znaczenie - posługiwanie się jedynie danymi książkowymi kończy się narażeniem chorego na niepotrzebne koszty, przy braku jakichkolwiek korzyści. Pacjenta interesuje prawidłowy i szybki wynik.

Nasza strategia obejmuje również poszukiwania i dobór dawców szpiku nie w pełni zgodnych z chorym. Umiejętne wykorzystanie antygenów reagujących krzyżowo umożliwi znalezienie takiego dawcy, który nie zmniejszy szansy chorego na udany przeszczep. W sytuacji, kiedy znalezienie zgodnego dawcy jest niewykonalne, lub brak jest czasu na jego poszukiwanie, rozwiązanie takie jest jedynym.

Poniżej prezentujemy dwa przykłady takich analiz wraz z wyjaśnieniami, które kierujemy pod rozwagę zainteresowanych.

STRATEGIA POSZUKIWANIA DAWCY SZPIKU

Numer: MDM/x1

Pacjent: XX

Antygeny HLA pacjenta:

A*	B*	C*	DRB1*	DQB1*
----	----	----	-------	-------

0301	0702	0702	0101	0501
2402	4001	0304	0701	0303

**Liczba ABDR identycznych dawców:** 8

**Częstości alleli DR (%):** 0701  $\approx$  100 0101 > 90

**Liczba AB identycznych dawców:** 1521

**Liczba identycznych DRB1\*dawców:** 2

**Prawdopodobieństwo DR (%):** 6

#### KOMENTARZ:

Niezależnie od niższej częstości układu DRB1\*0701-DQB1\*0303 (częstość którego, między 0701, wynosi około 25%; częstsze jest sprzężenie DRB1\*0701-DQB1\*0202, a więc można spodziewać się niezgodności w DQ u części dawców zgodnych w ABDR), allele DRB1\* pacjentki są korzystne (=częste).

Prawdopodobieństwo znalezienia molekularnie identycznego dawcy między dawcami wytypowanymi w szerokim zakresie DR jest stosunkowo wysokie. W rejestrach BMDW nie ma niestety dawców wytypowanych w DQB1\*. Należy podjąć więc przedstawione ryzyko i zbadać CT dawców wytypowanych w DRB1\*. Z drugiej strony można rozważyć BMT od dawcy nie w pełni zgodnego, z niezgodnością w DQB1 (zależnie od diagnozy i stanu pacjentki).

#### PROPOZYCJE:

- Wytypować dawcę zgodnego w DRB1\* (zaznaczonego „x”)
 

tak	nie
-----	-----
- Wytypować także dawcę (zaznaczonego „o”)
 

tak	nie
-----	-----
- Wytypować innych ABDR zgodnych na poziomie broad dawców
 

tak	ilu:	nie
-----	------	-----

Pacjent: XY

Antygeny HLA pacjenta:

A*	B*	C*	DRB1*	DQB1*
0201	0702		0101	0501
0301	4402		1103	0301

**Liczba ABDR identycznych dawców:** 155**Częstości alleli DR (%):** 1103  $\approx$  5-10 0101  $\approx$  90**Liczba AB identycznych dawców:** 19563**Liczba identycznych DRB1\*dawców:** 0**Prawdopodobieństwo DR (%):** 10**KOMENTARZ:**

Pomimo obecności w rejestrach BMDW dużej liczby dawców zgodnych w ABDR, nie ma w nich ani jednego zgodnego w DRB1\*. Spowodowane jest to stosunkowo rzadkim allelem DRB1\*1103 pacjentki.

**Rozwiązanie:**

typować dawców zgodnych w ABDR (11, 01) kalkulując ryzyko allelicznej niezgodności (DRB1\*11). Rozważyć dobór dawcy nie w pełni zgodnego.

**PROPOZYCJE:**

1. Wytypować kilku dawców zgodnych w ABDR11xx

tak           nie

2. Rozważyć dobór dawcy nie w pełni zgodnego

tak           nie

dobór tego dawcy rozpocząć:                   równocześnie z propozycją 1  
po zakończeniu propozycji 1



## SŁOWNIK

**Ablacja** (leczenie przygotowawcze) leczenie mające na celu całkowite zniszczenie szpiku pacjenta przed transplantacją.

**Aferesa** technika rozdzielania krwi na poszczególne składniki w celu ich usunięcia lub skolekcjonowania.

**Allel** jedna z form genu. Allele HLA określają, które antygeny są obecne na komórkach organizmu. W ten sposób molekularne typowanie tkankowe, przez określenie alleli HLA danej osoby, jednocześnie określa jej antygeny HLA.

**Anemia** stan będący efektem zbyt małej liczby krwinek czerwonych we krwi lub małej zawartości hemoglobiny w erytrocytach.

**Antygeny** substancja obca w organizmie mająca zdolność stymulowania produkcji przeciwciał.

**Antygeny zgodności tkankowej** zob. HLA.

**Aspiracja szpiku** pobieranie szpiku przy pomocy strzykawki.

**Badanie** kliniczne, przeprowadzenie eksperymentalnego leczenia na ludziach w celu zbadania nowego leku lub metody leczniczej.

**Biopsja** pobieranie wycinka tkanki do badań.

**Całkowite odżywianie pozajelitowe** dostarczanie wszystkich niezbędnych produktów odżywczych drogą dożylną.

**Chemioterapia** metoda leczenia przy pomocy substancji chemicznych, w tym leków przeciwnowotworowych.

**Cytotoksyczne komórki T, limfocyty T**, które niszczą: komórki nowotworowe, komórki inwazyjne lub wszelkie inne rozpoznawane jako obce.

**Cytotoksyczność** sposób niszczenia komórek przy pomocy toksyn (trucizn).

**Czynnik wzrostu** substancja występująca naturalnie w organizmie, stymulująca podziały i wzrost komórek; również lek.

**Dopełniacz** system substancji białkowych obecnych we krwi niszczącej komórki lub bakterie uczulone swoistymi przeciwciałami.

**Engraftment** zob. wszczepienie szpiku.

**Eradykacja** całkowite pozbycie się jakiegoś czynnika (wirusów, komórek nowotworowych) .

**Fagocytoza** niszczenie czynnika infekcyjnego, komórek nowotworowych lub obcego materiału przez wchłonięcie i strawienie.

**Frakcjonowanie naświetlania** naświetlanie pacjenta wyznaczoną dawką promieniowania podzieloną na kilka porcji.

**GVHD** (graft versus host disease) stan, gdy limfocyty T dawcy atakują komórki pacjenta (biorcy).

**GVL** (graft versus leukemia) efekt niszczenia nowotworowych komórek biorcy przez limfocyty T dawcy zapobiegający nawrotowi choroby.

**Haplotyp** połowa garnituru (zestawu) chromosomów komórkowych, dostarczana potomstwu przez jednego rodzica, albo w plemniku (od ojca), albo w jajku (od matki). Obie te połówki odpowiadających sobie chromosomów łączą się w procesie zapłodnienia dając w rezultacie pełen garnitur chromosomów.

**Hematokryt** objętość czerwonych krwinek w danej objętości krwi mierzona po jej odwirowaniu w standardowych warunkach.

**Hematologiczny** odnoszący się do krwi i tkanek krwiotwórczych.

**Hematopoeza** proces produkcji i różnicowania komórek krwi.

**HLA** (Human Leukocyte Antigens) antygeny występujące na powierzchni leukocytów i większości komórek organizmu, używane do



typowania tkankowego dawcy i biorcy przeszczepu; odpowiedzialne są między innymi za przyjęcie bądź odrzucenie przeszczepu.

**Immunosupresja** supresja (zablokowanie) odpowiedzi immunologicznej.

**Implantacja szpiku (engraftment)** proces, w którym komórki obecne w szpiku dawcy osiedlają się w przestrzeniach szpikowych biorcy, zaczynają się dzielić i funkcjonować.

**Infekcje oportunistyczne** infekcje bakterii normalnie nieszkodliwych dla organizmu; w organizmach z osłabionym systemem immunologicznym, lub ich pozbawionym, bakterie te wykorzystują okazje do swobodnego namnażania się, co z reguły wywołuje choroby.

**Infuzja** (zob. kroplówka).

**Komórki macierzyste krwi obwodowej (PBSC)** komórki pnia krwiotwórczego cyrkulujące w krwiobiegu.

**Komórki zabijające** limfocyty mające zdolność niszczenia komórek docelowych w wyniku reakcji cytotoksycznej związanej z obecnością przeciwciał, które opłaszczają komórkę docelową.

**Kontrakt (zgoda) na operację** formularz, który pacjent zobowiązany jest podpisać przed zabiegiem medycznym i chirurgicznym, takim jak BMT.

**Kroplówka** wprowadzenie płynu do ciała drogą dożylną.

**Latencja** rodzaj wirusowej infekcji przewlekłej, w której dochodzi do stanu równowagi między wirusem i jego gospodarzem, i w którym ujawniane są tylko nieliczne geny wirusa.

**Limfocyty B (od ang. Bone marrow-derived lymphocytes)** limfocyty odpowiedzialne za odporność humoralną.

**Limfocyty T** (od ang. Thymus-derived lymphocytes lub Thymocytes) limfocyty odpowiedzialne za odporność komórkową.

**Liza** uwolnienie zawartości komórki przez zniszczenie otaczających ją błon.

**Macierzyste komórki** niedojrzałe komórki, z których rozwijają się wszystkie typy komórek.

**MLC** (Mixed Leukocyte Culture) mieszana hodowla leukocytów), hodowla zmieszanych leukocytów dawcy i biorcy celem stwierdzenia jakichkolwiek oznak reakcji, która może świadczyć o ich niezgodności.

**Multipotencjalne komórki** (wielopotencjalne k.) krwiotwórcze komórki macierzyste, z których powstają wszystkie komórki krwi; są niezróżnicowane i zdolne do przekształcenie w każdy typ komórki krwi.

**Oczyszczanie** (purging) sposób postępowania ze szpikiem w celu usunięcia z niego i zniszczenia komórek nowotworowych.

**Odporność humoralna** odporność organizmu za pośrednictwem przeciwciał występujących w płynach organizmu.

**Odporność komórkowa** odporność organizmu za pośrednictwem komórek, zwłaszcza krwinek białych.

**Proliferacja** proces intensywnego dzielenia się komórek nowotworowych.

**Przeciwciało** (antyciało) substancja produkowana w odpowiedzi na obecność antygeny.

**Przeszczep allogeniczny** (a. transplantacja) rodzaj przeszczepu, w którym dawca i biorca należą do tego samego gatunku, jednak nie są antygenowo identyczni.

**Przeszczep autologiczny** (a. transplantacja) rodzaj przeszczepu, w którym przeszczepiana tkanka uzyskiwana jest od osobnika otrzymującego ją.

**Przeszczep-przeciwno-białaczce** zob. GVL.

**Przeszczep-przeciwko-gospodarzowi** zob. GVHD.

**Przeszczep syngeniczny** rodzaj przeszczepu, w którym przeszczepiana tkanka uzyskiwana jest od identycznego bliźniaka.

**Remisja** całkowity, lub częściowy, zanik objawów choroby w odpowiedzi na stosowane leczenie.

**Różnicowanie** proces, w którym multipotencjalne komórki macierzyste, drogą wielu podziałów, nabierają stopniowo cech charakterystycznych dla dojrzałych komórek danego typu.

**Stem cells** komórki pnia układu krwiotwórczego (macierzyste komórki krwiotwórcze)

**Steroidy** hormony produkowane naturalnie w organizmie lub laboratorium, które wpływają na funkcjonowanie organizmu, odpowiedzialne za tłumienie odpowiedzi limfocytów T w GVHD.

**Śluzówka** błony śluzowe; wyściółka niektórych części ciała (np. jama ustna, jelita, pochwa).

**Terapia przygotowawcza** (reżim p.) zob. ablacja.

**Trombocytopenia** zbyt mało płytek we krwi.

**Trombocyty** płytki, komórki odpowiedzialne za proces krzepnięcia krwi.

**Wszczepienie** zob. implantacja.

**Zgoda na operację** zob. kontrakt na operację.

**Zgodność tkankowa** wzajemna tolerancja tkanek dwóch osobników.



## LISTA STOSOWANYCH SKRÓTÓW

<b>ALL</b>	(acute lymphocytic = lymphoblastic leukemia) ostra białaczka limfoblastyczna
<b>AGL</b>	(acute granulocytic leukemia) ostra białaczka szpikowa (=granulocytowa)
<b>AML</b>	(acute myeloblastic leukemia) ostra białaczka szpikowa
<b>ARA C</b>	Arabinozyd cytozyny
<b>BMT</b>	(bone marrow transplantation) transplantacja szpiku kostnego
<b>CGL</b>	(chronic granulocytic leukemia) przewlekła białaczka granulocytowa
<b>CML</b>	(chronic myelogenous = myeloid leukemia) przewlekła białaczka szpikowa
<b>CMV</b>	cytomegalovirus
<b>CNS</b>	(central nervous system) centralny układ nerwowy
<b>DMSO</b>	dimethyl sulfoxide
<b>FTE</b>	(failure to engraft) niepowodzenie przeszczepu
<b>GVHD</b>	(graft-versus-host-disease) reakcja przeszczep przeciwko gospodarzowi
<b>GVL</b>	(graft-versus-leukemia) reakcja przeszczep przeciwko białaczce
<b>HLA</b>	(human leukocyte antigen) antygeny zgodności tkankowej
<b>MLC</b>	(mixed leukocyte culture) mieszana hodowla leukocytów
<b>CNS</b>	(central nervous system) centralny układ nerwowy
<b>PBSC</b>	(peripheral blood stem cell) macierzyste komórki krwiotwórcze w krwi obwodowej

<b>PICC</b>	(peripheral intravenous central catheter) cewnik dożylny główny
<b>SCIDS</b>	(severe combined immunologic deficiency syndrome) zespół ciężkiego niedoboru immunologicznego
<b>STD</b>	(sexually transmitted disease) choroba przenoszona drogą weneryczną
<b>TBI</b>	(total body irradiation) naświetlanie całego ciała
<b>TLI</b>	(total lymphoid irradiation) naświetlanie gruczołów limfatycznych
<b>VOD</b>	(veno-occlusive disease) wenookluzywne zapalenie wątroby

## FUNDACJA PRZECIWKO LEUKEMII

Jest organizacją typu non-profit. Powstała z pilnej potrzeby niesienia bezpośredniej pomocy chorym, a jej celem jest ratowanie życia i zdrowia chorym na nowotwory krwi, propagowanie wiedzy na temat chorób hematologicznych i ich leczenia metodą przeszczepiania szpiku oraz wspieranie ośrodków medycznych przygotowujących i wykonujących zabiegi przeszczepiania szpiku kostnego i komórek krwiotwórczych krwi obwodowej.

W Radzie Fundacji zasiada 15 osób pochodzących z USA, Czech i Polski.

Są to między innymi lekarze i prawnicy. Ich zadaniem jest zapewnianie wszechstronnej i bezstronnej pomocy chorym, nie tylko finansowej.

Działalność Fundacji polega na:

- niesieniu pomocy w sfinansowaniu pacjentom kosztów przeszczepu;
- gromadzeniu środków na pokrywanie kosztów leczenia i przeszczepu szpiku;
- udzielaniu pomocy pacjentom w wyborze ośrodka transplantacyjnego;
- udzielaniu pomocy pacjentom w doborze dawców szpiku i monitorowanie wszelkich przedsięwzięć, podejmowanych przez ośrodek transplantacyjny, związanych z zabiegiem przeszczepienia szpiku;
- finansowaniu zakupu niezbędnych leków dla pacjentów;
- organizowaniu i finansowaniu operacji i wszelkich zabiegów związanych z przeszczepianiem szpiku;
- administrowaniu środkami finansowymi zgromadzonymi na subkontach pacjentów;
- organizowaniu i finansowaniu akcji informacyjnych za pośrednictwem mediów;
- organizowaniu imprez publicznych propagujących cele Fundacji;
- prowadzeniu na rzecz pacjentów szkoleń, kursów i wykładów oraz wydawanie broszur związanych z leczeniem metodą przeszczepiania szpiku;
- działaniu na rzecz banku dawców szpiku.





## **MEDIGEN® DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA**

Medigen® zapewnia informacje i pomoc, również prawną, ludziom szukającym allogenicznych (głównie niespokrewnionych) dawców szpiku. Zatrudnia specjalistów mających doświadczenie w poszukiwaniach dawców, prawnicze, medyczne i doradcze. Udostępnia materiały edukacyjne wyjaśniające wszystkie opisane powyżej etapy postępowania przygotowawczego i leczniczego dawcom, ich rodzinom i lekarzom.

- Bierze udział w poszukiwaniach dawcy
- Wyjaśnia zasady transplantacji
- Dostarcza informacji na temat diagnozy i sposobów leczenia
- Wyjaśnia przebieg poszukiwań dawcy niespokrewnionego
- Pomaga wybrać ośrodek transplantacyjny
- Monitoruje proces poszukiwania dawcy, zgodnie z ustalonym schematem
- Znajduje literaturę medyczną na życzenie
- Wykonuje oznaczenia antygenów zgodności tkankowej
- Wykonuje badania i konsultacje hematologiczne
- Wykonuje badania wirusologiczne

Podstawowa działalność naszej firmy obejmuje trzy dziedziny:

1. Oznaczanie antygenów HLA klasy I i II do przeszczepów
2. Poszukiwanie i dobór dawców do przeszczepów szpiku
3. Oznaczanie i typowanie niektórych wirusów metodą detekcji kwasów nukleinowych

Z tych więc powodów jesteśmy przede wszystkim nastawieni na szybką i wszechstronną pomoc pacjentom i ośrodkom (hematologicznym, transplantacyjnym i innym). Dużym ułatwieniem w prowadzeniu tego rodzaju

działalności jest zatrudnienie w firmie znakomitych specjalistów w dziedzinie, którzy mają wieloletnie doświadczenie i znaczące sukcesy zawodowe.

Współpracujemy z zespołem Profesora Jana Lubińskiego ze Szczecina, który bada genetyczne uwarunkowania chorób nowotworowych.

Produkujemy autoszczepionki skierowane przeciwko wyjątkowo przewlekłym infekcjom bakteryjnym.

Firma nasza chce spełnić oczekiwania większości chorych na białaczkę. Oferujemy wszechstronną pomoc wszystkim zainteresowanym, głównie pacjentom. Umożliwimy kontakty z osobami po przeszczepie szpiku, które podzielą się doświadczeniami i odpowiedzą na wszystkie pytania i wątpliwości chorych, rodzin i chętnych do oddania szpiku.

ADRES I TELEFONY KONTAKTOWE  
MEDiGEN® Diagnostyka Molekularna  
Ul. Potocka 14/6, 01-639 WARSZAWA  
Tel.: (22) 833 3692, 0604 529 708  
Tel./Fax: (22) 831 23 03, 823 72 89

Internet: [www.medigen.pl](http://www.medigen.pl)

e-mail: [medigen@medigen.pl](mailto:medigen@medigen.pl)