

PRIMJENA MONOTERAPIJE U LIJEČENJU RECIDIVA AKUTNE LIMFATIČNE LEUKEMIJE - PRIKAZ SLUČAJA

SELMA ISLAMČEVIĆ, MATEA PALČIĆ*

Leukemije su najčešće zloćudne bolesti djece koje čine 25-30% svih zloćudnih bolesti, a dijele se na limfatične i mijeloične koje mogu biti akutne i kronične. Akutne leukemije se klasificiraju na osnovu morfoloških, imunoloških, citogenetskih i molekularno genetskih karakteristika. Leukemije nastaju zbog poremećaja genoma unutar jedne matične hematopoetske stanice. Diobom te stanice nove stanice imaju iste biološke značajke matične stanice. Protokoli liječenja akutnih limfatičnih leukemija (ALL) sastoje se od više faza: indukcije, konsolidacije, II indukcije te terapije održavanja postignute remisije. Liječenje traje od 24-36 mjeseci. U radu će biti prikazan slučaj 16-godišnjeg dječaka koji se od 2018. godine liječi od ALL na Zavodu, a koji je prema učinjenim pretragama svrstan u kategoriju visokog rizika. Po završetku liječenja protokola za ALL visokog rizika, u fazi kompletne remisije učinjena je transplantacija krvotvornih matičnih stanica od nesrodnog HLA podudarnog donora iz njemačkog registra. Na kontrolnoj punkciji, 6 mjeseci nakon transplantacije, ustanovljen je rani povrat osnovne bolesti te se započinje ponovno liječenje. S obzirom da su sve metode liječenja u pedijatrijskoj populaciji iscrpljene i ne postoje daljnje smjernice za nastavak liječenja, prema preporuci inozemnih stručnjaka započeto je liječenje lijekom Besponsa koji se do sada primjenjivao kao monoterapija samo kod odraslih osoba. Kriterij za primjenu lijeka je negativan odgovor na prethodno liječenje ili povrat bolesti, ali samo u bolesnika s CD22 pozitivnom ALL prekursora B limfocita. Besponsa sadrži djelatnu tvar inotuzumab ozogamicin - monoklonsko protutijelo koje prepoznaje i veže se za CD22 na B-limfocitima zahvaćenima rakom. Nakon vezivanja lijek se apsorbira u stanicu, uzrokuje lomove u DNK stanice te time ubija stanicu. Cilj rada je prikazati primjenu Besponsa lijeka, o čemu do sada nema službenih podataka, te smo jedni od rijetkih zavoda u Europi, a prvi u Hrvatskoj s njegovim korištenjem u liječenju djece oboljele od ALL.

Deskriptori: AKUTNA LIMFATIČNA LEUKEMIJA, B-LIMFOCITI, DIJETE, MONOTERAPIJA

UVOD

Leukemije su najčešće zloćudne bolesti u djece i čine 25-30% svih zloćudnih bolesti. Dije se na limfatične i mijeloične koje mogu biti akutne i kronične. Nastaju zbog poremećaja genoma unutar jedne matične hematopoetske stanice, a diobom te stanice nove stanice imaju iste biološke

*Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:
E-mail: selma.islamcevic@gmail.com
matea.markovic@gmail.com

značajke kao i matične stanice. Kada je broj novonastalih promijenjenih stanica dovoljno velik, uzrokuje klinički prepoznatljivu bolest. Akutne leukemije se klasificiraju na osnovu morfoloških, imunoloških, citogenetskih i molekularno genetskih karakteristika. Prema imunološkoj klasifikaciji akutne limfatične leukemije dijele se na B-ALL (80%) i T-ALL (15-20%). Najčešće su prisutni opći simptomi bolesti: temperatura, umor i bljedilo. Zbog zahvaćanja koštane srži prisutna je anemija, neutropenija, trombocitopenija; zbog zahvaćanja limfatičkog sustava prisutna je limfadenopatija, hepatosplenomegalija. Protokoli liječenja akutnih limfatičnih leukemija sastoje se od: indukcije, konsolidacije, II indukcije te terapije održavanja postignute remisije, a liječenje traje od 24 do 36 mjeseci ovisno o protokolu liječenja.

U radu je prikazan slučaj 16-godišnjeg dječaka kod kojeg su iscrpljene sve metode liječenja u pedijatrijskoj populaciji, te se prema preporuci inozemnih stručnjaka započelo liječenje lijekom Besponsa koji se primjenjuje kao monoterapija samo kod odraslih osoba. Kriterij za primjenu je negativan odgovor na prethodno liječenje ili povrat bolesti, ali samo u bolesnika s CD22 pozitivnom ALL prekursora B limfocita. Bolesnici na površini svojih bijelih krvnih stanica imaju posebnu bjelančevinu (CD22), a budući da je broj bolesnika s ALL prekursora B-limfocita nizak, do tična se bolest smatra "rjetkom" te je lijek Besponsa 2013. godine dobio status "lijeka za rjetke bolesti". Sadrži djelatnu tvar inotuzumab ozogamicin koji pripada skupini antineoplastičnih lijekova. Inotuzumab ozogamicin je monoklonsko protutijelo (vrsta bjelančevine) vezano na malu molekulu, N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazid. Monoklonsko protutijelo prepoznaje i veže se za CD22 na B-limfocitima zahvaćenima rakom. Nakon vezivanja lijek se apsorbira u stanicu u kojoj kalikeamicin postaje djelatatan, uzrokuje lomove u DNK stanice te time ubija stanicu.

Besponsa se treba primjenjivati u ciklusima od 3 do 4 tjedna. Bolesnicima koji liječenje nastavljaju s transplantacijom krvotvornih matičnih stanica preporučuje se trajanje liječenja od 2 ciklusa. Besponsa se primjenjuje 1., 8. i 15. dana liječenja, intravenskom infuzijom u trajanju od najmanje jednog sata. Prije primjene lijeka preporučuje se premedikacija s kortikosteroidom, antipiretikom i antihistaminikom. Bolesnike treba promatrati tijekom infuzije i najmanje 1 sat nakon završetka infuzije, zbog moguće pojave reakcija povezanih s primanjem lijeka. Kako bi se spriječila pojava tumor lize sindroma preporučena je primjena lijekova u svrhu smanjenja razine mokraćne kiseline i adekvatna hidratacija. Tumor liza sindrom povezuje se s nizom različitih simptoma u trbuhu i crijevima (mučnina, povraćanje, proljev), na srcu (promjene u srčanom ritmu), bubregu (smanjena količina mokraće, krv u mokraći) te živcima i mišićima (mišićni spazmi, mišićna slabost, grčevi). Najčešće nuspojave lijeka Besponsa su: umor, vrućica, mučnina, povraćanje, osjećaj slabosti, glavobolja, bol u abdomenu, hemoragija, trombocitopenija, neutropenija i leukopenija, febrilna neutropenija, infekcija, anemija te povećane razine jetrenih enzima i hiperbilirubinemija. Kao jedna od najtežih nuspojava smatra se venookluzivna bolest jetre/sindrom sinusoidalne opstrukcije (VOD/ SOS) - teška bolest jetre. Nuspojave uključuju događaje koji su se pojavili tijekom liječenja od 1. dana prvog ciklusa do 42. dana nakon zadnje doze lijeka.

Na našem Zavodu provedena je interna edukacija medicinskog osoblja o primjeni Besponse kako bi bili upoznati s mehanizmom djelovanja, načinom davanja i mogućim nuspojavama lijeka. Prva primjena lijeka bila je 12. prosinca 2019. godine. Lijek je pripremljen u bolničkoj ljekarni, na odjelu za centralnu pripravu citostatika. Po podizanju lijeka iz ljekarne, medicinska sestra provodi "pet pravila" primjene lijeka: pravi lijek, pravi pacijent, prava doza,

pravi put i vrijeme. Prije samog apliciranja lijeka, sestra provodi fizičku i psihološku pripremu pacijenta, priprema prostor te postavlja monitor za kontinuirano praćenje vitalnih funkcija, priprema kisik i potrebne lijekove za slučaj alergijske reakcije. Kada su osigurani svi uvjeti, primjenjuje se propisana premedikacija, a prije primjene Besponse navlače se zaštitne rukavice i stavlja maska. Tijekom aplikacije lijeka obavezan je kontinuirani nadzor pacijenta. Izazov u primjeni lijeka je nepostojanje dovoljnog broja službenih rezultata koji se odnose na pedijatrijsku populaciju.

PRIKAZ SLUČAJA

Dječak V. D. u dobi od 14 godina prima se na odjel u kolovozu 2018. godine zbog sumnje na malignu bolest. Bolest je prezentirana febrilitetom, glavoboljom, omaglicom i vrtoglavicom. Nalazom prve punkcije koštane srži potvrđena je B-ALL sa 79% blasta. Liječen je prema protokolu ALL BFM 2009, a s obzirom na loš nalaz punkcije koštane srži 15.-og dana liječenja i 32,5% blasta svrstan je u skupinu visokog rizika. Tijek liječenja praćen je teškim oblicima mukozitisa, neutropenijom, usporenim eliminacijom metotreksata te hipertenzijom uzrokovanoj steroidima zbog kojih je bio na antihipertenzivnoj terapiji. S obzirom na dob pacijenta, visoki rizik bolesti i postojanje ostatne bolesti u koštanoj srži, liječenje je nastavljeno transplantacijom krvotvornih matičnih stanica. Pronađen je nesrodni HLA podudarni donor iz njemačkog registra, učinjena je predtransplantacijska obrada i sama transplantacija učinjena je u veljači 2019. godine. Tijek oporavka tekao je bez značajnih komplikacija i pojave GVHD-a (bolest transplantata protiv domaćina), a nakon otpusta sa odjela kontrolirao se u Dnevnoj bolnici.

Na kontrolnoj punkciji koštane srži, 6 mjeseci nakon transplantacije, ustanovljen je rani povratak osnovne bolesti te je u rujnu 2019. započeto liječenje prema pro-

tokolu za povratak bolesti. Tijek liječenja obilježen je lošim odgovorom na terapiju, te se liječnički tim u nedostatku službenih smjernica i preporuka obratio inozemnim stručnjacima za savjet te je kao rješenje predloženo uporaba lijeka Besponsa. Tijekom liječenja Besponsom kod V. D. nisu primjećene neželjene nuspojave, a uspješni rezultati pokazali su se već nakon prve primjene lijeka u prvom ciklusu jer je postignuta kompletna remisija bolesti. Ukupno je primio dva ciklusa lijeka, a tijekom provedbe liječenja redovno su kontrolirani nalazi krvi (krvna slika, elektroliti, jetrene probe, koagulacija te upalni parametri). U planu liječenja bila je ponovna transplantacija krvotvornih matičnih stanica, ali ovaj put indicirana je haploidna srodna alogena transplantacija. Početkom veljače 2020. godine premješten je u UKC Ljubljana radi provođenja zračenja cijelog tijela (TBI), a krajem mjeseca učinjena je druga transplantacija. Zbog razvoja sepsa i akutne respiratorne insuficijencije te potrebe za drenažom pleuralnog izljeva premješten je iz Jedinice za transplantaciju koštane srži u Odjel za intenzivno liječenje djece 15 dan od transplantacije. Zbog pogoršanja stanja i trajne respiratorne insuficijencije postao je ovisan o mehaničkoj ventilaciji. Uz prethodno navedene komplikacije došlo je do razvoja venookluzivne bolesti jetre, koja se manifestirala hepatomegalijom, jetrenom insuficijencijom, ascitesom i žuticom. Cijelo vrijeme boravka je bio je u renalnoj insuficijenciji te je stoga kontinuirano vršena hemodijaliza. Tijekom boravka pratila se nepotpuna funkcija transplantirane koštane srži, provodile su se učestale nadoknade krvnih derivata, a primjena filgrastima nije dovela do dovoljne proizvodnje leukocita. Usprkos antibiotskom liječenju bio je u kontinuiranom infektu. Iako su poduzete sve intenzivne mjere liječenja došlo je razvoja do hemodinamskog urušaja i letalnog ishoda.

ZAKLJUČAK

Posljednjih godina došlo je do velikog napretka po pitanju dijagnostike i liječenja leukemija u dječjoj dobi. Primjena lijeka Besponsa u glavnom ispitivanju u kojem su sudjelovale odrasle osobe pokazao se boljim u postizanju odgovora od drugih kemoterapijskih lijekova, a odlučeno je da koristi lijeka nadmašuju njegove rizike te je preporučeno odobrenje za njegovu primjenu. Kako su kod pacijenta u prikazu slučaja iscrpljenje sve mogućnosti u liječenju pedijatrijske populacije, liječnički tim odlučio se na primjenu upravo ovog lijeka. Već u prvoj primjeni Besponse postignuta je remisija bolesti, povećana je ukupna kvaliteta života te je omogućena ponovna transplantacija i prilika za izlječenje. Nažalost, unatoč svima naporima i poduzetim intenzivnim mjerama liječenja, zbog komplikacija stanja koje je nastalo nakon druge transplantacije došlo je do letalnog ishoda kod pacijenta.

LITERATURA

1. J. Konja. Pedijatrijska onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
2. European Medicines Agency. Besponsa (EMA/269417/2017).
3. BESPONSA. How Besponsa (inotuzumab ozogamicin) works. (preuzeto 1.9.2019.) Dostupno na: <https://www.besponsa.com>.
4. Konja J, Aničić M, Glavaš B, Lasan R, Nakić M, Petković G. Leukemije. *Paediatrica Croatica*. 2006; 50 (1): 187-90.