

Vysokodávkovaná  
protinádorová chemoterapie  
s transplantací krvetvorných buněk

*Informace pro nemocné*

Jiří Mayer,  
Jiří Vorlíček a kolektiv

Brno 1999

Na těchto informacích dále spolupracovali:

Z. Kořístek, V. Hoffová, I. Koutná, D. Navrátilová

© Jiří Mayer a Jiří Vorlíček za kolektiv, 1997

ISBN 80-210-1573-X

Vydání této publikace finančně podpořila firma Roche, s. r. o.

# OBSAH

PŘEDMLUVA _____	5
PROČ VYSOKODÁVKOVANÁ CHEMOTERAPIE A PROČ TRANSPLANTACE _____	7
PŘED VLASTNÍ TRANSPLANTACÍ _____	12
Odběr kostní dřeně	
Periferní kmenové buňky	
Vlastní odběr periferních kmenových buněk	
VYSOKODÁVKOVANÁ CHEMOTERAPIE _____	16
TRANSPLANTACE _____	18
ČASNÉ OBDOBÍ PO TRANSPLANTACI _____	19
OBDOBÍ PO TRANSPLANTACI A PO PROPUŠTĚNÍ Z NEMOCNICE _____	23
ZÁVĚR _____	25

## PŘEDMLUVA

Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací krvetvorných buněk je stále více používanou léčebnou metodou. Velkého rozmachu a úspěchů dosáhla v 80. letech. V roce 1995 bylo jen v Evropě provedeno více než 12000 těchto transplantací, a to jak u dětí, tak u dospělých.

Jedná se o poměrně komplikovanou léčbu, která se skládá z řady kroků, a není žádný důvod zastírat, že také může být provázena mnohými komplikacemi. Vlastní transplantace nezřídka završuje některé léčebné postupy jí předcházející a někdy pečlivé lékařské sledování po transplantaci pokračuje celý další život nemocného. Dobrá informovanost pacienta a jeho spolupráce jsou naprosto nutné. Léčba má potom hladší a jednodušší průběh a mnohdy se tak dá předejít některým komplikacím. Opakovaně jsme si na našem pracovišti ověřili, že nemocní jsou z prvních informací lékařů o transplantaci trochu zmateni a po nějaké době vysvětlování přestávají rozumět. Není to nic neočekávaného. Najednou stojí tváří v tvář informacím a termínům, se kterými se třeba v předchozím životě nikdy nesetkali. Proto se domníváme, že je vhodné, aby nemocný po prvních informacích lékařů a sester přečetl tuto brožurku. Něčemu porozumí, něčemu třeba ne, ale bude řada příležitostí konkrétní otázky dále zodpovědět. Pravděpodobně bude vhodné číst text po částech, ne celý naráz.

Snažili jsme se vysvětlit i některé odborné termíny, které jsou ale v tomto lékařském oboru naprosto běžné a se kterými se nemocný během léčení pravidelně setkává.

Na konci některých kapitol je stručné shrnutí nejdůležitějších údajů. Mělo by to sloužit zřehlednění celého výkladu. Někomu se mohou následující řádky zdát příliš komplikované, jinému zase příliš jednoduché. Sami se domníváme, že jde o nesmírně zjednodušeného „průvodce“ vysokodávkovanou chemoterapií a transplantací. Je možné, že řada věcí se vyjasní až v průběhu terapie, až se s nimi nemocný skutečně setká. S tím vším počítáme a těšíme se na Vaše dotazy.

Autoři

Brno, duben 1997

# PROČ VYSOKODÁVKOVANÁ CHEMOTERAPIE A PROČ TRANSPLANTACE

**Nádorové bujení** se dá velmi stručně charakterizovat jako **nekontrolovatelné množení některých buněk v lidském těle**. Růst buněk je velmi přísně řízen. Například po poranění začnou buňky růst a až se poraněné místo zacelí, růst se vrátí na původní hodnotu. V řízení růstu buněk bude pravděpodobně klíč k pochopení nádorového bujení, ale zatím nejsou naše informace natolik dostatečné, abychom tento růst mohli **cíleně** ovlivňovat. V léčbě nádorů jsou k dispozici čtyři základní metody:

1. **Chirurgické vynětí nádoru (operace)**
2. **Protinádorová chemoterapie (cytostatika)**
3. **Radioterapie (ozařování)**
4. **Imunoterapie a hormonální léčba (viz dále)**

Tyto metody se často kombinují a jedna může vhodně doplňovat druhou. Jindy jsme ale omezeni na použití jen jedné metody.

Některé nádory jsou špatně ovlivnitelné cytostatiky a je nejlepší snažit se je vyoperovat, jiné, jako například leukémie, se operací nedají ovlivnit vůbec, protože nádorové – leukemické buňky jsou z kostní dřeně krví roznášeny do celého těla.

**Imunoterapie** má za cíl, jednoduše řečeno, ovlivňovat **obranný (imunitní)** systém organismu tak, aby nádor zlikvidoval, podobně jako třeba nějakou infekci. Tento způsob léčby je ale vhodný jen pro některé typy nádorů.

**Radioterapie** vysokými dávkami záření ničí nádorové buňky, ale jsou poškozovány i okolní buňky zdravé. Proto je snaha záření zacílit co nejvíce na postiženou oblast.

**Chemoterapie** je léčba látkami, které zabíjejí buňky, **cytostatiky**. Cytostatik je celé řada a rozdělují se do více skupin podle jejich mechanismu účinku. Ten je různý, velmi složitý, a zasahuje do množení (dělení) buněk.

Bohužel, dosud nemáme cytostatika, která by cíleně zabíjela jen nádorové buňky. Cytostatika mají proto **řadu závažných vedlejších (toxických) účinků**. Poškozují totiž všechny množící se buňky, což jsou hlavně buňky kostní dřene, kůže a sliznic a pohlavních žláz. O mnohých toxických účincích se podrobněji zmíníme dále. Závažná je **toxicita na kostní dřeň**. Podívejme se proč.

V kostní dřeni denně vznikají milióny buněk a stejné množství jich také denně v těle zaniká, protože jsou staré a opotřebované. V kostní dřeni se produkuje 3 hlavní typy krevních buněk:

**1. červené krvinky (erytrocyty)**

**2. bílé krvinky (leukocyty)**

**3. krevní destičky (trombocyty)**

**Červené krvinky** obsahují látku zvanou hemoglobin a po těle roznášejí kyslík.

**Bílé krvinky** mají zásadní význam pro **obranyschopnost** (imunitu). Některé z nich jsou schopny přímo „pojídat“ mikroorganismy a zabít je. Jiné přispívají k obraně organismu tvorbou protilátek. Imunitní systém může také přispět k likvidaci buněk nádorových.

**Krevní destičky** zabraňují krvácení.

Všechny krvinky pocházejí ze společných buněk kostní dřene, které budeme dále označovat jako **buňky kmenové**. Tyto buňky mají schopnost se rozmnožovat, vyzávat a měnit se na jednotlivé typy krvinek. Jsou obsaženy v kostní dřeni a v malém množství se z kostní dřene dostávají i do krve. Jejich množství v krvi **se dá zvýšit**, což je velmi významné a bude to podrobněji uvedeno dále. Množství kmenových buněk v krvi nebo v kostní dřeni se dá přibližně změřit. Již na tomto místě uvedeme, že existují dvě charakteristiky (znaky), které je popisují. Jedna se nazývá **CD34** a druhá **CFU-GM**. Obě tyto charakteristiky nepřímo vypovídají o množství kmenových buněk, i když každá jiným způsobem. Během Vaší léčby se s těmito pojmy jistě setkáte.

Jestliže by se cytostatiky závažněji poškodila kostní dřeň, došlo by k nedostatku všech výše uvedených krvinek. Nedostatek erytrocytů (červených krvinek) by vedl k **chudokrevnosti** (anémii), nedostatek bílých

krvinek umožňuje **rozvoj infekcí** a nedostatek krevních destiček může způsobovat **krvácení**.

Jestliže není poškození kostní dřeně po chemoterapii závažné, nemusí být trvalé a kostní dřeň může po čase **svoji funkci obnovit**. Čím déle by ale tato obnova trvala, tím ohroženější by byl nemocný komplikacemi z nedostatku jednotlivých druhů krvinek.

Až donedávna nebylo možné podávat vyšší dávky cytostatik právě proto, že vznikalo závažné poškození kostní dřeně, které jsme nedokázali ovlivnit. Přitom **vyšší dávky cytostatik v mnoha případech znamenají vyšší protinádorový účinek**. Byly proto hledány způsoby, jak toto poškození obejít. A byly také úspěšně nalezeny. **Jestliže se po vysokodávkové chemoterapii nemocnému podají kmenové buňky, dojde v poměrně krátké době k obnově krvetvorby. Zdravé, chemoterapií nezasazené kmenové buňky, které byly podány, rychle osídlí kostní dřeň, začnou se množit a produkovat nové krvinky.**

Kmenové buňky lze získat jak z kostní dřeně, tak z krve kolující v cévách (té se někdy říká periferní krev). Přitom může jít o kmenové buňky nemocného, které jsou odebrány před vysokodávkovou chemoterapií, nebo o buňky jiného člověka, zdravého dárce. V této souvislosti se běžně používají čtyři termíny:

- 1. Autologní transplantace**
- 2. Alogenní transplantace**
- 3. Transplantace kostní dřeně**
- 4. Transplantace periferních kmenových buněk**

Tyto termíny budeme muset používat i my, není pro ně vhodný český výraz. **Autologní transplantace** znamená, že jsou použity **vlastní buňky nemocného**, **alogenní** to, že jsou použity **buňky jiného člověka, dárce**.

**Transplantace kostní dřeně** znamená, že jako zdroj kmenových buněk byla použita kostní dřeň, **transplantace periferních kmenových buněk** zase to, že jako zdroj, z něhož byly kmenové buňky získány, byla použita **periferní krev**.

Tyto termíny se také navzájem různě kombinují. Například můžeme mluvit o autologní transplantaci periferních kmenových buněk nebo o alogenní transplantaci kostní dřeně. V případě autologní transplantace vlastně do jisté míry o transplantaci ani nejde, neboť se nemocnému dává zpět jeho vlastní tkáň. Proto se někdy také mluví o vysokodávkované chemoterapii **s podporou** autologními kmenovými buňkami, což je vlastně přesnější.

Je nutné podotknout, že **autologní transplantace není vlastní léčebný zákrok ovlivňující nádorové onemocnění**. Tím je předcházející vysokodávkovaná chemoterapie, která by ale bez autologní transplantace nebyla možná.

**Zcela jiná je situace v případě transplantace alogenní.** Do těla nemocného se dostává zdravá krvetvorná tkáň, z níž potom vznikají i buňky obranného (imunitního) systému. Tím je umožněno, že tento „nový“ imunitní systém může zlikvidovat i zbývající nádorové buňky, které přežily vysokodávkovanou chemoterapii. Alogenní transplantace je ale zatížena vyšším výskytem nežádoucích účinků, které probereme dále. Ne vždy je také alogenní transplantace vhodná. U některých onemocnění je vhodnější transplantace autologní, u jiných alogenní.

**Kdo může být dárce kmenových buněk?** Vpodstatě kterýkoliv zdravý člověk, dokonce i novorozenec. V žádném případě však není možné podat kmenové buňky kohokoliv kterémukoliv příjemci.

Na všech buňkách člověka jsou zvláštní struktury, označované jako **HLA** (čteno „há el á“). Vzdáleně se dají přirovnat ke krevním skupinám. Každý člověk má svoji jedinečnou kombinaci těchto HLA znaků, která se liší od HLA znaků jiných lidí. Polovina těchto znaků pochází od otce a polovina od matky. Najít dva lidi shodné nebo alespoň velmi podobné v HLA systému je velmi komplikované. Největší pravděpodobnost je **mezi sourozenci**, poněvadž mohli zdědit po rodičích stejnou kombinaci těchto znaků. Je možné také najít vhodného dárce v širším příbuzenstvu. V případě transplantace kmenových buněk od dárce neshodného s příjemcem v HLA znacích by nastaly vážné komplikace a transplantace by se pravděpodobně nezdařila.

Transplantace kmenových buněk od **příbuzného dárce** je zatížena menšími komplikacemi, než v případě **dárců nepříbuzenských**, dobrovolníků. V současné době je ve světě v různých registrech (seznamech) asi 2 miliony dobrovolných dárců, připravených darovat kmenové buňky potřebnému příjemci. Každý další dárce je do této „rodiny“ co nejsrdečněji vítán



(stačí se přihlásit na kterékoliv transfuzní stanici). Vyšetření HLA systému je velmi komplikované a vyžaduje speciální laboratorní vybavení. Stačí k tomu však jen malé množství krve vyšetřovaného.

### ***Shrnutí***

Množení nádorových buněk lze zabrzdit podáváním chemoterapie, cytostatik. Pro mnohá cytostatika platí, že čím vyšší dávka chemoterapie se podá, tím většího protinádorového účinku je dosaženo. Cytostatika ale také poškozují řadu zdravých buněk (jde o tzv. toxicitu chemoterapie). Velmi závažné je poškození kostní dřeně, které omezuje další možnosti zvyšování dávek cytostatik, a projevuje se chudokrevností, nedostatkem bílých krvinek a krevních destiček. Tato toxicita na kostní dřeň se dá obejít podáním krvetvorných kmenových buněk po vysokodávkované chemoterapii. Může se jednat o buňky autologní nebo alogenní a o buňky získané z kostní dřeně nebo o kmenové buňky periferní krve. Toxicita na jiné tkáně než je kostní dřeň je ovlivnitelná velmi špatně a to zamezuje dalšímu zvyšování dávek cytostatik. Vlastní autologní transplantace není léčebným zákrokem, jen umožňuje podání vysokodávkované protinádorové chemoterapie. Naproti tomu alogenní dárcovské buňky po alogenní transplantaci přímo přispívají k protinádorové léčbě. Vhodný dárci alogenních kmenových buněk musí mít velmi podobné nebo shodné znaky v HLA systému.

## PŘED VLASTNÍ TRANSPLANTACÍ

V mnoha případech budete před vlastní transplantací léčeni chemoterapií, která bude mít za cíl zmenšit počet nádorových buněk. Před transplantací je také potřeba získat transplantát, tedy krvetvorné kmenové buňky. Podívejme se napřed na možnosti získávání transplantátů.

### Odběr kostní dřeně

Jde o výkon prováděný v **celkové anestézii** (celkovém umrtvení, uspání) jako při operaci. Odběr spočívá v **opakovaných vpíších** (punkcích) do zadní části pánevních kostí, tedy podobně jako opakované trepanobiopsie nebo sternální punkce, které řada z Vás již podstoupila. Vzhledem k tomu, že z jednoho vpichu lze odebrat jen několik mililitrů krve s dřeňovými buňkami, je potřeba vpichů provést hodně. Celé vyšetření by tedy bylo bez celkové anestezie bolestivé a nepříjemné. Je nutné zdůraznit, že odběr spočívá jen ve vpíších přes kůži a že není spjat s nějakou operací nebo řezáním kostí a kostní dřeně. Stejný postup je použit u zdravých dárců.

Buňky kostní dřeně jsou dále poměrně složitým způsobem zpracovány a uschovány ve zvláštní nádobě (kontejner) ve zmraženém stavu v tekutém dusíku při teplotě  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Tam jsou schopny vydržet nepoškozeny i řadu let.

*Co z toho plyne pro nemocného?* Po odběru může po několik dnů přetrvávat **menší bolestivost v oblasti hýždí**, jiné komplikace, jako krvácení nebo infekce jsou velmi vzácné. Vpichy se zpravidla rychle zahojí. Celý výkon trvá asi 2 hodiny.

### Periferní kmenové buňky

Tímto způsobem se získají podobné kmenové buňky jako při odběru kostní dřeně, ale zpravidla jich bývá více a transplantát je tak bohatší a zajišťuje lepší obnovu krvetvorby. Někdy se kombinuje podání kostní dřeně a periferních kmenových buněk dohromady. O nejlepším transplantátu pro Vás rozhodnou ošetřující lékaři. Jak se tedy periferní kmenové buňky získávají?

Po podání chemoterapie dojde, jak již bylo řečeno, k přechodnému útlumu kostní dřeně. Jestliže je podána chemoterapie vhodného složení, je útlum mírný a krátkodobý a následuje po něm bouřlivá obnova krvetvorby. V té době dochází k velkému vyplavování kmenových buněk do periferní krve a je možné je z ní získat. Vyplavování trvá několik dní a je v mnoha případech vhodné posílit jej podáváním tzv. **růstových faktorů**. Jde o **látky tělu vlastní**, které podporují krvetvorbu. Jsou k dispozici ve formě injekcí například pod názvem Neupogen. Jde o nesmírně drahé léky vyrobené metodami genetického inženýrství a jedna ampulka stojí asi 4–7 tisíc Kč, podle její síly.

Jestliže získáváme transplantát od zdravých dárců, podáváme jim samozřejmě jen růstové faktory, nikoliv chemoterapii.

***Co z toho plyne pro nemocného?*** Bude Vám podána **chemoterapie**, která bude mít protinádorový účinek, ale zároveň bude tzv. **stimulační** (stimulace, podpora vyplavování kmenových buněk). Krátce po ní Vám lékaři naordinují růstové faktory. Ty se aplikují malou injekcí do podkoží, podobně jako inzulin. Potom je potřeba **velmi bedlivě sledovat krevní obraz**. Postupně dojde k poklesu bílých krvinek a krevních destiček a asi po 7–10 dnech opět k jejich narůstání. To je ta správná doba k odběru periferních kmenových buněk. Po dobu podávání růstových faktorů budete pravděpodobně hospitalizován(a), ale mnohdy je možné nemocné na několik dnů propustit domů. Růstové faktory si zpravidla po zaučení píchají sami. Termíny kontrol krevního obrazu Vám sdělí Váš ošetřující lékař. V tomto období je potřeba být velmi opatrný a **vyvarovat se styku s infekcí**. Jestliže jsou nemocní doma a objeví se jakékoliv komplikace, vyšší teplota nebo krvácení, je **nezbytně nutné neprodleně kontaktovat ošetřující lékaře v nemocnici!!!**

Růstové faktory nemají žádné nebo jen velmi malé **vedlejší účinky**. Někdy se objevují příznaky jako při chřipce: lehce zvýšená teplota, bolesti hlavy, svalů a kloubů. Někteří nemocní popisují i bolesti v kostech. Vedlejší účinky rychle mizí po vysazení růstových faktorů na konci sběru kmenových buněk. Odstranit vedlejší příznaky může také paracetamol (např. preparát Paralen). Váš ošetřující lékař Vám rád poradí.

## Vlastní odběr periferních kmenových buněk

Odběr se provádí pomocí tzv. **separátoru** (separace = oddělování, rozdělování). Je to zařízení, do něhož hadičkou přitéká ze žíly krev nemocného a v něm se oddělí kmenové buňky od ostatních součástí krve. Podstatou separace je šetrná centrifugace (odstředování), kdy se krev rozdělí na jednotlivé součásti. Kmenové buňky se automaticky shromažďují ve sběrném vaku, zatímco ostatní části krve jsou druhou hadičkou vráceny zpět do žíly. Separátor má řadu speciálních pump a čidel, která kontrolují jeho správný chod. Z vaku s kmenovými buňkami se odebírá vzorek na stanovení jejich kvality (počet CD34 a CFU-GM).

Odběr se dá provést pouhým napíchnutím žíly na horní končetině, tzv. **periferní žíly**. Řada nemocných ale nemá dostatečně vhodné (silné) žíly, a proto se odběr musí provést z tzv. **centrální žíly**. Jde o větší žílu probíhající hlouběji pod kůží, která se napíchne a zavede se do ní tenká hadička z umělé hmoty.

*Co z toho plyne pro nemocného?* Vlastní separace probíhá asi 4 hodiny po dobu 1–7 dnů, podle množství získaných kmenových buněk. Objem koncentráту kmenových buněk z jedné separace je asi čtvrt litru. Separace je **zcela nebolestivá**, nemocný během ní **pohodlně leží na lůžku a může si například číst nebo se dívat na televizi**. V případě odběru z periferní žíly musí, samozřejmě, držet horní končetinu ve vhodné poloze. Aby se krev v separátoru nesrazila, je do ní před separátorem v malém množství přidáván speciální sterilní roztok **kyseliny citrónové**. Kyselina citrónová je látka tělu vlastní, vyskytující se v každé buňce a nezbytná k životu. S navracenou krví se tedy dostává do těla nemocného, které ji velmi rychle využítuje. Jestliže se krev vrací rychleji, může u některých nemocných docházet k tzv. **hypokalcémii**, krátkodobému poklesu kalcia (vápníku) v krvi. Kyselina citrónová jej totiž na sebe váže. Hypokalcémie se většinou projevuje brněním konečků prstů, kolem úst, pocity horka nebo chladu a jinými příznaky. Je velmi rychle odstranitelná snížením rychlosti separace nebo dodáním kalcia, jak ve formě injekce, tak tabletek rozpuštěných ve vodě. Všechny Vaše případné nepříjemné pocity během separace proto **neprodleně ohlaste lékařři nebo sestře**, kteří s Vámi po dobu celé separace budou.

Zavedení umělohmotné trubičky do centrální žíly se označuje jako **kanylace** a tato trubička jako **kanyla**. Kanylaci provede zkušený lékař a to

buďto do žíly podklíčkové (latinsky vena subclavia, počeštěný termín „**subklávie**“) nebo do tříselné žíly (latinsky vena femoralis, počeštěný termín „**femorálka**“). Celý výkon je jen mírně nepříjemný a trvá asi 15 minut. Místo vpichu je umrtveno, takže vpich je téměř nebolestivý. Případně **alergické reakce po předchozím podání anestetik — léků na umrtvení (Procain, Mesocain, Lidocain ...)** proto ještě před kanylací hlase lékaři!!! Kanyla bývá přichycena dvěma drobnými stehy ke kůži, aby nevypadla. Je potřeba **na ni dávat velký pozor**, udržovat její obvaz v naprosté čistotě, jde o přímý vstup do Vašeho krevního oběhu!!! S kanylou zavedenou do tříselné žíly nedoporučujeme příliš chodit. Je nutné dávat také velký pozor, aby při pohybech nedošlo k uvolnění nebo vytažení kanyly.

Všechn materiál na separaci je **na jedno použití a po separaci se vyhazuje**. Jen pro Vaši představu, jedna souprava hadiček a pytlíků k separátoru (tzv. separační set, na jedno použití) stojí asi 6000 Kč a jedna kanyla do centrální žíly asi 1500 Kč.

### ***Shrnutí***

Odběr kostní dřeně trvá asi 2 hodiny a je prováděn v celkové anestézii (uspání) opakovanými vpichy (punkcemi) nad oblastí hýždí do pánevních kostí.

Odběr periferních kmenových buněk je prováděn pomocí separátoru po předchozím podání stimulační chemoterapie a velmi často i růstových faktorů. Růstové faktory se podávají injekčně do podkoží a mohou být někdy příčinou mírně nepříjemných „chřipkových“ pocitů. Den zahájení separace se zjistí podle krevního obrazu. Se zpracovanou krví se ze separátoru vrací do nemocného i kyselina citrónová, přidávaná jako protisrážlivá látka. Ta může způsobit krátkodobou mírnou hypokalcémií, která je velmi dobře odstranitelná podáním kalcia (vápníku).

Krev je do separátoru odebírána buďto z periferní žíly, nebo z centrální žíly. Přístup do centrální žíly je zajištěn její kanylací. Na zavedenou kanylu je nutné být velmi opatrný.

## VYSOKODÁVKOVANÁ CHEMOTERAPIE

Jestliže je k dispozici dostatečné množství kmenových buněk, nestojí již nic v cestě vysokodávkované chemoterapii a následné transplantaci. Vysokodávkovaná chemoterapie, jak již plyne z jejího názvu, je opět protinádorová chemoterapie, jen ve vyšších dávkách. S jejím podáním se druzí podobné nežádoucí účinky jako po podání běžných dávek, ale tyto **nežádoucí účinky** mohou být mnohem intenzivněji vyjádřeny. Bude vhodné upozornit na některé zvláštnosti této vysokodávkované chemoterapie.

K podávání chemoterapie a dalších léků a transfuzí po transplantaci je nutné mít dobrý přístup do některé z velkých žil nemocného. Proto Vám bude před transplantací provedena kanylace některé z velkých žil, naprosto stejně, jak to bylo popsáno u separaci periferních kmenových buněk. Nejlepší typ kanyly vybere Váš ošetřující lékař. Někdy se zavádí kanyla, zvaná Hickmanův (čteno „hikmanův“) katetr. Její zavedení trvá o něco déle, protože její část je umístěna tak, aby vedla několik centimetrů v podkoží.

Chemoterapie je podávána většinou ve formě infuzí. Jen jeden lék je podáván ve formě tablet, protože ve formě injekcí se nevyrábí (busulfan). Velmi častým vedlejším účinkem vysokodávkované chemoterapie je **nevolnost a nebo zvracení**. Proto Vám také bude před každou denní dávkou léků podán velmi silný lék proti zvracení. Přesto se nevolnost může objevit. Někteří nemocní však i tyto vyšší dávky cytostatik snášejí velmi dobře. Jestliže nemocný zvrací, ale léky dostává v injekční podobě, je to jistě velmi nepříjemné, ale nemá to vliv na samotnou léčbu. Daleko horší je to v případě **zvracení během léčby busulfanem**. Ten se podává většinou 4krát denně po 4 dny, tedy 16 dávek. Zvracení by mohlo vést k vyzvracení tablet a tím ke značnému snížení protinádorového účinku léčby busulfanem. Nemocný by proto měl každou nevolnost nebo zvracení během léčby busulfanem brát velmi vážně a ihned o ní informovat lékaře. Po domluvě s dietní sestrou je také možné zajistit zvláštní dietu, obsahující to, na co budete mít chuť. Budeme se snažit udělat maximum pro to, aby léčba busulfanem byla co nejúspěšnější.

Infuze jsou podávány někdy během několika hodin, jindy jako dlouhodobé, často i několik dnů. Výběr nejvhodnějšího léčebného režimu závisí na Vašem onemocnění. Často jsou spolu s infuzemi léků podávány infuze obsahující látky, mající za cíl snižovat některé nežádoucí účinky cytostatik.

Někdy je těchto „pomocných“ infuzí více než vlastních cytostatik. Ošetřující personál Vám rád zodpoví Vaše dotazy, co je v které injekci nebo infuzi. V mnohých případech Vám bude doporučeno hodně pít a budou Vám podávány tekutiny (jde o tzv. **hydrataci, zavodňování**), aby se ledvinami co nejdříve vyloučily látky, vznikající rozkládáním cytostatik ve Vašem těle. Budete upozorněni, že budete chodit častěji močit. Bude se také měřit množství vyloučené moči. Někdy ale organismus podané tekutiny zadržuje a nevylučuje je. Budete-li mít pocit, že nechodíte močit více, než je obvyklé, **upozorněte na to**.

Vysokodávkovaná chemoterapie se někdy kombinuje s ozářením. Protože buňky, které chceme zářením zničit, mohou být roztroušeny po celém organismu, ozařuje se celé tělo. Proto se také tomuto zákroku říká **celotělové ozáření**. Ozařování se provádí zpravidla v průběhu několika dní. Je zcela nebolestivé, ale může po něm být nevolnost a pocit celkové slabosti.

### ***Shrnutí***

Vysokodávkovaná chemoterapie se podává ve formě infuzí, jen jeden lék – busulfan – je pouze ve formě tabletové. Častým nežádoucím účinkem je nevolnost a zvracení se může objevit i přes podání léků zvracení silně tlumících. To je zvláště nepříznivé při podávání busulfanu, neboť při zvracení by mohlo dojít ke snížení původně plánované dávky léku. Je proto nutné podniknout veškerá opatření, aby ke zvracení nedošlo. Infuze se podávají kanylou do centrální žíly. S infuzemi léků jsou často podávány i jiné pomocné léky, nebo jen dostatek tekutin – hydratace. Ta má za cíl navodit vyšší vylučování moči a tím i rozkladných produktů cytostatik, které v těle vznikají. Při tom je potřeba bedlivě sledovat množství vyloučené moči. Vysokodávkovaná chemoterapie se někdy kombinuje s celotělovým ozářením.

## TRANSPLANTACE

Vlastní transplantace je poměrně jednoduchý výkon. Spočívá v podání transplantátu do žíly (intravenózně), přičemž transplantát je předtím šetrně rozmražen ve vodní lázni. **Transplantace se tedy podobá krevní transfuzi.** Jde o tytéž buňky, které Vám byly předtím odebrány. V případě alogenní transplantace se zpravidla používají buňky čerstvé, předtím nezmražené. Kmenové buňky se krevním oběhem dostanou i do kostní dřeně, kde se usadí, opět se začnou množit a tvořit nové krvinky.

Bezprostřední podání transplantátu může být někdy provázeno některými **nezávažnými krátce trvajících vedlejšími účinky**, na které bychom chtěli upozornit. Většina těchto nežádoucích účinků pramení z látky nazývané DMSO (čteno „dé em es ó“), která je k buňkám přidávána před zamražením jako jakási „konzervační“ látka. Může se objevit pocit na zvracení, pocit horka, závratí, bušení srdce, zčervenání v obličeji, svírání v krku, brnění kolem úst nebo brnění konečků prstů. Před transplantací Vám budou podány léky, mající tyto vedlejší příznaky co nejvíce omezit. Přesto na ně upozorníme a prosíme, abyste v případě jejich vzniku o nich **neprodleně informovali lékaře**, který transplantaci provádí.



## ČASNÉ OBDOBÍ PO TRANSPLANTACI

Toto období bývá provázáno často **různými komplikacemi**, na které je potřeba upozornit. Samozřejmě, ne u všech nemocných se rozvinou všechny a je také nemálo pacientů, kteří v potransplantačním období nemají problémy téměř žádné. Již ale na tomto místě je vhodné uvést, že téměř všechny problémy odezní bez jakýchkoliv následků. Vysokodávkovaná chemoterapie ale může mít některé zvláštní dlouhodobé následky, na které upozorníme později.

**Nevolnost**, případně **zvracení**, mohou přetrvávat ještě řadu dní po chemoterapii. Je však velmi vhodné, jestliže je možné zachovat alespoň minimální příjem potravy. Jistě Vám pomůže dietní sestra.

Někdy dojde k **přechodnému poškození sliznic zažívacího traktu** chemoterapií. Projevuje se to tvorbou bolavých míst v dutině ústní (jakoby odřeniny nebo afty), zvracením nebo průjmy. Také tyto problémy budou řešeny a budou Vám podávány léky s cílem tyto nežádoucí účinky co nejvíce omezit. Sliznice se ale opět zahojí bez jakéhokoliv přetrvávajícího poškození. Jestliže měl nemocný silnější průjmy, je nutné po jejich odeznění **zatěžovat zažívací trakt velmi opatrně** a po několik dnů podávat **přísně dietní stravu**. Vhodné je začít například malými porcemi čaje s piškoty nebo kousky rohlíku. Opakovaně jsme viděli nemocné, kterým průjmy rychle odezněly, vrátila se chuť k jídlu, ale problémy **se opět objevily** po náhlém požití většího množství **nehodné stravy**.

Krátce po transplantaci dojde k přechodnému, ale hlubokému **útlumu kostní dřene**, navozenému vysokodávkovanou chemoterapií. Znamky **obnovy krvetvorby buňkami z transplantátu** se objevují asi za 10–14 dnů, za některých okolností po delší době. Nemocný má velmi nízké koncentrace bílých krvinek a krevních destiček, může se objevit i anémie, nedostatek červených krvinek. Červené krvinky se v případě potřeby doplňují transfuzemi.

Podobně se podávají i transfuze krevních destiček. Krevní destičky se také získávají od dárců – dobrovolníků. Na rozdíl od červených krvinek mají slámově žlutou barvu. **Krvácení** z nedostatku krevních destiček je vzácné. Přesto, kdyby se náhodou objevilo, je potřeba neprodleně informovat

ošetřujícího lékaře. Mohlo by jít o krvácení z nosu, drobné červené tečky na kůži, vzácně se vyskytuje krev v moči nebo ve stolici.

Bílé krvinky se však jako transfuze nepodávají, přežijí totiž v krevním oběhu po transfuzi jen několik hodin a jejich opakované transfuze by měly více nežádoucích než žádoucích účinků. Proto je nemocný v období tohoto **nedostatku bílých krvinek** výrazně **ohrožen infekcemi**. Někdy se lékaři rozhodnou již před transplantací podávat **preventivně různá antibiotika**. Zvýšení teploty nebo zimnici či třesavku je nutné hodnotit nesmírně obezřetně a myslet na počínající infekci. Většinou jsou proto ihned nasazena velmi účinná nitrožilně podávaná antibiotika.

Pravidelnými podrobnými prohlídkami a kontrolou rozborů krve a moče budou lékaři **bedlivě sledovat i funkce dalších orgánů** po transplantaci – plic, srdce, jater, ledvin a dalších.

Snahou je **co nejvíce omezit možnost vzniku infekcí**. Infekce se mohou objevit **zvenčí** – ze vzduchu, z vody, potravy, nákazou od jiné osoby, ale velmi často jde o infekce **vznikající z mikroorganismů normálně přítomných** na kůži, sliznicích nebo ve střevě. Budete proto podrobně poučeni o **osobní hygieně**. Nemocní jsou již krátce před transplantací převezeni z normálního nemocničního pokoje na **speciální jednolůžkovou místnost**. Ta může být vybavena filtrem vzduchu a vody, je jim podávána **tepelně upravená strava** a také osobní věci musí být dezinfikovány. Na těchto transplantacích jednotkách je nemocný po celou dobu nedostatku bílých krvinek. Nemůže přijímat návštěvy přímo ve své místnosti, ale může s nimi kdykoliv mluvit přes skleněnou přepážku. Čas si může krátit například čtením knih, posloucháním rádia a sledováním televize.

Řada nemocných každý den napjatě sleduje hodnoty svého krevního obrazu a je tak svědkem obnovy krvetvorby. Nejsledovanější ukazatel, bílé krvinky, leukocyty, má normální hodnoty asi 4–9 (jednotka je  $\cdot 10^9/l$ , tedy v jednom litru krve 4–9 miliard bílých krvinek). Po transplantaci nežírdka klesá až téměř k nule. Hodnoty kolem jedné již většinou znamenají brzké opuštění sterilní transplantační jednotky.

Někteří nemocní se cítí i po obnovení krvetvorby stále velmi slabí. I tento příznak postupně přejde. Je nutné si uvědomit, že vysokodávkovaná chemoterapie postihuje řadu orgánů, ale transplantace obnoví velmi rychle funkci jen jednoho – kostní dřeně. Zotavení ostatních tkání a orgánů může

trvat delší dobu. Stav po vysokodávkované chemoterapii lze přirovnat k rekonvalescenci po těžké operaci.

I po obnově funkce kostní dřeně se nemocným doporučuje, aby byli velmi opatrní na to, co jí. Mělo by se jednat vždy o čerstvé jídlo, ne o znovu ohřívané, nejlépe tepelně upravené (vařené nebo dobře propečené), čerstvé ovoce by mělo být velmi dobře umyté.

U pacientů po alogenní transplantaci se může objevit ještě další komplikace – tzv. **reakce štěpu proti hostiteli**. Často se označuje i zkratkou pocházející z anglického názvu – GvHD (čteno „gé vé há dé“ nebo anglicky „dží ví ejč dý“). Zjednodušeně řečeno, GvHD je způsobena reakcí imunitních buněk (některých bílých krvinek) pocházejících z transplantátu, které vnímají nový organizmus – tělo příjemce – jako něco cizího, a snaží se proti němu bojovat. Projevuje se vyrážkou, průjmami a postižením jater. I tyto problémy se dají léčit. Jako prevence proti vzniku GvHD se pravidelně podávají různé léky. Jedním z nich je tzv. cyklosporin A, např. lék s názvem Sandimmun. Tato reakce má ale také svoje **pozitivní stránky** – imunitní buňky jsou schopny **ničit zbývající nádorové buňky**.

Nemocným po alogenní transplantaci, ale někdy i po autologní transplantaci, je prováděna tzv. **bronchoalveolární laváž**. Jde o vyšetření průdušek a plic (bronchoskopické vyšetření) s odběrem sekretů z plic pro speciální mikrobiologické vyšetření při pátrání po plicních infekcích. Vyšetření se provádí **bronchoskopem**, což je zvláštní tenká ohebná hadička, na jejímž konci je osvětlení. Po místním umrtvení dutiny ústní a hlasivek sprejem je bronchoskop zaveden ústy do průdušek, které vyšetřující prohlédne. Celé vyšetření je nebolestivé, není spjato se žádným „pícháním“, je jen mírně nepříjemné, poněvadž při něm může vznikat dráždění ke kašli.

### ***Shrnutí***

Časné období po transplantaci může být provázeno různými komplikacemi. Naprostá většina jich však odezní beze zbytku. Nevobtnost a zvracení po vysokodávkované chemoterapii mohou přetrvávat i v potransplantačním období. Mohou se dočasně objevit i jiné známky poškození zažívacího traktu předchozí chemoterapií, jako jsou bolesti v ústech a průjem. Po odeznění průjmů je potřeba zažívací trakt zatěžovat jídlem velmi opatrně. Přechodný nedostatek tvorby červených krvinek a krevních destiček po transplantaci se upravuje transfuzemi. Nedostatek bílých krvinek zvyšuje riziko infekcí.

Snaha zabránit jim vede k řadě preventivních opatření, které mají snížit množství mikroorganismů, s nimiž nemocný přijde do styku (velmi čistý pokoj případně filtrace vzduchu a vody, vařená strava, sterilizace osobních věcí a další). Pátrání po možných mikroorganizmech, které by mohly způsobit zápal plic, někdy musí být doplněno provedením bronchoskopie a bronchoalveolární laváže. Komplikací, která může nastat po alogenních transplantacích, je reakce štěpu proti hostiteli. Je léčitelná a v mírně formě i užitečná, protože ničí zbylé nádorové buňky.

## **OBDOBÍ PO TRANSPLANTACI A PO PROPUŠTĚNÍ Z NEMOCNICE**

V tomto období je potřeba nemocné stále ještě bedlivě sledovat. Jestliže se po autologní transplantaci dobře a rychle obnoví funkce kostní dřene, nemocný zpravidla během několika týdnů nabyde svoje původní síly a cítí se dobře. U některých nemocných se hodnoty krevního obrazu nevrátí do normálních hodnot hned, ale jsou uspokojivé, takže nevyžadují žádnou léčbu. Řada pacientů bude vysokodávkovanou chemoterapií trvale vyléčena a nebude již mít žádné problémy.

Je možné, že se budete muset podrobit zhruba po 6–12 měsících **očkování** proti některým běžným nemocem, proti nimž jste již v životě byli očkováni. Imunitní systém může být vysokodávkovanou chemoterapií oslaben a je vhodné jej tímto očkováním posílit.

Bohužel, u některých nemocných nebude vše probíhat takto ideálně a dopředu také nelze říci, jaký průběh bude u kterého nemocného. Nyní stručně uvedeme některé možné problémy.

**Návrat původního onemocnění.** Ani vysokodávkovaná chemoterapie nedává stoprocentní záruku, že všechny nádorové buňky budou zničeny. Může se stát, že se Vám Vaše onemocnění vrátí. Vaši lékaři pak podniknou všechno pro to, aby se tento nepříznivý stav zvrátil. O nejlepším způsobu Vaší další léčby Vás budou podrobně informovat. Jedním z možných postupů může být i opakovaná vysokodávkovaná chemoterapie a další transplantace.

**Neplodnost (sterilita).** Vysokodávkovaná chemoterapie poškozuje také pohlavní žlázy. Někdy po ní může vzniknout přechodná nebo i trvalá neplodnost. U mužů je možné tento problém částečně obejít odběrem a uschováním spermií před léčbou, u mladších žen je možná jen hormonální léčba, která nahradí chybějící hormony normálně produkované vaječníky. Někteří nemocní mohou mít různé sexuální problémy, jejichž intenzita se většinou po čase snižuje.

**Chronická reakce štetu proti hostiteli.** Vyskytuje se jen po alogenní transplantaci. Příznaky jsou různé – postižení kůže, jater, střeva (průjem), sucho v ústech. Někdy jsou příznaky mírné, jindy závažnější

vyžadující léčbu. Tato reakce má ale i dobrou stránku a je spjata s nižším rizikem návratu původního nádorového onemocnění.

**Šedý zákal.** Tato zvláštní komplikace (zakalení oční čočky) se vyvine u některých nemocných po celotělovém ozáření. Je-li rozvinuta tak, že nemocného výrazněji obtěžuje, je možná velmi účinná operace.

**Další informace.** Velmi obecně se dá říci, že – podle typu transplantace a podle jejího průběhu – trvá rekonvalescence několik týdnů až měsíců. Bývá delší po alogenních transplantacích. V tomto období není vhodná větší zátěž, ať již psychická, či fyzická. Jídlo by mělo být lehce stravitelné a čerstvé. **Malé množství** alkoholu nebo kávy neuškodí. Je vhodné se vyvarovat míst s větší koncentrací lidí, jako jsou kina, divadla, koncerty a podobné akce, nebo i veřejné dopravní prostředky, a to zvláště v zimním období, kdy jsou rozšířené různé infekce dýchacích cest. V případě zcela nekomplikovaného průběhu se imunitní systém definitivně upravuje asi po jednom roce.

## ZÁVĚR

Léčba nádorových onemocnění pomocí transplantace kmenových buněk je náročná psychicky i finančně. Psychicky je zatěžující nejen pro Vás, nemocné, Vaše příbuzné a blízké, ale i pro ošetřující personál. Ne vždy se všechno daří tak, jak bychom si společně představovali. Přesto se my, lékaři, domníváme, že v mnoha případech jde o neocenitelnou léčebnou metodu, a to i přes všechna její úskalí. Pro některá onemocnění je dokonce alogenní transplantace jedinou metodou, jak tato onemocnění vyléčit. Vaši lékaři a sestry se budou snažit vysvětlit Vám každý krok tohoto komplikovaného procesu. Nejde jen o samotnou transplantaci, viděli jsme, že ta je jen jakýmsi článkem v boji proti nádoru. Budeme nesmírně rádi, jestliže Vám tento stručný průvodce pomůže.

Rádi také vyslechneme Vaše připomínky, abychom mohli příští vydání naší příručky zlepšit. Přejeme Vám brzké uzdravení.

Místo pro Vaše poznámky a dotazy:

Telefon na pracoviště, které provádí Vaši léčbu: