

# Stanje uhranjenosti kao pretkazatelj neželjenih događaja u autolognoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica u djece

---

Kranjčec, Izabela

Doctoral thesis / Disertacija

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:278513>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Izabela Kranjčec

**STANJE UHRANJENOSTI KAO  
PRETKAZATELJ NEŽELJENIH DOGAĐAJA  
U AUTOLOGNOJ TRANSPLANTACIJI  
HEMATOPOETSKIH MATIČNIH STANICA U  
DJECE**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2020.



Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Izabela Kranjčec

**STANJE UHRANJENOSTI KAO  
PRETKAZATELJ NEŽELJENIH DOGAĐAJA  
U AUTOLOGNOJ TRANSPLANTACIJI  
HEMATOPOETSKIH MATIČNIH STANICA U  
DJECE**

DOKTORSKI RAD

Mentori:

Prof. dr. sc. Ante Bolanča, dr. med.

Doc. dr. sc. Gordana Jakovljević, prim. dr. med.

Zagreb, 2020.



Sveučilište u Zagrebu

UNIVERSITY OF ZAGREB

SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Izabela Kranjčec

**NUTRITIONAL STATUS AS A PREDICTOR  
OF ADVERSE EVENTS IN AUTOLOGOUS  
HEMATOPOIETIC STEM CELL  
TRANSPLANT IN CHILDREN**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisors:

Prof. dr. sc. Ante Bolanča, dr. med.

Doc. dr. sc. Gordana Jakovljević, prim. dr. med.

Zagreb, 2020.

Doktorska disertacija ostvarena je u Zavodu za onkologiju i hematologiju Klinike za dječje bolesti Zagreb.

Naziv poslijediplomskog doktorskog studija: Dentalna medicina

Mentor rada: prof. dr. sc. Ante Bolanča, dr. med., KBC Sestre milosrdnice, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Sumentorica rada: doc. dr. sc. Gordana Jakovljević, prim. dr. med., Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku

Lektorica za hrvatski jezik: doc. dr. sc. Katarina Aladrović Slovaček, prof. hrvatskog jezika i književnosti i sociologije

Lektorica za engleski jezik: prof. dr. sc. Marina Vicelja-Matijašić, prof. povijesti umjetnosti i engleskog jezika i književnosti

Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu doktorskog rada:

1. Prof. dr. sc. Vlatko Pejša, predsjednik
2. Doc. dr. sc. Jasminka Štepan Giljević, član
3. Prof. dr. sc. Ivan Alajbeg, član
4. Doc. dr. sc. Lea Vuletić, član
5. Doc. dr. sc. Iva Mihatov Štefanović, član
6. Doc. dr. sc. Orjena Žaja, zamjena

Datum obrane rada: 5.10.2020.

Rad sadrži: stranica 120

tablica 32

slika 8

Zahvaljujem mentorima, prof. dr. sc. Anti Bolanči i doc. dr. sc. Gordani Jakovljević, na stručnom i znanstvenom vodstvu. Kolegama Zavoda za onkologiju i hematologiju Klinike za dječje bolesti hvala na pomoći u provedbi istraživanja. Mojoj obitelji i prijateljima zahvaljujem na razumijevanju, motivaciji i podršci; hvala što ste vjerovali u mene (i kada ja nisam).

## SAŽETAK

Visokodozažna kemoterapija s autolognom transplantacijom matičnih stanica važan je modalitet liječenja malignih bolesti djece, povezan sa značajnim morbiditetom. Utjecaj stanja uhranjenosti kao čimbenika rizika neželjenih događaja i ishoda transplantacije nije jednoznačan, a učinak promjene nutritivnog stanja tijekom liječenja na preživljenje nije dovoljno ispitan. S ciljem da utvrdimo utjecaj nutritivnog statusa na učestalost komplikacija i preživljenje u autologno transplantirane djece, proveli smo retrospektivno istraživanje na 77 bolesnika liječenih u Klinici za dječje bolesti Zagreb u razdoblju od 2006. do 2017. godine. Najzastupljeni su bili dječaci (54,5 %), medijan dobi 6,0 godina, s dijagnozom neuroblastoma (40,3 %). Izraženo kategorijama indeksa tjelesne mase i serumskih albumina, koji međusobno pozitivno koreliraju ( $p=0,016$ ), najveći dio djece bio je normalno uhranjen. Najčešće komplikacije bile su teški mukozitis (72,7 %) i hipofosfatemija (31,2 %). Transplantacijom uzrokovana smrtnost iznosila je 1,3 %. Relaps je zabilježen u 42,9 %, a smrtni ishod u 35,1 % ispitanika (medijan praćenja 20, odnosno 27 mjeseci). Pothranjena djeca značajno su sklonija hipokalijemiji ( $p=0,041$ ) i hipomagnezijemiji ( $p=0,044$ ), dok je u djece višeg indeksa tjelesne mase dokumentirano značajno manje težeg mukozitisa ( $p=0,016$ ) i hipofosfatemije ( $p=0,038$ ). Značajne razlike u pojavnosti drugih neželjenih događaja (vrućica, hepatotoksičnost, nefrotoksičnost, disglukemija) među skupinama različitog nutritivnog statusa nije bilo. Posttransplantacijski gubitak tjelesne mase  $> 5$  % značajno je korelirao s višim stupnjem vrućice ( $p=0,014$ ), proljeva ( $p=0,009$ ) i hipokalcemije ( $p=0,011$ ), bez utjecaja na preživljenje. Iako razlika u ishodu među skupinama nije bila značajna, nazire se trend u kojem pothranjena djeca imaju manju stopu relapsa te bolje preživljenje.

Ključne riječi: djeca; autologna transplantacija; stanje uhranjenosti; toksičnost; preživljenje

## **ABSTRACT**

High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue offers an important treatment modality for childhood malignancies, burdened with substantial morbidity. The exact effect of nutritional status on the frequency of complications and survival in stem cell transplants has not been yet established and research so far has yielded contrary results. In order to determine the impact of the nutritional status on the incidence of adverse events and outcomes in autologous transplants in children, we conducted a retrospective survey on 77 patients treated in the Children's Hospital Zagreb from 2006 to 2017. The patients were mainly male (54.5 %), median age 6 years, diagnosed with neuroblastoma (40.3 %). In terms of body mass index and albumin, that showed significant positive correlation ( $p=0.016$ ), most of the participants were well nourished. Prevalent complications were severe mucositis (72.7 %) and hypophosphatemia (31.2 %). Treatment-related mortality was 1.3 %. Relapse and mortality rates were 42.9 % and 35.1 % respectively (median follow-up 20 and 27 months). Underweight children were more prone to hypokalemia ( $p=0.041$ ) and hypomagnesemia ( $p=0.044$ ), while in patients with higher body mass index significantly less severe mucositis ( $p=0.016$ ) and hypophosphatemia ( $p=0.038$ ) were recorded. No significant difference in prevalence of other adverse events (fever, hepatotoxicity, nephrotoxicity, dysglycemia) among the groups of different nutritional status was documented. Post-transplant weight loss  $>5$  % significantly correlated with high-grade fever ( $p=0.014$ ), diarrhea ( $p=0.009$ ) and hypocalcemia ( $p=0.011$ ). Although the difference in outcomes among the groups was not significant, undernourished children are more likely to survive.

Keywords: children; autologous transplantation; nutritional status; toxicity; survival



## **Nutritional status as a predictor of adverse events in autologous hematopoietic stem cell transplant in children**

**Background:** High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue has remained the mainstay of treatment for certain pediatric solid tumors and hematologic malignancies, particularly neuroblastoma and Ewing sarcoma. Although curative, this treatment modality is burdened with significant morbidity and considerable mortality. The incidence and severity of adverse events in autologous transplant depend on the type of conditioning regimen, while a patient's age and remission status of the disease play an important role in the outcome. Over the past decades nutritional status has been recognized as an independent and modifiable risk factor of complications and survival in stem cell transplants. Although its exact effect has not been yet determined and results might have been contrary, most studies conducted in the adult population or in the setting of allogeneic transplants, have revealed that undernourished patients have higher relapse and mortality rates, while overweight patients are more likely to succumb to treatment-related complications.

**The aim** of our survey was to assess the impact of nutritional status on the incidence of adverse events and outcomes in autologous hematopoietic stem cell transplants in children. We hypothesized that malnourished, underweight and overweight children and those who suffered from significant weight loss during hospitalization for the procedure, would experience more acute post-transplant toxicities and would be faced with inferior prospects for survival.

**Materials and methods:** We conducted a retrospective, descriptive and quantitative survey of all one-time autologous transplants performed in the Department of oncology and hematology in the Children's Hospital Zagreb, Croatia from September 1st 2006 to February 28th 2017. The participants were children of both sexes, aged 0-18, transplanted for solid tumors or hematologic malignancies. Epidemiological and clinical data, laboratory results and anthropometric measurements were retrieved from the subject's paper and electronic records. Five time-points of interest included: T1, time of diagnosis; T2, time of transplant; T3, time of discharge; T4, 100 days after transplant; T5, 3 years after transplant, and the periods between the time-points (T1-T2, T2-T3, T2-T4, T2-T5). Epidemiological data referred to sex, age and diagnosis (T1, T2); clinical data (T2, T2-T3) to disease status, conditioning regimen, CD34+ cell count, length of hospitalization, number of transfusions, granulocyte-stimulating factor use, parenteral nutrition use, antimicrobial agents use, time to engraftment and adverse events. Adverse events included fever, gastrointestinal toxicity (vomiting, diarrhea, mucositis), hepatotoxicity (elevated bilirubin and liver enzymes), nephrotoxicity (elevated

creatinine), electrolyte disturbances (hypokalemia, hypophosphatemia, hypocalcemia, hyponatremia, hypomagnesemia) and dysglycemia (hypo- and hyperglycemia) and were categorized according to the National Health Institute, National Cancer Institute and Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 into categories 1-4. Laboratory parameters included albumin levels (T1, T2, T3), hemoglobin, neutrophil and platelet counts (T2, T3), CRP (T2, T3, T2-T3), blood cultures results (T2-T3), bilirubin, liver enzymes, creatinine, electrolyte and serum glucose levels (T2-T3). Anthropometric measurements included body weight and height (T1, T2, T3) and weight change (T1-T2, T2-T3).

The body mass index (BMI) was calculated according to the standard formula. The Centers for Disease Control and Prevention BMI age- and sex-adjusted growth charts were used so patients were divided into 3 BMI categories: underweight (<5th percentile), normal and overweight (5th-94,9th percentile), and obese (>95th percentile). Serum albumin levels were categorized as grade 1-4 and weight loss as grade 1-3 according to the NCI criteria. Standard definitions were used for platelet and neutrophil engraftment. Study end-points were relapse and overall survival (OS) (T3, T4).

Fisher-Freeman-Halton exact test was used for the difference in categorical variables analysis and Spearman correlation was used to identify relation between nutritional status, adverse events and outcomes of transplants. Kaplan-Meier method with the log-rank test was used to estimate relapse and survival regarding BMI at the time of diagnosis and transplant. Significance was set at  $p < 0.05$ . Statistical analysis was performed using StatsDirect statistical software (<http://www.statsdirect.com>. England: StatsDirectLtd. 2013), version 3.0.171 and IBM SPSS Statistics, version 25 ( ).

**Results:** Seventy seven children underwent autologous transplant within the observed period, mostly males (54.5 %), at the mean age 7.9 years (median 6.0 years), most commonly diagnosed with neuroblastoma (40.3 %) followed by Ewing sarcoma (22.1 %). More than half of patients (58.9 %) achieved partial remission prior to transplant. Carboplatine/etoposide/melphalan was most commonly utilized conditioning regimen (46.8 %) before re-infusion of mean  $9.38 \times 10^6$ /kg CD34+ cell dose. More than 70 % of patients were well nourished at the time of diagnosis, transplant and discharge if BMI as measurement of nutritional status was used and more than 85 % in case of albumin levels. Significant positive correlation was found between these two measures at the time of diagnosis ( $p = 0.026$ ) and transplant ( $p = 0.016$ ). Average weight gain between the time of diagnosis and transplant totaled 14 % and weight loss between the time of diagnosis and discharge 4 %. At the time of transplant and discharge all children had satisfactory hematological and biochemical indices.

The most prevalent adverse event was grade 3 mucositis (72.5 %) followed by grade 2 and 3 hypophosphatemia (52 %). Significant hepatotoxicity, nephrotoxicity or dysglycemia was not documented. Parenteral nutrition was applied in 81.8 % patients during average of 11 days. Average length of hospital stay was 23.6 days, during which the patients received averagely 1.5 of red blood cell and 5.6 of platelet transfusions. Mean time to engraftment for neutrophils was 11.5 and 16.6 days for platelets. Treatment-related mortality was 1.3 %. Among the children 35.1% died and 42.9% experienced relapse in the observed period, with median follow-up time of 20 and 27 months respectively.

Underweight children were significantly more prone to severe electrolyte disturbances, such as hypokalemia ( $p=0.041$ ) and hypomagnesemia ( $p=0.044$ ), while in patients with higher body mass index significantly less severe mucositis ( $p=0.016$ ) and profound hypophosphatemia ( $p=0.038$ ) were recorded. No significant difference in the prevalence of other adverse events (fever, hepatotoxicity, nephrotoxicity, dysglycemia) among the groups of different nutritional status was documented. Although the effect of body mass index on the outcome was also not significant, primarily because of the small sample size, undernourished children tended to have lower relapse and mortality rates.

Serum albumin levels as a measure of nutritional status had no impact on occurrence of acute complications and survival in autologous transplant in children.

Weight gain in the period between the diagnosis and transplant was significantly related to higher fever during the post-transplant period, while average weight loss (4 %) in the post-transplant period had no effect on incidence of adverse events and outcome. However, pretransplant weight loss  $>5$  % significantly correlated with high-grade fever ( $p=0.019$ ), while notable post-transplant weight loss was significantly related to high-grade fever ( $p=0.014$ ), diarrhea ( $p=0.009$ ) and hypocalcemia ( $p=0.011$ ), with no impact on survival.

**Conclusion:** Nutritional status, measured by body mass index, is a risk factor of adverse events and outcome in autologous stem cell transplants in children. Undernourished children are prone to more profound electrolyte imbalances and severe mucositis, however without statistical significance, are more likely to survive.

Keywords: children; autologous transplantation; nutritional status; toxicity; survival

# SADRŽAJ

<b>1.UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Zloćudne bolesti u djece.....	1
1.1.1. Epidemiologija zloćudnih bolesti u djece.....	2
1.1.2. Liječenje zloćudnih bolesti u djece.....	3
1.1.3. Ishod liječenja zloćudnih bolesti u djece.....	4
1.2. Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica.....	5
1.2.1. Osnovni principi i indikacije za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica.....	5
1.2.2. Neželjeni događaji i ishod liječenja transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica.....	11
1.2.3. Predskazatelji neželjenih događaja i ishoda liječenja transplatacijom hematopoetskih matičnih stanica.....	13
1.3. Stanje uhranjenosti.....	14
1.3.1. Stanje uhranjenosti djece.....	14
1.3.2. Stanje uhranjenosti djece oboljele od zloćudnih bolesti.....	15
1.3.3. Mjere stanja uhranjenosti djece oboljele od zloćudnih bolesti.....	17
1.3.4. Stanje uhranjenosti kao predskazatelj ishoda u djece oboljele od zloćudnih bolesti.....	19
<b>2.HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>22</b>
2.1. Hipoteza istraživanja .....	22
2.2. Ciljevi istraživanja.....	22
2.3. Znanstveni doprinos.....	23
<b>3.ISPITANICI I POSTUPCI.....</b>	<b>24</b>
3.1. Ispitanici i kriteriji odabira ispitanika.....	24
3.2. Plan istraživanja i istraživačke metode.....	24
3.2.1. Epidemiološki, antropometrijski, klinički i laboratorijski podatci.....	25
3.2.2. Definicije i pojašnjenja.....	27
3.3. Statističke metode.....	28
3.4. Etička načela.....	29
<b>4.REZULTATI.....</b>	<b>30</b>
4.1. Deskriptivna statistika.....	30
4.1.1. Socio-demografske i kliničke karakteristike ispitivane skupine.....	30
4.1.2. Stanje uhranjenosti ispitivane skupine.....	33
4.1.3. Neželjeni događaji i tijek autologne transplantacije ispitivane skupine.....	36
4.1.4. Ishod autologne transplantacije ispitivane skupine.....	39
4.2. Utjecaj stanja uhranjenosti kod postavljanja dijagnoze na učestalost neželjenih događaja i ishod autologne transplantacije ispitivane skupine.....	40
4.3. Utjecaj stanja uhranjenosti u trenutku transplantacije na učestalost neželjenih događaja i ishod autologne transplantacije ispitivane skupine.....	52

4.4. Utjecaj promjene tjelesne mase u razdoblju od postavljanja dijagnoze do trenutka transplantacije i od trenutka transplantacije do otpusta nakon transplantacije na učestalost neželjenih događaja i ishod autologne transplantacije ispitivane skupine.....	63
<b>5.RASPRAVA.....</b>	<b>72</b>
5.1. Karakteristike, tijek i ishod transplantacije hematopoetskih matičnih stanica u djece.....	72
5.2. Stanje uhranjenosti djece tijekom liječenja zloćudne bolesti.....	76
5.2.1. Stanje uhranjenosti djece kod postavljanja dijagnoze maligne bolesti.....	77
5.2.2. Stanje uhranjenosti djece u trenutku transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.....	78
5.2.3. Stanje uhranjenosti djece nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.....	79
5.3. Neželjeni događaji i utjecaj stanja uhranjenosti na njihovu pojavnost tijekom transplantacije hematopoetskih matičnih stanica u djece.....	80
5.3.1. Infekcije.....	81
5.3.2. Gastrointestinalne komplikacije, hepatotoksičnost i nefrotoksičnost.....	83
5.3.3. Elektrolitski disbalansi i disglukemija.....	88
5.4. Utjecaj stanja uhranjenosti na ishod transplantacije hematopoetskih matičnih stanica u djece.....	89
5.5. Utjecaj promjene tjelesne mase na pojavnost neželjenih događaja i ishod transplantacije hematopoetskih matičnih stanica u djece.....	94
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>97</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>98</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS AUTORICE.....</b>	<b>118</b>

## POPIS KRATICA

**BEAM** - BCNU, etopozid, citarabin, melfalan

**BIA** - bioimepenacija

**Bu/Mel** - busulfan/melfalan

**CDC** (od eng. Centers for Disease Control and Prevention) - centar za kontrolu i prevenciju bolesti

**CEM** - karboplatina/etopozid/melfalan

**CMV** - citomegalovirus

**CRP** - C- reaktivni protein

**DXA** - denzitometrija

**EBMT** (od eng. European Bone Marrow Transplant) - europska grupa za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica

**ECOG** (od eng. Eastern Cooperative Oncology Group) - istočna kooperativna onkološka grupa

**EFS** (od eng. event free survival) - preživljenje bez neželjenih događaja

**FBM** (od eng. fat body mass) - masna masa

**GD2** - disialogangliozid

**GM-CSF** (od eng. granulocyte-macrophage colony–stimulating factor) - granulocitno-makrofagni čimbenik rasta

**GVHD** (od eng. graft versus host disease) - reakcija presatka protiv primatelja

**HLA** (od eng. human leukocyte antigen) - human leukocitni antigen

**HR- NB** (od eng. high-risk neuroblastoma) - visokorizični neuroblastom

**ICCC** (od eng. International Classification of Childhood Cancer) - međunarodna klasifikacija zloćudnih bolesti u djece

**IICC** (od eng. International Incidence of Childhood Cancer) - međunarodna incidencija zloćudnih bolesti u djece

**IL-2** - interleukin-2

**I-131 MIBG** - I-131 metajodobenzilguanidin

**ITM** - indeks tjelesne mase

**LBM** (od eng. lean body mass) - nemasna masa

**LBMI** (od eng. lean body mass index) - indeks nemasne mase

**MST** (eng. malnutrition screening tool) - skrining upitnik pothranjenosti

**NCI** (od eng. National Cancer Institute) - nacionalni institut za rak

**NRM** (od eng. non- relapse mortality) - smrtnost nevezana uz relaps

**NRS** (od eng. nutritional risk screening) - skrining nutritivnog rizika

**NRS-2002** (od eng. nutritional risk screening 2002) - skrining test nutritivnog rizika

**NRSTS** (od eng. non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma) - nerabdoidni sarkom mekih tkiva

**NSCS** (od eng. Nutritional Status Classification Scheme) - shema klasifikacije nutritivnog statusa

**OS** (od eng. overall survival) - ukupno preživljenje

**PET-CT** - pozitronska emisijska tomografija

**PG-SGA** (od eng. Patient Generated Subjective Global Assessment) - test samoprocjene općeg stanja

**SOS** - sino- opstruktivni sindrom

**TNF-alfa** - faktor tumorske nekroze alfa

**TRM** (od eng. transplant/treatment related mortality) - smrtnost vezana uz transplantaciju/liječenje

## 1. UVOD

### 1.1. Zloćudne bolesti u djece

Od svih zloćudnih bolesti dijagnosticiranih kroz godinu, svega 1% pripada malignomima dječje dobi (1). Iako na prvi pogled zanemariv, prikazan iz druge perspektive podatak je itekako značajan, u smislu velikog broja novootkrivenih slučajeva kroz godinu, značajne stope mortaliteta na globalnoj razini i rastuće skupine preživjelih bolesnika opterećenih kasnim posljedicama.

Drugim riječima, preko 300 000 djece godišnje diljem svijeta bude suočeno s dijagnozom zloćudne bolesti (2), a početkom prošlog desetljeća preko 380 000 djece i odraslih samo u Sjedinjenim Američkim Državama bili su nekoć pedijatrijski onkološki bolesnici (3). Nezanemariva je činjenica, također, da maligne bolesti čine drugi najčešći uzrok smrti u djece starije predškolske i školske dobi te treći najčešći uzrok smrti u djece rane predškolske dobi (4,5).

Vrste tumora dječje dobi značajno se razlikuju od tumora predominantno prisutnih u odraslih. Najčešće su leukemije, tumori mozga i limfomi, potom slijede neuroblastomi, nefroblastomi, rabdomiosarkomi, retinoblastomi i tumori kosti (1).

Unatoč desetljećima pomnog i sistematskog istraživanja, uzrok pojave zloćudnih bolesti u djece uglavnom je nepoznat. U pojedinim slučajevima određeni genetski te prenatalni i postnatalni okolišni čimbenici povećaju rizik obolijevanja od maligne bolesti dječje dobi. Primjer vanjskih čimbenika rizika su prethodna kemoterapija i visoke doze zračenja, urođenih čimbenika dob roditelja, rodna masa i kongenitalne anomalije, dok su u posljednje vrijeme upravo česte genetske varijacije u fokusu istraživanja etiologije tumora (6).

Važno je naglasiti da učestalost zloćudnih oboljenja zadnjih desetljeća polako, ali kontinuirano raste (1). Međutim, raste i stopa preživljenja adultnih i pedijatrijskih bolesnika oboljelih od raka na globalnoj razini, iako su razlike u izlječenju među zemljama i dalje značajne (7). Upravo je stopa preživljenja od zloćudne bolesti jedna od najznačajnijih mjera učinkovitosti zdravstvenog sustava države, te je 1999. godine započeta studija CONCORD, koja je prva iznijela podatke o međunarodnim i međukontinentalnim razlikama u preživljenju od raka odrasle populacije (8). Uslijedio je CONCORD-2, koji je obuhvatio i izračunate procjene petogodišnjeg preživljenja djece oboljele od akutnih leukemija (9,10) te CONCORD-3, koji je osim leukemija, predočio i procjene preživljenja djece oboljele od tumora mozga i limfoma.

U drugoj polovici prvog desetljeća 21. stoljeća preživljenje od akutne limfoblastične leukemije, najčešće zloćudne bolesti djece, iznosilo je 91,6 % u njemačkim, te svega 52,4 % u



kolumbijskom registrima, dok je preživljenje od tumora mozga, druge najčešće pedijatrijske neoplazme, u prvih pet godina drugog desetljeća bilo i dalje nezadovoljavajuće, s 80 % preživjele skandinavske i tek 28,9 % brazilske djece (7).

Prikazano na globalnoj razini i za sve vrste zloćudnih bolesti, u visokorazvijenom svijetu više od 80 % djece i adolescenata bude izliječeno od tumora nasuprot 20% djece u niskorazvijenim i srednje razvijenim zemljama, što je posljedica kasne ili pogrešne dijagnoze, nemogućnosti pristupa zdravstvenoj skrbi ili preranog napuštanja liječenja (2).

Slijedom navedenoga budući da se maligne bolesti u djece uglavnom ne mogu prevenirati, niti postoje odgovarajuće metode probira te kako je broj oboljele djece velik, a preživljenje na svjetskoj razini nezadovoljavajuće, Svjetska zdravstvena organizacija pokrenula je 2018. godine inicijativu pod nazivom "Global Initiative for Childhood Cancer" kojom bi se do 2030. godine postigla stopa preživljenja od najmanje 60% širom svijeta.

### **1.1.1. Epidemiologija zloćudnih bolesti u djece**

Prvi podaci o incidenciji zloćudnih bolesti u djece objavljeni su krajem osamdesetih i devedesetih godina 20. stoljeća, kada je osnovana internacionalna kolaborativna grupa (eng. International Incidence of Childhood Cancer, IICC). Treća publikacija u obliku monografije, IICC-3, s recentnim podacima iz 300 registara 82 zemlje s pet kontinenata trenutno je u izradi, no već objavljeni preliminarni podatci govore u prilog porasta učestalosti pedijatrijskih malignoma kroz desetljeća.

Početak prvog desetljeća ovog stoljeća incidencija zloćudne bolesti u dobnoj skupini 0 - 14 godina iznosila je 140.6 na milijun osoba-godina, odnosno, 155.8 na milijun osoba-godina u skupini 0-19 godina, što je značajan porast sa 124.0 na milijun osoba-godina za prvu dobnu skupinu od osamdesetih godina prošloga stoljeća (11). Nešto veća učestalost zabilježena je u dječaka (omjer 1.17 u skupini 0 - 14 i 1.14 u skupini 0 - 19 godina).

Prema međunarodnoj klasifikaciji zloćudnih bolesti dječje dobi (eng. International Classification of Childhood Cancer, ICCC) razlikuje se 12 histoloških tipova. Najčešće maligne bolesti djece u dobi do 14 godina čine leukemije, tumori mozga i limfomi, a u dobi 15-19 godina najčešći su limfomi, grupa epitelnih tumora i melanomi (11).

Prema podacima Hrvatskog registra za rak, objavljenima u veljači 2018. godine, u zadnjih deset godina u Republici Hrvatskoj od zloćudnih bolesti obolijeva prosječno 112 djece u dobi do 14 godina, odnosno, 167 djece u dobi do 19 godina (12).

Konkretni podatci za 2014. godinu govore o 123 zloćudno oboljele djece u dobi do 14 godina (od čega 52% dječaka) te 175 oboljele djece u dobi do 19 godina (od čega 48% dječaka), pri

čemu je najviše zabilježenih slučajeva bilo u Gradu Zagrebu, Splitsko- dalmatinskoj i Osječko-baranjskoj županiji, ujedno i najnaseljenijim područjima države (12).

U Republici Hrvatskoj najčešće oboljevaju djeca najranije životne dobi (0 - 4 godine) s 36 % ukupno oboljelih, potom adolescenti (15 - 19 godina) s 29 %, dok najmanje zahvaćenu skupinu predstavljaju djeca starije predškolske i rane školske dobi (5 - 9 godina) sa 16 % udjela zloćudno oboljele djece (12).

Najčešće dijagnosticirana maligna bolest u djece u Hrvatskoj je, sukladno globalnoj epidemiološkoj raspodjeli, leukemija (23 %), slijede tumori mozga i kralješničke moždine (15 %) te limfomi (13 %) (12).

### **1.1.2. Liječenje zloćudnih bolesti u djece**

Pojava raka u djece, osim medicinskih, potiče brojna pitanja, poput etičkih, psiholoških i socijalnih, stoga i standardno liječenje, koje je samo po sebi kompleksno i dugotrajno, provodi multidisciplinarni tim (pedijatrijski hematolog, dječji kirurg, radioterapeut, nutricionist, psiholog, fizio- i radni terapeut, socijalni radnik...).

Liječenje zloćudne bolesti dječje dobi ovisi o vrsti tumora i proširenosti bolesti, a uključuje kombiniranu kemoterapiju te u slučaju solidnih neoplazmi, lokalnu kontrolu bolesti operacijom i zračenjem. Ulogu u liječenju solidnih i hematoloških malignoma visokog rizika svakako zauzima i transplantacija krvotvornih matičnih stanica. Navedene metode liječenja tumora u djece relativno su uspješne, no vrlo agresivne i povezane s brojnim oštećenjima organskih sustava, kasnim posljedicama i smanjenom kvalitetom života, ovisno o vrsti i intenzitetu primijenjene terapije.

Kao primjer, tijekom liječenja akutne limfoblastične leukemije svaki organ i organski sustav djeteta može biti oštećen, a najčešći neželjeni događaji uključuju oportunističke infekcije, oštećenje sluznice probavnog trakta u vidu mukozitisa, neuropatiju centralnog i perifernog tipa, oštećenje kosti u obliku osteonekroze, metotreksatom uzrokovanu nefropatiju, endokrinopatije, tromboembolijske incidente i sino- opstruktivni sindrom (SOS) (13). Citostatsko liječenje štetno djeluje na zdrava tkiva i u adultnih onkoloških bolesnika, pa tako 19,3 % odraslih sa solidnim tumorima bude hospitalizirano unutar mjesec dana od kemoterapijskog ciklusa zbog komplikacija vezanih uz liječenje, od čega 11,1 % zbog febrilne neutropenije i 48,1 % zbog simptoma probavnog trakta (14). Infekcije i gastrointestinalna toksičnost (mučnina, povraćanje, proljev) najčešći su neželjeni događaji i u alogenoj transplantaciji krvotvornih matičnih stanica, uz hepato- , nefro- i kardiotoksičnost, mukokutanu toksičnost, elektrolitske disbalanse i simptome središnjeg živčanog sustava (15),

te su upravo navedene akutne komplikacije (SOS, reakcije presatka protiv primatelja (eng. graft versus host disease, GVHD) i infekcije) glavne prepreke uspješnosti transplantacije (16). Tijekom zadnjeg desetljeća većoj uspješnosti liječenja i poboljšanom preživljenju znatno je pridonijela terapija prilagođena skupini rizika, zasnovana na jasno definiranim kliničkim i biološkim prognostičkim faktorima, koja omogućuje intenzifikaciju terapije za visokorizične skupine i deeskalaciju za skupinu niskog rizika, čime se smanjuje rana i kasna toksičnost, bez utjecaja na preživljenje (17). Puno nade polaže se u nove vrste liječenja poput ciljane i imunoterapije, temeljene na boljem razumijevanju genetike pedijatrijskih neoplazmi i identificiranju molekularnih meta.

Najslikovitiji primjer učinka ciljane terapije je udvostručenje preživljenja djece s bcr/abl pozitivnom akutnom limfoblastičnom leukemijom po uvođenju inhibitora tirozin kinase (17). Upotreba kimeričkog protutijela protiv GD2 (ch14.18) pokazala se pak superiornom prema standardnoj terapiji održavanja u visokorizičnim neuroblastomima po provedenoj mijeloablativnoj terapiji (17).

Osim zbrinjavanja akutnih neželjenih događaja i skrbi o kasnim posljedicama, te naporima u poboljšanju preživljenja istraživanjem novih, učinkovitijih i manje toksičnih lijekova, u posljednje vrijeme sve više pažnje posvećuje se kvaliteti života djece liječene od maligne bolesti. Poznato je da tijekom liječenja djeca s uznapredovalom zloćudnom bolesti postižu, koristeći za to prilagođene upitnike, znatno lošije rezultate u području kvalitete života od zdrave djece, pri čemu najviše pate na poljima fizičkog stanja i škole, a manje emotivnog i socijalnog (18).

Dakle, budući su svi aspekti djetetova života i njegove uže obitelji narušeni liječenjem, skrb oko pedijatrijskog onkološkog bolesnika je sveobuhvatna, provedena od skupine uskoprofiliranih profesionalaca.

### **1.1.3. Ishod liječenja zloćudnih bolesti u djece**

Zloćudne bolesti u djece bile su fatalne u razdoblju prije uvođenja kemoterapije kao okosnice suvremenog liječenja. Izlječenje tijekom šezdesetih godina prošlog stoljeća bilo je nešto više od 20%, da bi se već deset godina kasnije utrostručilo i danas doseglo brojku od oko 80% (17). Drugim riječima, godišnje oko 80 do 100 000 djece podlegne malignoj bolesti širom svijeta (7, 19).

Prema zadnjem globalnom istraživanju (CONCORD-3), objavljenom u Lancetu 2018. godine (7), osim odstupanja s obzirom na dijagnozu, razlike u preživljenju od zloćudnih bolesti u djece i dalje drastično variraju s obzirom na područje, odnosno državu, pri čemu su tumori

mozga najistaknutiji primjer s oko 80 % preživljenja u Skandinaviji i svega 40 % u Središnjoj i Južnoj Americi. Preživljenje od akutne limfoblastične leukemije početkom ovog stoljeća u mnogim zemljama je bilo ispod 60 % u usporedbi s preživljenjem od 90 % u Europi i Kanadi (9). Veliki terapijski izazov i dalje predstavljaju metastatski i refrakterni pedijatrijski solidni tumori s preživljenjem manjim od 20 % (20).

U Republici Hrvatskoj petogodišnje preživljenje djece oboljele od tumora mozga iznosi 73%, akutne limfoblastične leukemije 85 % i limfoma 95 %, što je iznad europskog prosjeka (7). Izraženo konkretnim brojkama, u Hrvatskom registru za rak 2016. godine zabilježeno je 18 smrtnih slučajeva djece do 14 godina podlegle zloćudnoj bolesti (od čega 62% dječaka), odnosno, 30 smrti djece do 19 godina (od čega 74 % dječaka) (12).

Kako se suvremenim terapijskim režimima četvero od petero djece ipak izliječi od raka, ukupan broj preživjelih, a nekoć liječenih od pedijatrijske maligne bolesti, je značajan te samo u Europi iznosi 300 do 500 000 (21). Dvoje od troje preživjelih ima pak neku kroničnu bolest, pri čemu jedno od troje životno ugrožavajuću (22). Upravo iz tog razloga, doživotno praćenje preživjelih i probir na sekundarne neoplazme, kardiopulmonalne bolesti, endokrinopatije i neurosenzorne deficite postaje nužnost (23).

## **1.2. Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica**

### **1.2.1. Osnovni principi i indikacije za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica**

Nakon prve transplantacije krvotvornih matičnih stanica učinjene kasnih pedesetih godina 20. stoljeća, broj transplantacija desetljećima značajno raste. Godišnje se u Sjedinjenim Američkim Državama obavi preko 20 000 transplantacija krvotvornih matičnih stanica (24), dok transplantacijska stopa širom svijeta varira od 0.1 do 1001 na 10 milijuna stanovnika (25), što znači oko 40 000 transplantacija kroz godinu (26). U razdoblju od 2006. do 2012. godine broj obavljenih transplantacija se gotovo udvostručio, mahom na temelju porasta broja alogenih transplantacija (25).

Riječ je o postupku intravenske infuzije hematopoetskih i progenitorskih stanica kojima se nadomješta funkcija koštane srži ili imunološka funkcija, stoga je osim u zloćudnim bolestima, indicirana u brojnim nasljednim i stečenim nemaligim oboljenjima, poput poremećaja funkcije koštane srži i nenormalne hematopoeze (primjer aplastična anemija, talasemija, anemija srpastih stanica, teška kombinirana imunodeficijencija).

Matične stanice su populacija nediferenciranih stanica s velikom sposobnošću regeneracije i stvaranja potomstva visoko- specijaliziranih stanica, a krvotvorne matične stanice obilježava sposobnost samoobnove i diferenciranja u zrele krvne loze (27).

Razlikujemo dvije osnovne vrste, autolognu i alogenu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica. U autolognoj transplantaciji primjenjuju se mijeloblastivne doze citostatika i infundiraju krvotvorne matične stanice samog primatelja s ciljem obnove funkcije koštane srži. Alogena transplantacija podrazumijeva primjenu visokih doza citostatika sa ili bez zračenja cijelog tijela te infundiranje matičnih stanica HLA (eng. human leukocyte antigen) podudarnog darivatelja, člana obitelji ili zdravog dobrovoljca, s ciljem uspostave nove hematopoeze, pri čemu izvor krvotvornih matičnih stanica može biti koštana srž, periferna i umbilikalna krv.

Indikacije za transplantaciju, ovisno o stupnju preporuke, prema američkoj transplantacijskoj udruzi (eng. American Society for Blood and Marrow Transplantation) navedene su u Tablici 1. (24).

**Tablica 1.** Indikacije za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica u djece (prilagođeno prema: Majhail NS i suradnici. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation.)

Stupanj preporuke *	Autologna HSCT	Alogena HSCT **
Standardna terapija (S)	Neuroblastom Ewing sarkom	Akutna mijeloična leukemija Akutna limfoblastična leukemija Mijelodisplastični sindrom T- Non-Hodgkin limfom B- Non-Hodgkin limfom Aplastična leukemija Talasemija
Standardna terapija (C)	Burkitt limfom Hodgkin limfom Anaplastični velikostanični limfom Tm zametnih stanica Wilmsov tm Osteosarkom Meduloblastom Tm mozga	Akutna mijeloična leukemija Akutna limfoblastična leukemija Kronična mijeloična leukemija Mijelodisplastični sindrom T- Non-Hodgkin limfom B- Non-Hodgkin limfom Burkitt limfom Hodgkin limfom Anaplastični velikostanični limfom Anemija srpastih stanica

Standardna terapija (R)	Akutna promijelocitna leukemija Juvenilni idiopatski artritis Sistemna skleroza	Fanconi anemija Diskeratozis congenita Blackfan- Diamond anemija Kongenitalna amegakriocitna trombocitopenija Teška kombinirana imunodeficijencija Wiskott-Aldrich sindrom Hemofagocitni sindromi Limfoproliferativne bolesti Teška kongenitalna neutropenija Kronična granulomatozna bolest Osteopetroza Metaboličke bolesti
Istraživačka terapija (D)	Sarkomi mekih tkiva	Juvenilni idiopatski artritis Sistemna skleroza

\* (S) indikacije jasno definirane, utemeljene na velikim kliničkim istraživanjima i opservacijskim studijama; (C) velika klinička istraživanja i opservacijske studije nisu dostupne; (R) rijetke bolesti, velika klinička istraživanja i opservacijske studije nisu moguće; (D) pretklinička i rana klinička istraživanja su obećavajuća; \*\* indikacije ovise o stupnju rizika i statusu bolesti

Autologna transplantacija najčešće je primjenjivani oblik transplantacije hematopoetskih matičnih stanica, koji u današnje vrijeme uglavnom koristi matične stanice dobivene postupkom leukaferenze periferne krvi po stimulaciji granulocitnim čimbenikom rasta (28).

Dva su slučaja u kojima ima najviše smisla upotrijebiti visokodozažnu kemoterapiju s reinfuzijom vlastitih matičnih stanica, dakle autolognu transplantaciju: 1. tumor s dobrim odgovorom na indukcijsku kemoterapiju, no lošim trogodišnjim i petogodišnjim preživljenjem bez neželjenih događaja (eng. event free survival, EFS), 2. visokodozažna kombinacija citostatika učinkovitih protiv tumora, koja nije bila korištena u indukcijskoj fazi liječenja (29). Iako je autologna transplantacija u pojedinim solidnim tumorima dječje dobi još uvijek kontroverzna, u slučaju neuroblastoma i Ewingovog sarkoma zadovoljava dva ranije navedena kriterija i predstavlja etablirani način liječenja.

U slučaju hematoloških, odnosno, limfoidnih neoplazmi, autologna transplantacija ima ulogu u liječenju Hodgkinovog i još uvijek dvojbeno, non-Hodgkinovog limfoma. Pokazala se kao potencijalno kurativna metoda u djece, adolescenata i mladih odraslih s refrakternim/relapsnim Hodgkin limfomom u slučaju dobrog općeg stanja pacijenta, kemosenzitivne i odsutstva ekstrapodalne bolesti, dok je skupina bolesnika s relapsom unutar godine dana pod visokim rizikom progresije nakon transplantacije te predstavlja podskupinu pogodniju za novije, ciljane terapije (30). Autologna transplantacija perifernim matičnim stanicama sigurna je i učinkovita terapija u djece i adolescenata s agresivnim i

uznapređivalim non-Hodgkinovim limfomom, a BEAM kondicioniranje efektivno i dobro se podnosi, što su rezultati istraživanja kineskih liječnika na maloj kohorti (31), no studija Children's Oncology Group na uzorku djece s relapsnim non-Hodgkin limfomom nije potvrdila značajan pozitivan učinak autologne transplantacije na preživljenje (29). Kao i u slučaju Hodgkinovog limfoma, na preživljenje značajno utječu kemorezistentnost i status bolesti u trenutku transplantacije (29).

Još prije više od desetak godina autologna transplantacija zauzela je čvrsto mjesto u liječenju visokorizičnog neuroblastoma (eng. high-risk neuroblastoma, HR-NB) nakon indukcijske kemoterapije sastavljene od nekoliko ciklusa citostatika uz prikupljanje perifernih matičnih stanica, operacije i lokalnog zračenja te terapije održavanja retinoičnom kiselinom (32). Dodatak anti-GD2 monoklonskog protutijela dinutuksimaba, granulocitno-makrofagnog čimbenika rasta (GM-CSF) i interleukina 2 (IL-2), imunoterapije za liječenje minimalne rezidualne bolesti, značajno je doprinijelo liječenju HR-NB-a, no unatoč i ovoj novoj, proširenoj multimodalnoj terapiji preživljenje od oko 66 % smatra se i dalje nezadovoljavajućim (33). U tijeku je randomizirano istraživanje učinkovitosti kombinacije irinotekana, vinkristina i I-131 metiljodobenzilgvandina (MIBG) s autolognom transplantacijom u visokorizičnog neuroblastoma u prvoj remisiji (34).

Istraživanjem uloge autologne transplantacije u skupini bolesnika s Ewingovim sarkomom, loše opće stanje, metastatska bolest pri postavljanju dijagnoze i relaps pred transplantaciju pokazali su se kao rizični faktori povrata, odnosno, progresije bolesti. Petogodišnje preživljenje bez progresije bolesti s autolognom transplantacijom kao prvom linijom terapije iznosilo je 49 % za lokaliziranu bolest i 34 % za metastatsku, te 14 % za relaps inicijalno lokalizirane bolesti, a obzirom da su navedeni postotci usporedivi s preživljenjem bolesnika liječenim standardnom kemoterapijom, operacijom i zračenjem, uloga autologne transplantacije u pacijenata oboljelih od Ewing sarkoma bila je ograničena (35). Nedavna pak sistemska analiza literature i rezultata četrdesetak studija, koje su proveli Tenneti i suradnici, pokazala je jasnu korist visokodozažne kemoterapije s autolognom transplantacijom kao konsolidacijom u bolesnika s kemosenzitivnim relapsom Ewingovog sarkoma, no upitnu u indukcijskom liječenju primarne bolesti (36).

Autologna transplantacija opće je prihvaćena terapijska opcija za primarne tumore središnjeg živčanog sustava, koja se na skupini američke djece s meduloblastomom po pitanju infekcija i prihvaćanju presatka pokazala i kao sigurna procedura čak i za ambulantno liječene bolesnike (37). Međutim, prema preporukama europske transplantacijske grupe (eng. European Bone Marrow Transplant, EBMT), samo visokorizični (primarni metastatski ili relapsni)

meduloblastom u djece iznad 3 godine indikacija je za autolognu transplantaciju uz zračenje, kao i metastatski PNET i u mlađe dobi, dok ostaje vrlo kontroverzna indikacija za gliome visokog gradusa (npr. ependimom ili pineoblastom) (38).

Svoju ulogu autologna transplantacija našla je i u liječenju relapsa nefroblastoma, kao dobro podnošljiv terapijski modalitet, koji pruža preživljenje od 36 %, pri čemu 81 % smrti proizlazi iz ponovnog povrata bolesti (39).

Rabdomiosarkom je najčešći sarkom mekih tkiva u djece s preživljenjem postignutim konvencionalnim liječenjem od 70 %, no u slučaju relapsa, odnosno, nepovoljnog histološkog podtipa 30 % i 15 % (40). Autologna transplantacija pruža bolje preživljenje u slučaju kemosenzitivnog tumora, neovisno o histologiji i vremenu transplantacije (prva ili sljedeća remisija) u gotovo trećine bolesnika (40). No, kasnija meta-analiza četrdeset studija s preko 280 autologno transplantiranih pacijenata s metastatskim rabdomiosarkomom nije pokazala pozitivan učinak visokodozažne kemoterapije i autologne transplantacije na preživljenje tih pacijenata (41). Isti autor nekoliko godina kasnije meta-analizom 62 studije na nešto više od 290 pacijenata s lokalno proširenim ili metastatskim nerabdoidnim sarkomom mekih tkiva (eng. non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma, NRSTS) potvrdio je da visokodozažna kemoterapija praćena autolognom transplantacijom nije superiorna u smislu preživljenja u odnosu na standardnu terapiju (42).

EMBT grupa ne nalazi, za sada, indikacije temeljene na dokazima za autolognu transplantaciju u sarkomima mekih tkiva u djece, ekstrakranijalnim tumorima zametnih stanica, osteosarkomu i retinoblastomu (38).

Pravih randomiziranih istraživanja indikacije za autolognu transplantaciju u pedijatrijskim solidnim tumorima, međutim, nema. Unatoč postojećim, ponekad manjkavim rezultatima koji ne potvrđuju jasnu i nedvojbenu ulogu autologne transplantacije u liječenju pojedinih metastatskih i refrakternih solidnih tumora, određene studijske, regionalne i institucijske prakse ipak, temeljem prikaza slučaja, opservacijskih istraživanja i baza podataka transplantacijskih grupa, uključuju transplantaciju u standardni terapijski protokol, sa svrhom možebitnog poboljšanja preživljenja i produljenja života bolesnika.

Nadalje, alogena transplantacija nema prednosti u odnosu na autolognu niti u jednoj od dijagnoza solidnih tumora dječje dobi (38).

Početkom 21. stoljeća najčešća indikacija za alogenu transplantaciju diljem svijeta bila je hematološka maligna bolest ili premaligno stanje, pa je 33 % alogenih transplantacija učinjeno zbog akutne mijeloične, 16% zbog akutne limfoblastične i 6 % zbog kronične mijeloične leukemije, dok su preostale indikacije za transplantaciju bile Hodgkinov i non-



Hodgkinov limfom, preleukemije i multipli mijelom (43). Etabilirana je terapijska metoda za kogenitalno ili stečeno zatajenje koštane srži, imunodeficijencije i autoimuna stanja, hemoglobinopatije i prirodene metaboličke defekte (43).

Osim o dijagnozi, odabir kandidata za alogenu transplantaciju matičnih stanica ovisit će i o općem stanju pacijenta, komorbiditetima, statusu bolesti te vrsti i dostupnosti darivatelja i presatka (24). Preživljenje nakon alogene transplantacije ovisit će, pak, o podudarnosti darivatelja i primatelja, reakciji presatka protiv primatelja i razvoju efekta presatka protiv leukemije (43).

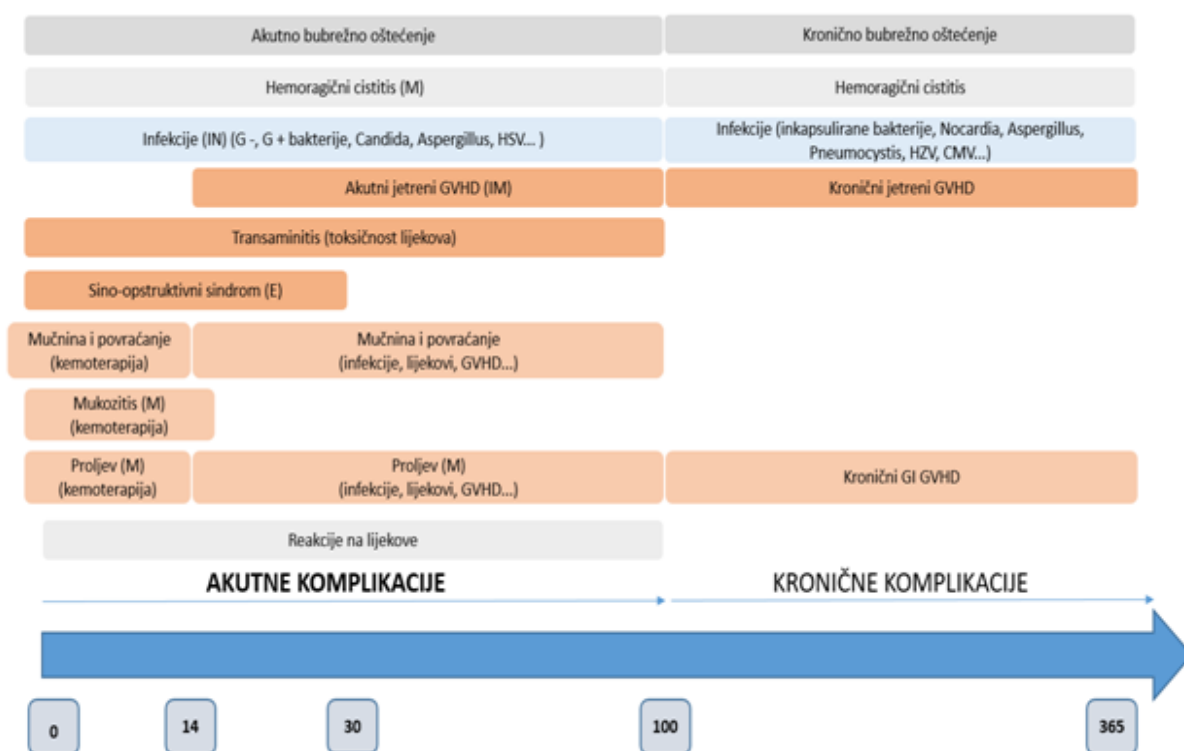
Iako transplantaciju krvotvornih matičnih stanica obilježava značajan morbiditet, a u slučaju alogene transplantacije i značajan mortalitet, svaki od postupaka ima vlastita obilježja u vidu prednosti i mana. Autologna transplantacija je, prema tome, sigurnija metoda po odsudstvu reakcije presatka protiv primatelja i kraćoj imunosupresiji, dok je jedna od prednosti alogene transplantacije dodatni imunološki posredovan antitumorski efekt. Osim dugotrajnije i dublje imunološke disfunkcije sa svim njezinim posljedicama, znatno ograničenje u alogenoj transplantaciji predstavlja i dostupnost prikladnog darivatelja. Prednosti i nedostaci autologne i alogene transplantacije nabrojani su u Tablici 2. (44).

**Tablica 2.** Prednosti i nedostaci autologne i alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica (prema Lanzkowsky's Manual of pediatric hematology and oncology, 2016)

	<b>Autologna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica</b>
Prednosti	Vlastite stanice Nema reakcije presatka protiv primatelja Manji rizik infekcija Manja smrtnost vezana uz liječenje
Nedostaci	Poteškoće mobilizacije i prikupljanja perifernih matičnih stanica Kontaminacija presatka tumorskim stanicama- mogućnost relapsa Nema poželjne reakcije presatka protiv tumora Mogućnost kasne mijelodislazije
	<b>Alogena transplantacija hematopoetskih matičnih stanica</b>
Prednosti	Nema kontaminacije presatka tumorskim stanicama- manja mogućnost relapsa Mogućnost primjene u osobe sa zahvaćenom ili disfunkcionalnom koštanom srži Reakcija presatka protiv tumora Manja mogućnost kasne mijelodislazije
Nedostaci	Ograničenja sa strane darivatelja Reakcija presatka protiv primatelja Imunosupresija Veći rizik infekcija Veća smrtnost vezana uz liječenje

### 1.2.2. Neželjeni događaji i ishod liječenja transplantacijom hematopetskih matičnih stanica

U postupku transplantacije krvotvornih matičnih stanica razlikujemo predtransplantacijsko, (peri)transplantacijsko i posttransplantacijsko razdoblje. Posttransplantacijsko razdoblje podijeljeno je u tri faze: prije prihvaćanje presatka (0 - 30 dana), rano posttransplantacijsko (30 - 100) i kasno posttransplantacijsko razdoblje (>100 dana) (45). Akutne komplikacije događaju se u prvih sto dana nakon transplantacije, a kronične nakon navedenog razdoblja. Vremenski slijed odabranih komplikacija (infekcije, gastrointestinalne, hepatalne i nefrološke) prikazan je u Slici 1.



**Slika 1.** Odabrane akutne i kronične komplikacije transplantacije hematopoetskih matičnih stanica

\* M- mukozno podrijetlo, E- endotelno podrijetlo, IM- imunološko podrijetlo, IN- infektivno podrijetlo.

Priroda i intenzitet neželjenih događaja tijekom i nakon visokodozažne kemoterapije s autolognom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica ovisi u prvom redu o vrsti i intenzitetu kondicioniranja, osnovnoj malignoj bolesti te dobi pacijenta. Kada se uzmu u obzir autologna i alogena transplantacija, vrsta i težina komplikacija ovisi o većem broju dodatnih,

raznolikih faktora, uključujući status bolesti, podudarnost darivatelja, vrstu presatka, predtransplantacijske čimbenike poput predliježeće infekcije, posttransplantacijsku imunosupresivnu terapiju, vrijeme proteklo od postupka re/infuzije i vrijeme prihvatanja presatka (26).

U liječenju zloćudnih bolesti citostaticima ograničavajući faktor predstavlja granica tolerancije koštane srži, koja je postupkom infuzije krvotvornih matičnih stanica u osobe prethodno tretirane mijeloablativnim i submijeloablativnim preparativnim režimom, uspješno prevladana. Na taj je način moguće primijeniti intenzivnije liječenje i postići bolje preživljenje, no s druge strane povećava se učestalost komplikacija, smrtnost vezana uz liječenje (eng. treatment related mortality, TRM) kao i mogućnost kasnih posljedica. Poboljšani ishod transplantacije tijekom desetljeća može se zahvaliti prvenstveno boljoj preventivnoj i podupirućoj terapiji, ali i naprednijoj tehnologiji transplantacije kao i pažljivijem odabiru kandidata (24).

Gotovo svaki organ i organski sustav može biti pogođen lijekovima visokodozažnog kemoterapijskog režima ili zračenjem, ali najčešće nuspojave ipak su infekcije, gastrointestinalni poremećaji, venookluzivna bolest jetre, te u slučaju alogene transplantacije, reakcija presatka protiv primatelja. Učestalost bakterijskih infekcija i reaktivacija virusa, kao i plućne insuficijencije i mukozitisa, češća je kod alogeno transplantiranih pacijenata (46).

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica jedan je, dakle, od modaliteta liječenja malignih bolesti u djece i odraslih, iako u pojedinim slučajevima visokorizičnih solidnih tumora i hematoloških malignih bolesti jedina kurativna opcija, povezana sa značajnim mortalitetom i morbiditetom. Prema tome, odrasli bolesnici s rakom, podvrgnuti postupku transplantacije, u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni uobičajenim kemoterapijskim ciklusima imaju veću učestalost respiratornih problema, probavnih, kožnih i muskuloskeletnih komplikacija, stoga i veći broj hospitalizacija, no i višu smrtnost, najčešće kao posljedicu teških infekcija (47). Gotovo 80 % djece podvrgnute postupku transplantacije doživi neku komplikaciju, najčešće blagog ili umjerenog intenziteta, češće ukoliko je riječ o alogenoj transplantaciji, te najčešće u slučaju leukemije kao osnovne bolesti (46).

Najozbiljnija komplikacija alogene transplantacije je reakcija presatka protiv primatelja, za koju rizični faktor predstavlja stupanj nepodudarnosti primatelja i darivatelja, dok je najteža, a ujedno i smrtonosna komplikacija transplantacije, neprihvatanje presatka.

Većina relevantnih komplikacija, odnosno kasnih posljedica, razvije se unutar dvije godine od transplantacije (46). Najčešće kasne posljedice su endokrinološke abnormalnosti, a najteže pojava sekundarne neoplazme. Znakovit primjer opsega kasnih posljedica je studija na

dvadesetak preživjelih liječenih od visokorizičnog neuroblastoma autolognom transplantacijom, od kojih svi imaju zastoj rasta, 83% zakašnjeli pubertet, 73% oštećenje sluha, 63% ortopedske komplikacije, 47% bubrežno oštećenje i 36% disfunkciju štitnjače (48).

Većina smrti nakon transplantacije događa se također unutar dvije godine, dok stopa preživljenja unutar deset godina od alogene transplantacije iznosi 85 %. Najveći broj kasnih smrti posljedica je povrata bolesti, što je povezano s uznapredovalom bolesti u trenutku transplantacije, dok preostale rizične faktore mortaliteta čine starija dob i reakcija presatka protiv primatelja (49). Preživljenje odraslih bolesnika podvrgnutih autolognoj transplantaciji zbog hematoloških oboljenja još je i više, te je zabilježeno manje od 3% ranih smrtnih ishoda, uglavnom kao posljedica infekcija ili rjeđe oštećenja organa (50). Dugoročno preživljenje od 86 % nakon autologne transplantacije i u slabije razvijenim zemljama relativno je visoko (51). Još više stope preživljenja nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica očekuju se s boljom kontrolom infekcija i reakcijom presatka protiv primatelja, smanjenjem toksičnosti visokodozažnih kemoterapija, kao i većim opcijama odabira potencijalnih darivatelja (52). S novim tehnikama poput naprednih manipulacija presatkom, cjepivima usmjerenima na tumorske antigene, monoklonskim protutijelima i staničnim imunoterapijama postupak transplantacije postaje kompleksniji, ali i učinkovitiji, s ciljem transplantacije prilagođene pojedincu (53).

### **1.2.3. Predskazatelji neželjenih događaja i ishoda liječenja transplatacijom hematopoetskih matičnih stanica**

Istraživanje provedeno na desetak koreanske djece, s tumorima iz skupine Ewingovog sarkoma i podvrgnuto autolognoj transplantaciji, pokazalo je da je najvažniji čimbenik ishoda status bolesti - kompletna remisija, parcijalna remisija ili stabilna bolest (54). Na skupini od tridesetak djece s tumorima mozga visokog gradusa, uključujući glioblastome, status bolesti se također pokazao jedinim značajnim faktorom ishoda autologne transplantacije (55). No, ishod autologne transplantacije u solidnim tumorima i pojedinim hematološkim neoplazmama dječje dobi ne ovisi isključivo o statusu bolesti. Tako se, osim pozitivnog nalaza pozitronske emisijske tomografije (PET-CT), pred autolognu transplantaciju u djece s relapsim/refrakternim Hodgkinovim limfomom i mlađa dob pokazala lošim prognostičkim čimbenikom ukupnog preživljenja (56).

Temeljem više od trideset godina iskustva na više od 17 000 autolognih transplantacija solidnih tumora djece i adolescenata, EBMT grupa došla je do nekoliko važnih zaključaka

vezanih uz predskazatelje ishoda, između ostalog: 1. dob igra krucijalnu ulogu, odnosno, adolescencija je uglavnom povezana s lošim ishodom; 2. bolesnici u prvoj remisiji imaju bolje rezultate nakon transplantacije od bolesnika s relapsom (38).

Jedan od najvažnijih faktora ishoda alogene transplantacije je oporavak funkcionalnog imunološkog sustava. Naime, posttransplantacijsko razdoblje je obilježeno brojnim manjkavostima sustava imunosti koji čine bolesnika podložnim oportunističkim infekcijama, ali i povratu bolesti, a njihovo pak trajanje ovisi o brojnim čimbenicima poput dobi pacijenta, predtransplantacijskom stanju imunosti, kompatibilnosti darivatelja, intenzitetu kondicioniranja, izvoru matičnih stanica, načinu manipuliranja presatkom i farmakološkoj imunosupresiji (57).

Tijekom desetljeća osmišljeno je nekoliko prediktivnih modela za procjenu i izračun preživljenja i smrtnosti vezane za transplantaciju, poput eng. Disease Risk Index, EBMT Risk Score, HCT-Comorbidity Index, koji, nažalost, svi imaju relativno nisku prediktivnu vrijednost i niti jedan od njih nije se u praksi pokazao učinkovitijim od ostalih. Međutim, svi koriste barem nekoliko varijabli s dobrim prognostičkim svojstvima, a koje predstavljaju: dob, opće stanje (Karnofsky ljestvica), status bolesti (remisija), vrsta donora, HLA kompatibilnost, citomegalovirus (CMV) serologija, karakteristike darivatelja (dob, spol), vrijeme od dijagnoze do transplantacije (važno npr. u aplastičnoj anemiji), komorbiditeti, preopterećenje željezom, iskustvo transplantacijskog centra (38).

U tijeku su mnogobrojna istraživanja adekvatnih i validiranih surogatnih biomarkera koji bi pomogli u procjeni oporavka imunološkog sustava i ranom identificiranju osoba rizičnih za još uvijek nepredvidive glavne komplikacije, infekcije i reakciju presatka protiv primatelja, a za sada su se korisnima u tu svrhu pokazali razni T- limfocitni i NK- stanični biomarkeri, kao i markeri mikrobioma (57, 58).

Kako se na navedene čimbenike ne može ili može vrlo malo djelovati, desetljećima se tragalo za negativnim faktorima ishoda koje je medicinskom intervencijom moguće spriječiti ili umanjiti. Stanje uhranjenosti pokazao se kao predskazatelj ishoda autologne i alogene transplantacije u djece i odraslih čiji se utjecaj preventivnim i terapijskim mjerama može prevladati ili minorizirati.

### **1.3. Stanje uhranjenosti**

#### **1.3.1. Stanje uhranjenosti djece**

Podatci Svjetske zdravstvene organizacije s kraja 2018. godine govore o 7,5 % pothranjene i 5,6 % preuhranjene djece diljem svijeta (2). Prema istraživanju iz 2004. godine, u Hrvatskoj

je manje od 1 % djece ranije školske dobi bilo neishranjeno, nešto više od 10 % djece kategorizirano je kao mršavo, a oko 5 % djece kao pretilo (59), što otprilike odgovara svjetskom prosjeku petnaestak godina kasnije.

Pretilost je, pak, s vremenom postala globalan javnozdravstveni problem, trend koji uz razvijene zemlje pogađa i Hrvatsku, pa je postotak pretilih djece rane školske dobi 2015. godine dosegao gotovo 35 % (60). Pothranjenost, međutim, i danas ostaje problem nerazvijenih zemalja.

Stanje uhranjenosti kritično i kronično oboljele djece značajno se razlikuje od zdravog prosjeka. 14 % djece hospitalizirano na gastroenterološkom pedijatrijskom odjelu jedne hrvatske ustanove bilo je pothranjeno (61), dok je u kohorti preko tisuću i pol djece iz nekoliko zemalja postotak pothranjenih, kritično oboljelih bolesnika koji su zahtijevali invazivnu mehaničku ventilaciju u jedinici intenzivnog liječenja iznosio 17,9 % (62). Preuhranjenost i pretilost u istoj skupini bolesnika zamijećena je u 14,5 % i 13,4 % djece (62).

### **1.3.2. Stanje uhranjenosti djece oboljele od zloćudnih bolesti**

Govoreći o stanju uhranjenosti u onkoloških bolesnika, potrebno je razlikovati nekoliko važnih pojmova. Tjelesna masa sastoji se od masne i nemasne mase, pri čemu metabolički aktivnu komponentu nemasne mase sačinjavaju mišići i unutarnji organi (63). Anoreksija označava gubitak apetita, vrlo je učestala pojava u onkoloških bolesnika i glavna komponenta tumorske kaheksije (64). Uzroci anoreksije mogu biti periferni, poput proinflammatoryh citokina i laktata izlučenih iz tumora, defincijencije cinka uzrokovane tumorom, promijenjene funkcije crijeva također uzrokovane samim tumorom ili, pak, izmijenjenim otpuštanjem perifernih hormona s utjecajem na apetit (npr. grelin) (64). Centralni uzroci uključuju depresiju i bol, s posljedicom smanjenog unosa hrane (64). Kaheksija je kompleksni multifaktorijski sindrom gubitka mišićne mase, s ili bez gubitka masne mase, često povezana s anoreksijom, upalom, inzulinskom rezistencijom i povećanom razgradnjom mišićnih proteina, različito definirana ovisno o autoru ili organizaciji (63). Sarkopenija također označava gubitak mišićne mase, no različit je pojam od kaheksije, vezan uz proces starenja, stoga rezerviran za gerijatrijsku populaciju (63). Općenito su svi gore navedeni pojmovi karakterističniji za opis i procjenu stanja uhranjenosti adultnih bolesnika, no kako ih pojedini autori koriste opisujući nutritivni status i u djece, distinkcija i pravilna upotreba postaje nužnost.

Nezadovoljavajući nutritivni status djece s malignim bolestima zamijećen je kao problem početkom devedesetih godina prošlog stoljeća (65). Prema meta-analizi Joffea i suradnika iz

2019. godine, 62 % pedijatrijskih pacijenata pothranjeno je ili preuhranjeno kod postavljanja dijagnoze solidne maligne bolesti (66). Budući da 80 % djece s malignitetom živi u zemljama niskog i srednjeg prihoda (67), bitan je podatak da u zemljama u razvoju do 77 % djece u trenutku postavljanja maligne dijagnoze okarakterizirano je kao pothranjeno, što je posljedica siromaštva, ali i uznapredovale bolesti (68). Ukoliko se kao mjera uhranjenosti koristi opseg nadlaktice, postotak pothranjene djece s hematološkim oboljenjima u zemljama niskog i srednjeg prihoda (Brazil, India, Južna Afrika) iznosi oko 60 %, dok se preuhranjene i pretilo djece ne registrira (69). Tek nešto manji postotak od 47 % pothranjenih zabilježen je u Gvatemali mjerenjem opsega nadlaktice, nabora kože iznad tricepsa i serumskih albumina, češće u djece s leukemijom i limfomom (67). U razvijenim zemljama poput Škotske, prevalencija pothranjenosti u trenutku dijagnoze znatno je manja te iznosi 13 %, dok je preuhranjenosti i pretilosti, pak, neusporedivo veća, sa 7 % i 15 % (70).

Stanje uhranjenosti do trenutka transplantacije dodatno je narušeno mjesecima multimodalitetnog liječenja koji prethode postupku, stoga je manji, ali značajan broj djece u vremenskoj točki transplantacije pothranjen. Većina djece pri ulasku u transplantaciju ipak je normalno uhranjena, a raspon pothranjenih kreće se od 11 do 31 % te je povezan upravo s dugim hospitalizacijama (71). Prema istraživanju Cohena i suradnika, 18 % onkološke djece u trenutku transplantacije pothranjeno je, no njih čak 24 % klasificirano je kao preuhranjeno i pretilo (72).

Bolesnici koji su podvrgnuti postupku transplantacije pod dodatnim su nutritivnim rizikom s obzirom na smanjeni unos energije, povećane metaboličke potrebe i poremećenu apsorpciju nutrijenata (73). Pogoršanje nutritivnog statusa, izraženog antropometrijskim mjerama i biokemijskim markerima, zamijećeno je u manjoj skupini odraslih bolesnika s multiplim mijelomom podvrgnutih mijeloablativnoj kemoterapiji melfalanom i autolognoj transplantaciji, što je bilo praćeno i privremeno smanjenim razinama vitamina (D i E) i tireoidne funkcije, nužne za oporavak normalne hematopoeze (74). Više od polovice odraslih bolesnika i tijekom alogene transplantacije imalo je značajan gubitak tjelesne mase (>5 %), što se odrazilo na serumske albumine i proteine kao i indeks tjelesne mase (ITM), koji je i gotovo 2.5 godine nakon transplantacije ostao jednak onom pri otpustu (75). Sniženje antropometrijskih parametara zabilježeno je u prva tri posttransplantacijska mjeseca i u djece nakon alogene transplantacije, koja naknadno, uz nutritivnu potporu, bilježe nagli dobitak na tjelesnoj masi, ali ne i u visini (76).

Nutritivna potpora, stoga, tijekom onkološkog, pa tako i transplantacijskog liječenja, postala je nužnost, a naročito je važna u pedijatrijskoj populaciji jer duga razdoblja suboptimalnog unosa hrane mogu utjecati upravo i na rast (77).

### **1.3.3. Mjere stanja uhranjenosti djece oboljele od zloćudnih bolesti**

Procjena nutritivnog statusa u djece sa zloćudnim bolestima još uvijek nije standardizirana. Veliki broj istraživanja koristi tjelesnu masu, visinu i indeks tjelesne mase (ITM) ili albumine kao mjeru stanja uhranjenosti, koji, pak, nisu idealni pokazatelji, naročito u slučaju uznapredovale bolesti. Naime, upotrebom tjelesne mase i indeksa tjelesne mase određeni dio pothranjene djece ostaje neregistriran zbog, u slučaju solidnih tumora, težine samog tumorskog tkiva i preraspodjele tekućine, dok su niske vrijednosti serumskog albumina ne samo pokazatelj lošeg stanja uhranjenosti, već i indikator brojnih drugih stanja, poput upalnog odgovora (68).

Lifson i suradnici preporučuju upotrebu opsega nadlaktice i debljinu kožnog nabora iznad tricepsa za procjenu nutritivnog statusa djece s nefroblastomom (68). Kanadski istraživači slažu se s opsegom nadlaktice kao adekvatnom mjerom tjelesne mase nemasnog tkiva (eng. lean body mass, LBM) djece sa solidnim tumorom, dok po njihovom mišljenju, kožni nabor iznad tricepsa loše korelira s količinom masti (eng. fat body mass, FBM) (78). Škotski istraživači preporučaju antropometrijske mjere ruke (opseg nadlaktice, kožni nabor iznad tricepsa) i bioelektričnu impendancu za prepoznavanje pothranjenosti pri dijagnosticiranju maligne bolesti i verificiranje preuhranjenosti u kasnijim fazama liječenja (70). Razumno bi, dakle, bilo za procjenu nutritivnog stanja pedijatrijskog onkološkog bolesnika koristiti kombinaciju antropometrijskih mjera i biokemijskih parametara (68).

Kao što je već rečeno, iako je ITM lako dostupna mjera, ne odražava u potpunosti pravo stanje uhranjenosti, stoga se u odraslih bolesnika sve više koriste pojmovi poput sarkopenije- smanjene mišićne mase, i sarkopenične pretilosti- smanjene mišićne mase na uštrb povećane količine masnog tkiva. Oba nutritivna stanja u odraslih bolesnika s rakom povezana su s većim brojem komplikacija, duljom hospitalizacijom i lošijim preživljenjem (66).

U odraslih bolesnika svoje mjesto u procjeni nutritivnog statusa pronašli su također brojni upitnici i skrining testovi, pa tako skupina kineskih istraživača s Wangom na čelu preporuča "Nutritional risk screening 2002" (NRS-2002) u kombinaciji s laboratorijskim parametrima za ocjenu nutritivnih nedostataka u alogeno transplantiranih bolesnika s leukemijom (79), dok se po mišljenju Zhanga i suradnika daleko korisniji i primjenjiviji pokazao test samoprocjene općeg stanja, "Patient Generated Subjective Global Assessment" (PG-SGA)



(80). Presječno istraživanje Vazqueza de la Torrea na skupini nedavno dijagnosticiranih onkoloških bolesnika potvrdilo je valjanost testa PG-SGA-a za procjenu stanja uhranjenosti i u djece, no istaklo nedostatak upitnika u otkrivanju preuhranjenosti i pretilosti, te specifično za pedijatrijsku populaciju i retardacije rasta (81).

Urbain i suradnici prospektivnim istraživanjem na skupini odraslih bolesnika s hematološkim neoplazmama dokazali su da je "fazni kut" (eng. phase angle) bioelektrične impedancije, mjera staničnog oksidativnog stresa, korigiran za spol, dob i ITM, dobar pokazatelj uhranjenosti i nezavisni prediktor dvogodišnjeg ishoda (preživljenja i relapsa) (82). Morishita i suradnici koristili su proširenu paletu pretraga, između ostalog sastav tijela, stisak šake, snagu ekstenzije koljena i 6-minutni test hodanja te pokazali da je 50,6 % bolesnika, uglavnom muškaraca, pred alogenu transplantaciju sarkopenično, što se odražavalo općom slabošću, slabošću mišića i nižim postignućima u upitnicima kvalitete života (83).

Najopsežniji i najsloženiji je sustav procjene nutritivnog stanja onkoloških bolesnika nedavno je kao prijedlog izložila skupina s Castillo-Martinezom na čelu. Preporučaju sljedeći proces za procjenu nutritivnog statusa i rizika: 1. upotreba skrining upitnika za pothranjenost (eng. Malnutrition screening tool, MST) ili upitnika za nutritivni rizik (eng. Nutritional risk screening, NRS), potom PG-SGA, 2. procjena unosa energije i ravnoteže nutrijenata upotrebom standardnih upitnika, 3. mjerenje mase, ITM-a i evaluacija gubitka težine, 4. evaluacija sastava tijela pomoću kompjutorizirane tomografije, bioimpedancije (BIA) ili denzitometrije (DXA), 5. mjerenje biokemijskih i markera upale, poput transferina, albumina, prealbumina, C- reaktivnog proteina (CRP) i faktora tumorske nekroze alfa (TNF alfa), 6. procjena funkcije mišića s testom snage šake i hodanja, 7. određivanje fizičkog statusa uz ECOG-a (eng. Eastern Cooperative Oncology Group) ili Karnofskyjeve ljestvice (84).

Takav, međutim, način procjene stanja uhranjenosti doima se vrlo kompleksan i zahtijeva vrijeme, stoga su pojedine institucije, poput američkih veteranskih bolnica, razvile vlastiti jednostavan i jeftin klasifikacijski algoritam (eng. Nutritional Status Classification Scheme, NSCS) koji uzima u obzir kombinaciju tjelesne mase, rutinske laboratorijske testove (serumski albumin, ukupan broj limfocita), kliničku i prehrambenu anamnezu za brzo i pouzdano identificiranje nutritivno rizičnih pojedinaca (85). Na taj način prepoznato je 9 % umjereno pothranjenih muškaraca podvrgnutih autolognoj transplantaciji zbog limfoidnih neoplazmi, koji su imali veći rizik od infekcija, proljeve kroz više dana i dulju hospitalizaciju od blago pothranjenih i normalno uhranjenih veterana (85).

Od biokemijskih parametara, upravo je serumski albumin dobar biomarker težine bolesti i ishoda u odraslih bolesnika. Utjecaj vrijednosti serumskog albumina, kao jedne od mjera

uhranjenosti, u djece, pak, nije u potpunosti ispitan. Hipoalbuminemija se smatra snažnim prediktorom lošeg ishoda u odraslih bolesnika sa zatajenjem srca i kroničnom bubrežnom insuficijencijom, kao i kod multiplog mijeloma, melanoma i postoperativnog ishoda kolorektalnog karcinoma (86). Pokazala se, također, rizičnim čimbenikom potrebe za mehaničkom ventilacijom, duljeg boravka i višeg mortaliteta i na uzorku pedijatrijskih bolesnika primljenih u jedinicu intenzivnog liječenja, neovisno o jačini upalnog odgovora i kliničke težine bolesti (87).

#### **1.3.4. Stanje uhranjenosti kao predskazatelj ishoda u djece oboljele od zloćudnih bolesti**

Zadnjih desetljeća stanje uhranjenosti opisuje se kao nezavisan prognostički faktor ishoda transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Promijenjen nutritivni status bolesnika, bilo u smislu pothranjenosti ili pretilosti, smatra se negativnim prognostičkim čimbenikom i povezuje se s mnogim komplikacijama tijekom i nakon transplantacije, kao na primjer, odgođenim vremenom prihvaćanja presatka ili povećanom stopom infekcija (73).

Promijenjeni nutritivni status kod postavljanja dijagnoze u djece sa solidnim tumorima (Ewingovim sarkomom, osteosarkomom i rabdomiosarkomom) pokazao se lošim prognostičkim faktorom preživljenja (66). Osim s lošijom prognozom, poremećeno stanje uhranjenosti povezano je s težim podnošenjem kemoterapije, većim rizikom od infekcija, čestim odgađanjem početka kemoterapijskog ciklusa i smanjenom kvalitetom života (66).

Fuji i suradnici, istražujući utjecaj predtransplantacijskog ITM-a na ishod alogene transplantacije u 12 000 odraslih pojedinaca kroz deset godina, multivarijantnom analizom došli su do zaključka da su pothranjenost i preuhranjenost, odnosno, pretilost, kao dva kraja spektra uhranjenosti, rizični faktori preživljenja i povrata bolesti. Naime, dok pothranjeni bolesnici imaju lošije ukupno preživljenje (eng. overall survival, OS) zbog veće vjerojatnosti relapsa, preuhranjeni i pretili imaju višu stopu smrtnosti nevezanu uz relaps (eng. non-relapse mortality, NRM) (88).

Pretilost, odnosno, preuhranjenost pokazala se negativnim prognostičkim čimbenikom ishoda autologne i alogene transplantacije i u djece. Kada se u istraživanju kao mjera uhranjenosti koristio postotak idealne tjelesne mase, koji statistički značajno korelira s ITM-om u pedijatrijskih onkoloških bolesnika, čak i mlađih od dvije godine, došlo se do zaključka da preuhranjena i pretila djeca imaju lošije preživljenje od djece idealne tjelesne mase, što bi moglo biti posljedica depozicije lijekova (89). Osim preuhranjenosti i pothranjenost se pokazala negativnim prognostičkim čimbenikom komplikacija liječenja i preživljenja akutne mijeloične leukemije u djece (90).

Pojedinačna istraživanja nisu, međutim, potvrdila negativnu korelaciju stanja uhranjenosti i ishoda. U skupini južnoafričke djece s nefroblastomom, njih 66 % bilo je pothranjeno u trenutku postavljanja dijagnoze, što međutim nije bilo povezan s uznapređovalijim stadijem bolesti niti je koreliralo s lošijim ishodom liječenja (68). Čileanska studija na odraslim bolesnicima liječenim alogenom transplantacijom zbog hematoloških bolesti nije pronašla korelaciju mjera stanja uhranjenosti (ITM-a, albumina, prealbumina, ukupnog dušika u mokraći) s ukupnim preživljenjem (73). Do sličnih saznanja došla je skupina iranskih istraživača na gotovo dvjesto odraslih bolesnika s leukemijom podvrgnutih alogenoj transplantaciji. Naime, iako je viši ITM bio značajno povezan s kraćim vremenom prihvatanja presatka, značajne korelacije s učestalosti infekcija, GVHD i ukupnim preživljenjem nije bilo (91).

Osim stanja uhranjenosti u određenim vremenskim točkama, prije početka standardne kemoterapije ili mijeloblastivne kemoterapije, pojedina istraživanja istaknula su važnost utjecaja varijacija ili gubitka tjelesne mase tijekom citostatske terapije na ishod liječenja. U djece oboljele od akutne limfoblastične leukemije visokog rizika varijacije u tjelesnoj masi, odnosno, nutritivnom statusu tijekom postindukcijskog liječenja pokazale su se značajnijim prognostičkim faktorom od početne težine i stanja uhranjenosti kod postavljanja dijagnoze (92). Djeca, koja su više od pola vremena kemoterapijskog liječenja pred terapiju održavanja bila pothranjena ili preuhranjena, imala su dvostruko veći rizik eventualnog relapsa ili smrti od djece koja su tijekom čitavog liječenja odražavala normalnu tjelesnu masu (92). Drugim riječima, u djece koja su intenzivno kemoterapijsko liječenje započela pothranjena ili preuhranjena, ali su postigla zadovoljavajuću težinu tijekom terapije, rizik se izjednačio s normalno uhranjenom djecom od početka liječenja.

Međutim, rezultati drugih objavljenih radova na temu gubitka težine su oprečni. Prema istraživanju Riegera i suradnika, promjena, odnosno, gubitak tjelesne mase u odraslih bolesnika tijekom alogene transplantacije učestala je pojava, uglavnom i jako izražena unatoč nutritivnoj potpori, no bez pravih kliničkih implikacija, odnosno, utjecaja na nuspojave i preživljenje (75).

Većina do sada objavljenih rezultata istraživanja utjecaja stanja uhranjenosti na učestalost i intenzitet neželjenih događaja te konačni ishod transplantacije hematopoetskih matičnih stanica odnosi se na skupinu odraslih ispitanika ili na postupak alogene transplantacije. Pedijatrijski bolesnici su podzastupljena skupina interesa, a autologna transplantacija rjeđe istraživani transplantacijski postupak. Prema našem saznanju, odnos promjene tjelesne mase s

Izabela Kranjčec, disertacija

akutnim komplikacijama i krajnjim rezultatima liječenja solidnih pedijatrijskih neoplazmi autolognom transplantacijom do sada nije detaljnije ispitan.

## **2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Rezimirajući podatke navedene u uvodu, znanstvena i stručna utemeljenost predloženog istraživanja ogleda se u sljedećem:

- zloćudne bolesti u djece rastući su zdravstveni problem, njihovo liječenje je kompleksno, praćeno značajnim ranim komplikacijama i kasnim posljedicama te globalno nezadovoljavajuće visokim mortalitetom.
- visokodozažna kemoterapija s autolognom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica u pojedinim slučajevima solidnih malignih neoplazmi visokog rizika predstavlja jedinu kurativnu terapijsku opciju, no još je uvijek bilježena značajnim brojem komplikacija i određenom stopom smrtnih ishoda.
- brojni su faktori rizika veće učestalosti neželjenih događaja i lošijeg preživljenja djece podvrgnute postupku autologne transplantacije, pri čemu je stanje uhranjenosti samo jedan od čimbenika, no faktor na koji se adekvatnim nutritivnim i podržavajućim mjerama može relativno lako utjecati.
- većina do sada objavljenih istraživanja provedena je, bilo na odrasloj onkološkoj populaciji, bilo na pedijatrijskoj populaciji podvrgnutoj postupku alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Utjecaj nutritivnog stanja kao čimbenika rizika i dalje nije jednoznačan, a učinak promjene nutritivnog stanja tijekom liječenja na ishod nedovoljno je ispitan.

### **2.1. Hipoteza istraživanja**

Pothranjenost i preuhranjenost, kao i gubitak tjelesne mase tijekom liječenja, povećavaju učestalost neželjenih događaja i pogoršavaju ishod autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica u djece.

### **2.2. Ciljevi istraživanja**

Naš je cilj bio, dakle, ispitati povezanost stanja uhranjenosti, neželjenih događaja i ishoda autologne transplantacije hematopoetskih matičnih stanica u djece, odnosno:

1. ispitati utjecaj indeksa tjelesne mase i vrijednosti serumskih albumina kod postavljanja dijagnoze na učestalost neželjenih događaja i ishod u autolognoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica;
2. ispitati utjecaj indeksa tjelesne mase i vrijednosti serumskih albumina u trenutku transplantacije na učestalost neželjenih događaja i ishod u autolognoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica;

3. ispitati utjecaj promjene tjelesne mase u razdoblju od postavljanja dijagnoze do trenutka transplantacije na učestalost neželjenih događaja i ishod u autolognoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica;

4. ispitati utjecaj promjene tjelesne mase u razdoblju od trenutka transplantacije do otpusta nakon transplantacije na učestalost neželjenih događaja i ishod u autolognoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica.

### **2.3. Znanstveni doprinos**

Dokazom prognostičkog značenja pothranjenosti i pretilosti u procjeni neželjenih događaja i ishoda autologne transplantacije u djece omogućila bi se medicinska intervencija u kliničkoj praksi, bilo nutritivnom potporom, bilo regulacijom prehrane, kao i promjenom životnih navika.

Pažljivim praćenjem, postizanjem i održavanjem odgovarajućeg stanja uhranjenosti tijekom liječenja, pred i tijekom transplantacije mogao bi se smanjiti broj komplikacija i poboljšati preživljenje, odnosno, osigurati bolja kvaliteta pedijatrijske onkološke skrbi.

Također, budući da je istraživanje provedeno u Referentnom centru Republike Hrvatske za liječenje solidnih tumora dječje dobi, dakle, u mjestu provedbe većine autolognih transplantacija u djece na teritoriju države, dobiveni rezultati prvi su pokazatelji načina i uspješnosti autologne transplantacijske prakse kod nas, stoga i temelj za daljnji napredak i usavršavanje liječenja zloćudnih bolesti djece u našim uvjetima.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

Provedeno je retrospektivno, deskriptivno i kvantitativno istraživanje temeljeno na analizi epidemioloških, antropometrijskih, kliničkih i laboratorijskih podataka iz postojeće medicinske dokumentacije hematološko-onkoloških pedijatrijskih bolesnika liječenih postupkom visokodozažne kemoterapije s autolognom transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica tijekom desetogodišnjeg razdoblja u Klinici za dječje bolesti Zagreb.

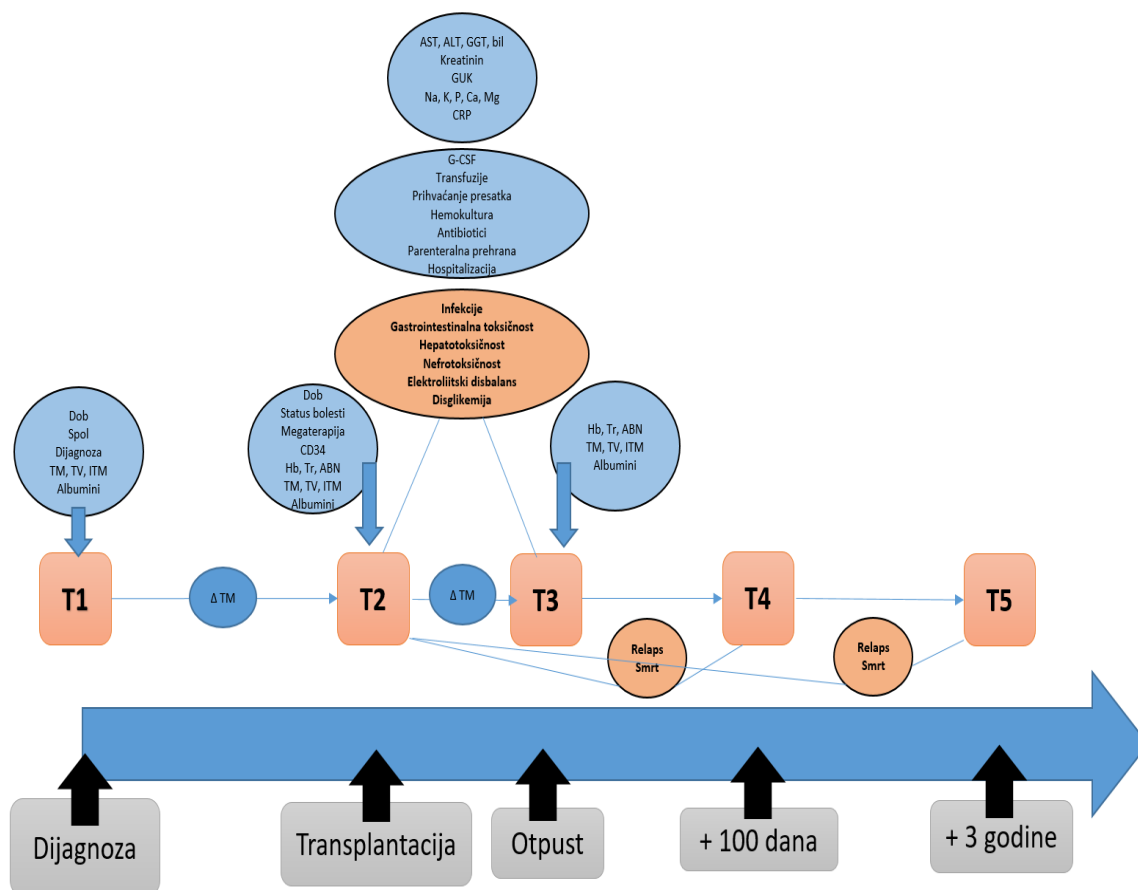
#### **3.1. Ispitanici i kriteriji odabira ispitanika**

U istraživanje su bili uključeni oboljeli od solidnih i hematoloških malignih bolesti koji su bili podvrgnuti postupku visokodozažne kemoterapije i autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica u Klinici za dječje bolesti Zagreb, u razdoblju od 1. rujna 2006. do 28. veljače 2017. godine. Ispitanici su djeca oba spola u dobi 0 - 18 godina. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s nepotpunom medicinskom dokumentacijom, kao i oni s višestrukim transplantacijama. U istraživanju je sudjelovalo 77 ispitanika.

#### **3.2. Plan istraživanja i istraživačke metode**

Postupak skupljanja podataka uključivao je bilježenje epidemioloških, kliničkih i laboratorijskih podataka i parametara te antropometrijskih mjera iz elektroničke i papirne dokumentacije bolesnika i unošenje u odgovarajuće tablice (Excel 2013, Microsoft Corporation).

Preuzeti podatci odnose se na pet vremenskih točaka (T1, T2, T3, T4, T5) i razdoblje između vremenskih točaka (T1-T2, T2-T3, T2-T4, T2-T5). T1 označava datum postavljanja dijagnoze, T2 datum transplantacije, a T3 datum otpusta nakon provedene transplantacije. T4 i T5 su vremenske točke orijentirane ishodu (relaps, preživljenje), a odnose se na 100 dana (T4) i 3 godine od provedene transplantacije (T5), odnosno reinfuzije matičnih stanica. Dizajn studije prikazan je u slici 2.



**Slika 2.** Dizajn studije

(Legenda: TM - tjelesna masa, TV - tjelesna visina, ITM - indeks tjelesne mase, CD34 - broj matičnih stanica, Hb - hemoglobin, Tr - trombociti, ABN - apsolutni broj neutrofila, G- CSF- granulocitni čimbenik rasta, CRP- C reaktivni protein, bil- bilirubin)

### 3.2.1. Epidemiološki, antropometrijski, klinički i laboratorijski podatci

Epidemiološki podatci su uključivali:

- datum rođenja;
- spol;
- dijagnozu;
- dob (godine; T1, T2).

Antropometrijski podatci su uključivali:

- tjelesnu masu (kg) i visinu (cm) (T1, T2, T3);
- indeks tjelesne mase (kg/m<sup>2</sup>) (T1, T2, T3);
- promjenu tjelesne mase (kg) (T1-T2, T2-T3).

Klinički podatci su uključivali:



- stanje bolesti (potpuna ili parcijalna remisija; T2);
- vrstu visokodozažne kemoterapije (kombinacija citostatika; T2);
- broj infundiranih matičnih stanica ( $CD34 \times 10^6/kg$ ; T2);
- duljinu hospitalizacije (dani; razdoblje T2-T3);
- početak primjene granulocitnog čimbenika rasta i broj dana primjene (dani; razdoblje T2-T3);
- broj transfuzija trombocita i eritrocita (broj transfuzijskih pripravaka; razdoblje T2-T3);
- vrijeme prihvatanja presatka (dani; razdoblje T2-T3);
- vrstu primijenjene antimikrobne terapije (kombinacija parenteralnih antibiotika; razdoblje T2-T3);
- vrstu prehrane i broj dana primjene (potpuna parenteralna prehrana, parcijalna parenteralna prehrana i peroralni unos; razdoblje T2-T3);
- neželjene događaje (infekcija, gastrointestinalna toksičnost, hepatotoksičnost, nefrotoksičnost, elektrolitski disbalans, disglukemija; razdoblje T2-T3);
- ishod (relaps i smrt; razdoblje T2-T3, razdoblje T2-T4, razdoblje T2-T5).

Laboratorijski podatci su uključivali:

- hematološke nalaze: broj neutrofila ( $10^9/L$ ), broj trombocita ( $10^9/L$ ) i vrijednost hemoglobina (g/L) (T2, T3);
- mikrobiološke nalaze: hemokultura (bakterijski izolat; razdoblje T2-T3);
- biokemijske nalaze:
  - albumin (g/L) (T1, T2, T3);
  - AST (U/L), ALT (U/L), GGT, (U/L), bilirubin (umol/L) (maksimalna vrijednost; razdoblje T2-T3);
  - kreatinin (umol/L) (maksimalna vrijednost; razdoblje T2-T3);
  - GUK (mmol/L) (minimalna i maksimalna vrijednost; razdoblje T2-T3);
  - P (mmol/L), K (mmol/L), Na (mmol/L), Ca (mmol/L), Mg (mmol/L) (minimalna vrijednost; razdoblje T2-T3);
  - CRP (mg/dL) (T2, T3, maksimalna vrijednost u razdoblju T2-T3).

### 3.2.2. Definicije i pojašnjenja

Kao mjera stanja uhranjenosti korišten je indeks tjelesne mase. ITM ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) je izračunat kao tjelesna masa (kg) podijeljena s kvadratom tjelesne visine ( $\text{m}^2$ ). Podatci su uneseni u *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) percentilne krivulje ITM-a prilagođenog za dob i spol djeteta. Kategorije ITM-a definirane su prema CDC kriterijima: pothranjeni (ITM  $<5$ . pct.), normalno uhranjeni (ITM 5.-84.9 pct.), preuhranjeni (ITM 85.-94.9 pct.), pretili ( $>95$ . pct.). Ispitanici su prema stanju uhranjenosti podijeljeni u jednu od navedene četiri kategorije, a za potrebe kasnije statističke analize, s obzirom na veličinu uzorka, u tri kategorije: pothranjeni (ITM  $<5$ . pct.), zadovoljavajuće uhranjeni (ITM 5.-94.9 pct.) i pretili ( $>95$ . pct.).

Vrijednosti serumskog albumina, kao drugog pokazatelja stanja uhranjenosti, prema kriterijima Američkog instituta za rak (National Health Institute, National Cancer Institute and Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03) podijeljene su u kategorije 1 - 4, pri čemu je kategorija 1 stanje urednih vrijednosti serumskih albumina (do 30 g/L), kategorija 2 blago sniženih (30-20 g/L) i kategorija 3 izrazito sniženih serumskih albumina ( $< 20$  g/L), dok je kategorija 4 stanje izrazite hipoalbuminemije praćene sa po život opasnim komplikacijama (93).

Gubitak tjelesne mase (kg) definiran je kao neželjeni događaj prema NCI kriterijima (National Health Institute, National Cancer Institute and Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03) u stupnjeve 1-3, pri čemu 1. stupanj označava gubitak 5 - 10 % početne tjelesne mase, 2. stupanj 10-20 %, a 3. stupanj više od 20 % početne tjelesne mase, uporabu nazogastrične sonde ili potpunu parenteralnu prehranu (93).

Zabilježeni neželjeni događaji uključili su: vrućicu (porast tjelesne temperature u stupnjevima Celzijusevima, iznad 38), simptome gastrointestinalnog sustava (mukozitis - od blagog do životno ugrožavajućeg; povraćanje - broj epizoda tijekom 24 h; proljev - broj epizoda tijekom 24h), hepatotoksičnost (porast transaminaza i bilirubina), nefrotoksičnost (porast serumskog kreatinina), elektrolitske disbalanse (hipokalijemija, hipomagnezemija, hipofosfatemija, hipokalcemija, hiponatrijemija) i poremećene vrijednosti glukoze u krvi (hipoglikemija, hiperglikemija). Definirani su i stupnjevani prema NCI kriterijima (National Health Institute, National Cancer Institute and Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03) u stupnjeve 1 – 4 (93), što je detaljno prikazano u rezultatima.

Vrijeme prihvatanja transplantata standardno je definirano kao (EBMT, 2011): vrijeme za oporavak neutrofila - broj neutrofila  $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$  kroz tri uzastopna dana bez granulocitnog čimbenika rasta, i vrijeme za oporavak trombocita- broj trombocita  $> 20 \times 10^9/\text{L}$  kroz sedam uzastopnih dana bez transfuzije.

Kompletna remisija označavala je stanje bez prisutne primarne zloćudne bolesti dokazano slikovnom obradom, a parcijalna remisija barem 30 % regresije promatranog volumena (promjera) solidnog tumora verificirane kontrolnom obradom (94).

Kao mjera ishoda zabilježen je relaps (povrat bolesti) i smrtni ishod, odnosno stanje remisije (bez bolesti) i preživljenje u razdoblju od sto dana (razdoblje T2-T4) i tri godine od postupka transplantacije (razdoblje T2-T5). Također su uneseni podatci uzroka smrtnog ishoda u razdoblju praćenja (razdoblje T2-T4, razdoblje T2-T5) i morbiditeta (komplikacija) u razdoblju intenzivnijeg kraćeg praćenja nakon transplantacije (razdoblje T2-T4).

### 3.3. Statističke metode

Podatci su prikazani tablično i grafički. Kolmogorov-Smirnovljevim testom analizirana je raspodjela kontinuiranih numeričkih vrijednosti te su se shodno dobivenim podacima primijenili odgovarajući neparametrijski testovi. Kategorijske i nominalne vrijednosti su prikazane su kroz odgovarajuće frekvencije i udjele. Kontinuirane vrijednosti prikazane su kroz medijane i interkvartilne raspone (s obzirom na neparametrijsku raspodjelu i veličinu uzorka) uz dodatno navođenje aritmetičke sredine i standardne devijacije kako bi se ti isti podaci usporedili s već publiciranim podacima u drugim studijama koje su koristile samo parametrijske mjere prikaza. Razlike u kategorijskim varijablama analizirane su Fisherovim egzaktnim testom za tablice veličine 2x2, odnosno Fisher-Freeman-Haltonovim egzaktnim testom u slučaju većeg broja kombinacija.

Izračunati su Spearmanovi koeficijenti korelacije između indeksa tjelesne mase te promjena tjelesne mase u razdoblju od postavljanja dijagnoze do trenutka transplantacije, kao i od trenutka transplantacije do otpusta na učestalost neželjenih događaja i ishod u autolognoj transplantaciji. Apsolutne vrijednosti koeficijenata korelacije veće od 0,600 smatrane su jakom korelacijom, od 0,300 do 0,599 srednje jakom, dok su manje vrijednosti od 0,300 smatrane slabom korelacijom (bilo da je ona pozitivna ili negativna).

Načinjene su Kaplan-Meierove analize preživljenja s log rank testom s obzirom na pojavnost relapsa i smrtnog ishoda tijekom promatranog razdoblja u odnosu na kategorije indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze i kod transplantacije. Sve p vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima.

Priprema podataka izvršena je pomoću računalnog tabličnog kalkulatora Microsoft Office Excela. U analizi se koristila statistička podrška *StatsDirect statistical software* (<http://www.statsdirect.com>. England: StatsDirectLtd. 2013) verzija 3.0.171 te IBM SPSS Statistics verzija 25 ([www.spss.com](http://www.spss.com)).

### **3.4. Etička načela**

Podaci su priskrbljeni i zaštićeni poštujući etička načela, hrvatske zakone i međunarodne konvencije.

Kako su se u okviru ovog istraživanja prikupljali i obrađivali podaci iz izvorne medicinske dokumentacije oboljelih na način i u svrhu koji su predviđeni Zakonom o zaštiti osobnih podataka, informirani pristanak ispitanika nije bio potreban. Međutim, sa svim podacima skupljenima tijekom istraživanja postupalo se povjerljivo, a identitet je ostao zaštićen identifikacijskim brojem jedinstvenim za svakog ispitanika.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Klinike za dječje bolesti Zagreb i Etičko povjerenstvo Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

## 4. REZULTATI

### 4.1 Deskriptivna statistika

#### 4.1.1. Socio-demografske i kliničke karakteristike ispitivane skupine

Analizirani su podatci 77 djece podvrgnute postupku jednostruke visokodozažne kemoterapije i autologne transplantacije od početka rujna 2006. do kraja veljače 2017. godine.

Socio-demografske karakteristike ispitivanog uzorka prikazane su u Tablici 3. Dječaci su bili nešto češće zastupljeni: 42 (54,5 %). Pri postavljanju dijagnoze 38 (49,4 %) ispitanika bilo je mlađe od 4 godine, a istoj dobnoj kategoriji pripadao je i najveći dio ispitanika u trenutku autologne transplantacije (36 %). Prosječna dob ispitanika pri postavljanju dijagnoze iznosila je 6,7 godina (medijan 5 godina), a u trenutku transplantacije 7,9 godina (medijan 6 godina).

**Tablica 3.** Socio-demografske karakteristike ispitivanog uzorka

		N	%
Spol	Dječaci	42	54,50 %
	Djevojčice	35	45,50 %
Kategorizirana dob (T1)	0 - 4 g	38	49,40 %
	5 - 9 g	14	18,20 %
	10 - 14 g	16	20,80 %
	15 - 19 g	9	11,70 %
Kategorizirana dob (T2)	0 - 4 g	28	36,40 %
	5 - 9 g	21	27,30 %
	10 - 14 g	12	15,60 %
	15 - 19 g	16	20,80 %

Podjela prema dijagnozama prikazana je u Tablici 4. Najzastupljeniji su bili ekstrakranijalni solidni tumori: 63 (81,8 %), od kojih je najviše bilo neuroblastoma (40,3 %), potom Ewingovog sarkoma (22,1 %). U fazi kompletne remisije osnovne bolesti postupku autologne transplantacije podvrgnuto je 41,1 % ispitanika.

**Tablica 4.** Podjela prema dijagnozama

		N	%
Dijagnoza	Neuroblastom	31	40,30 %
	Ewingov sarkom	17	22,10 %
	Meduloblastom	7	9,10 %
	Rabdomiosarkom	6	7,80 %
	Nefroblastom	4	5,20 %
	Non-Hodgkinov limfom	4	5,20 %
	Hodgkinov limfom	2	2,60 %
	Clear cell sarkom bubrega	1	1,30 %
	Dezmoplastični tumor ovarija	1	1,30 %
	Germinom mozga	1	1,30 %
	Epideloidni sarkom	1	1,30 %
	PNET	1	1,30 %
	Supratentorijalni PNET	1	1,30 %
Kategorija dg.	Ekstrakranijalni solidni tumor	63	81,80 %
	Tumori mozga	9	11,70 %
	Ostalo	5	6,50 %

Vrsta kondicioniranja prikazana je u Tablici 5. S obzirom na najzastupljeniju vrstu tumora, najčešće primijenjena visokodozažna kemoterapija bila je kombinacija melfalan/etopozid/karboplatina u 36 (46,8 %) ispitanika.

**Tablica 5.** Vrsta visokodozažne kemoterapije

		N	%
Visokodozažna kemoterapija	CEM (Melfalan/Etopozid/Karboplatina)	36	46,80 %
	Bu/Mel (Busulfan/Melfalan)	21	27,30 %
	Tiotepa/Etopozid/Karboplatina	4	5,20 %
	BEAM (BCNU/etopozid/citarabin/melfalan)	4	5,20 %
	Karboplatina/Etopozid	3	3,90 %
	Melfalan	3	3,90 %
	Melfalan/Etopozid	2	2,60 %
	Busulfan/Etopozid/Ciklofosamid	2	2,60 %
	Tiotepa/Busulfan	1	1,30 %
	Tiotepa/Karboplatina	1	1,30 %

**4.1.2. Stanje uhranjenosti ispitivane skupine**

Stanje uhranjenosti u sve tri točke praćenja prikazano je Tablici 6. Preko 70 % ispitanika bilo je unutar normalnih kategorija indeksa tjelesne mase (od 5. do 95. centile) u trenutku postavljanja dijagnoze (T1), na početku transplantacije (T2) i kod otpusta (T3).

Srednja vrijednost ITM-a u trenutku postavljanja dijagnoze iznosila je 17,45, na dan reinfuzije 17,53 i na dan otpusta nakon transplantacije 16,72 kg/m<sup>2</sup>.

**Tablica 6.** Stanje uhranjenosti prema kategorijama ITM-a

		N	%
Kategorija ITM-a (T1)	< 5. pct	13	19,40 %
	5. - 84,9. pct	42	62,70 %
	85. - 94,9. pct	5	7,50 %
	> 95. pct	7	10,40 %
Kategorija ITM-a (T2)	< 5. pct	12	15,60 %
	5. - 84,9. pct	48	62,30 %
	85. - 94,9. pct	13	16,90 %
	> 95. pct	4	5,20 %
Kategorija ITM-a (T3)	< 5. pct	19	24,70 %
	5. - 84,9. pct	46	59,70 %
	85. - 94,9. pct	10	13,00 %
	> 95. pct	2	2,60 %



Zadovoljavajuće vrijednosti albumina, druge mjere stanja uhranjenosti, imalo je više od 85 % ispitanika u sve tri promatrane vremenske točke (T1, T2, T3), što je prikazano u Tablici 7.

**Tablica 7.** Kategorije vrijednosti serumskog albumina

		N	%
Albumini (T1)	> 30 g/L	39	86,70 %
	30 - 20 g/L	6	13,30 %
	< 20 g/L	0	0,00 %
	po život opasne komplikacije	0	0,00 %
Albumini (T2)	> 30 g/L	70	94,60 %
	30 - 20 g/L	4	5,40 %
	< 20 g/L	0	0,00 %
	po život opasne komplikacije	0	0,00 %
Albumini (T3)	> 30 g/L	56	96,60 %
	30 - 20 g/L	2	3,40 %
	< 20 g/L	0	0,00 %
	po život opasne komplikacije	0	0,00 %

Povezanost indeksa tjelesne mase s kategorijama vrijednosti serumskog albumina u trenutku postavljanja dijagnoze, transplantacije i otpusta prikazana je u Tablici 8. Značajna je negativna korelacija razine indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze s razinom albumina (kodiranom da su lošije vrijednosti imale veći stupanj na ordinalnoj ljestvici), tako da se može tvrditi da je veći indeks tjelesne mase bio značajno povezan s boljim rezultatima albumina i kod postavljanja dijagnoze ( $\rho=-0,239$ ;  $p=0,026$ ) i u trenutku transplantacije ( $\rho=-0,231$ ,  $p=0,016$ ).

**Tablica 8.** Povezanost indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze, u trenutku transplantacije i kod otpusta s kategorijama vrijednosti serumskog albumina: Spearmanovi koeficijenti korelacije

		ITM (T1)	ITM (T2)	ITM (T3)
Albumini (T1)	Korelacijski koeficijent	-0,293	-0,067	-0,060
	p	0,026	0,593	0,628
	N	41	45	45
Albumini (T2)	Korelacijski koeficijent	-0,087	-0,231	-0,157
	p	0,397	0,016	0,104
	N	65	74	74
Albumini (T3)	Korelacijski koeficijent	-0,021	-0,163	-0,135
	p	0,855	0,136	0,216
	N	54	58	58

S obzirom na promjenu tjelesne mase između promatranih razdoblja, razvidno je da se tjelesna masa u vrijeme transplantacije u odnosu na vrijeme dijagnoze povećala 1,14 puta ili 14%, dok je taj porast, kada se gleda odnos vremena otpusta u odnosu na vrijeme dijagnoze, bio nešto manji: 1,09 puta ili 9 %. U razdoblju od početka do kraja hospitalizacije zbog transplantacije tjelesna masa se smanjila 4 %. Promjene tjelesne mase prikazane su kao kontinuirane vrijednosti u Tablici 9.

**Tablica 9.** Izračuni promjene tjelesne mase prikazani kao kontinuirane vrijednosti

	N	Aritmetička sredina	SD	Min.	Max.	Centile		
						25.	Medijan	75.
TM2/TM1	68	1,14	0,20	0,78	1,74	0,98	1,14	1,25
TM3/TM2	77	0,96	0,05	0,83	1,10	0,93	0,96	0,99
TM3/TM1	68	1,09	0,19	0,75	1,72	0,95	1,06	1,18

#### **4.1.3. Neželjeni događaji i tijek autologne transplantacije ispitivane skupine**

Na dan postupka reinfuzije matičnih stanica svi ispitanici bili su zadovoljavajućih laboratorijskih vrijednosti hematoloških i upalnih parametara, tako da je prosječna vrijednost hemoglobina iznosila 103,26 g/L, trombocita  $98,53 \times 10^9/L$ , neutrofila  $0,94 \times 10^9/L$  i CRP-a 4,61 mg/dL.

Prosječno je transfundirano  $9,38 \times 10^6/kg$  matičnih stanica.

S primjenom granulocitnog čimbenika rasta u prosjeku se započinjalo 3. posttransplantacijski dan (3,66 dan), te je primjenjen kroz prosječno 6 dana (5,78 dana). Ispitanici su u prosjeku primili 1,53 puta eritrocitnih filtriranih, ozračenih pripravaka (najviše 10,00) i 5,64 puta trombocitnih filtriranih, ozračenih pripravaka (najmanje 1,00 i najviše 30,00).

Srednja vrijednost vremena prihvaćanja presatka za neutrofile iznosila je 11,56 dana (najdulje vrijeme 32 dana), a za trombocite 16,61 dana (najdulje vrijeme 37 dana).

U ranom posttransplantacijskom razdoblju najviša srednja vrijednost CRP-a u svih ispitanika iznosila je 91,66 mg/dL, s najnižom izmjerenom vrijednosti 3,20 i najvišom 375,80 mg/dL.

Parenteralna prehrana bila je zastupljena u 81,8% ispitanika, s prosječnim trajanjem primjene 11,03 dana i najduljim 38 dana.

Prosječno vrijeme trajanja hospitalizacije nakon postupka transplantacije iznosilo je 23,63 dana, najkraće 14 i najdulje 37 dana.

Parametri kompletne krvne slike i upalni markeri na dan otpusta također su bili zadovoljavajući, pri čemu je srednja vrijednost CRP-a iznosila 6,13 mg/dL, hemoglobina 112,53 g/L, trombocita  $80,13 \times 10^9/L$  i neutrofila  $1,92 \times 10^9/L$ .

Vrućicu iznad 40 °C (stupanj 3 i 4) imalo je samo troje ispitanika, dok je pozitivan uzročnik iz hemokulture izoliran u 8 (10,4 %) ispitanika. U troje ispitanika izoliran je MRSE (metacilin rezistentni *S. epidermidis*), u jednakom broju ispitanika *Bacillus species*, dok je u dvoje ispitanika zabilježena bakterijemija sa *S. epidermidis*. Primijenjeni parenteralni antibiotici u najvećem broju slučajeva bili su cefalosporini, tazobaktam/piperacilin, gentamicin, amikacin, meropenem i vankomicin.

Učestalosti pojedinih neželjenih događaja, osim vrućice, prikazani su u Tablicama 10 i 11. Od gastrointestinalnih neželjenih događaja najzastupljeniji je bio jaki mukozitis (stupanj 3) u 72,5 % ispitanika, dok su od metaboličkih neželjenih događaja najčešći bili hipofosfatemija u 52 % ispitanika te hipokalcemija u 23,4 % ispitanika.

**Tablica 10.** Učestalost gastrointestinalnih, jetrenih i bubrežnih neželjenih događaja

		N	%
Gastrointestinalna toksičnost (povraćanje)	1 do 2 epizode u 24 h	46	59,7 %
	3 do 5 epizoda u 24 h	26	33,8 %
	više od 6 epizoda u 24 h, TPN, NGS	5	6,5 %
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %
Gastrointestinalna toksičnost (proljev)	do 4 stolice u 24 h	20	26,0 %
	4 do 6 stolica u 24 h	26	33,8 %
	više od 7 stolica	30	39,0 %
	po život opasne komplikacije	1	1,3 %
Gastrointestinalna toksičnost (mukozitis)	asimptomatski ili blag	0	0,0 %
	umjerena bol	21	27,3 %
	jaka bol, ometa peroralni unos	56	72,7 %
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %
Nefrotoksičnost (kreatinin)	kreatinin normala do 1.5 - 2xn	76	98,7 %
	kreatinin 2 - 3xn	1	1,3 %
Hepatotoksičnost (ALT)	do 3xn	60	77,9 %
	3 - 5xn	13	16,9 %
	5 - 20xn	3	3,9 %
	> 20xn	1	1,3 %
Hepatotoksičnost (AST)	do 3xn	64	83,1 %
	3 - 5xn	10	13,0 %
	5 - 20xn	3	3,9 %
	> 20xn	0	0,0 %
Hepatotoksičnost (GGT)	do 3xn	68	88,3 %
	3 - 5xn	5	6,5 %
	5 - 20xn	3	3,9 %
	> 20xn	1	1,3 %

Hepatotoksičnost (bilirubin)	do 1.5xn	73	94,8 %
	1.5 - 3xn	3	3,9 %
	3 - 10xn	1	1,3 %
	> 10xn	0	0,0 %

\* TPN - totalna parenteralna prehrana; NGS - nazogastrična sonda; n - normala

**Tablica 11.** Učestalost metaboličkih neželjenih događaja

		N	%
Hiperglikemija	normala do 8.9 mmol/L	74	96,1 %
	8.9 - 13.9 mmol/L	3	3,9 %
	13.9 - 27.8 mmol/L	0	0,0 %
	> 27.8 mmol/L	0	0,0 %
Hipoglikemija	normala do 3.0 mmol/L	71	92,2 %
	3 - 2.2 mmol/L	6	7,8 %
	2.2 - 1.7 mmol/L	0	0,0 %
	< 1.7 mmol/L, konvulzije	0	0,0 %
Hipokalemija	normala do 3,0 mmol/L	58	75,3 %
	normala do 3,0, simptomatski	7	9,1 %
	3,0 - 2,5 mmol/L	8	10,4 %
	< 2,5 mmol/L	4	5,2 %
Hipomagnezija	normala do 0,5 mmol/L	72	93,5 %
	0,5 - 0,4 mmol/L	5	6,5 %
	0,4 - 0,3 mmol/L	0	0,0 %
	< 0,3 mmol/L	0	0,0 %
Hiponatremija	normala do 130 mmol/L	76	98,7 %
	130 - 120 mmol/L	1	1,3 %
	< 120 mmol/L	0	0,0 %

Hipofosfatemija	normala do 0,8 mmol/L	37	48,1 %
	0,8 - 0,6 mmol/L	16	20,8 %
	0,6 - 0,3 mmol/L	24	31,2 %
	< 0,3 mmol/L	0	0,0 %
Hipokalcemija	normala do 2,0 mmol/L	59	76,6 %
	2,00 - 1,75 mmol/L	15	19,5 %
	1,75 - 1,5 mmol/L	2	2,6 %
	<1,5 mmol/L	1	1,3 %

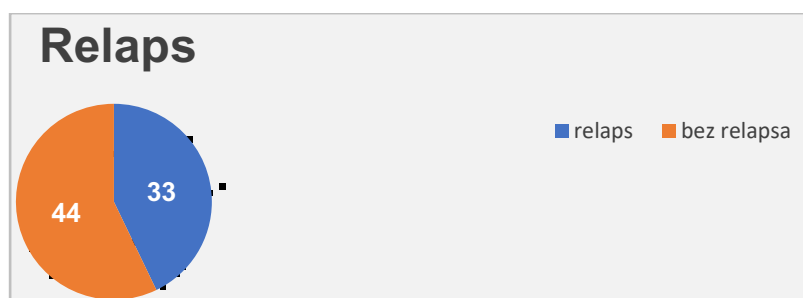
#### 4.1.4. Ishod autologne transplantacije ispitivane skupine

Ukupno je 27 (35,1 %) djece preminulo tijekom promatranog razdoblja od 3 godine nakon transplantacije (Slika 3). Jedan smrtni slučaj zabilježen je u ranom posttransplantacijskom razdoblju, 25. posttransplantacijski dan, kao posljedica sepse i krvarenja iz probavnog sustava.

Relaps je imalo 33 (42,9 %) ispitanika (Slika 4.). Medijan vremena praćenja do pojave relapsa bio je 20,0 mjeseci, a do smrtnog ishoda 27,0 mjeseci.



Slika 3. Prikaz ukupnog mortaliteta tijekom promatranog razdoblja



Slika 4. Prikaz udjela relapsa tijekom promatranog razdoblja

#### 4.2. Utjecaj stanja uhranjenosti kod postavljanja dijagnoze na učestalost neželjenih događaja i ishod autologne transplantacije ispitivane skupine

Odnos kategorije vrijednosti serumskih albumina i kategorije indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze (T1) prikazan je u Tablici 12. Hipoalbuminemija je bila značajno češća u skupini pothranjenih ispitanika ( $p=0,003$ ).

Tablica 12. Razlike u zastupljenosti kategorija razine albumina s obzirom na kategorije indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze (T1): Fisher-Freeman-Haltonov egzaktni test

		Kategorija ITM-a (T1)						p
		< 5. pct		5. - 94,9. pct		> 94,9. pct		
		N	%	N	%	N	%	
Albumini (T1)	> 30 g/L	2	33,3 %	29	93,5 %	4	100,0 %	0,003
	30 - 20 g/L	4	66,7 %	2	6,5 %	0	0,0 %	
	< 20 g/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	

Razlike u zastupljenosti vrućice tijekom transplantacije s obzirom na kategorije indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze (T1) prikazane su u Tablici 13. Nije bilo značajnih razlika između ispitivanih skupina.

**Tablica 13.** Razlike u zastupljenosti pojedinih neželjenih događaja (vrućica, izoliran uzročnik) s obzirom na kategorije indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze (T1): Fisher-Freeman-Haltonov egzakti test

		Kategorija ITM-a (T1)						p
		< 5. pct		5. - 94,9. pct		> 94,9. pct		
		N	%	N	%	N	%	
Vrućica	38 do 39oC	7	53,8 %	27	57,4 %	4	57,1 %	0,871
	39 do 40oC	5	38,5 %	18	38,3 %	3	42,9 %	
	> 40oC, manje od 24 h	1	7,7 %	1	2,1 %	0	0,0 %	
	> 40oC, više od 24 h	0	0,0 %	1	2,1 %	0	0,0 %	
Izoliran uzročnik (HK)	Ne	11	84,6 %	44	93,6 %	6	85,7 %	0,283
	Da	2	15,4 %	3	6,4 %	1	14,3 %	



Tablica 14. prikazuje razlike u zastupljenosti pojedinih gastrointestinalnih, jetrenih i bubrežnih neželjenih događaja tijekom transplantacije s obzirom na kategorije indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze (T1). Nije bilo značajnih razlika između ispitivanih skupina.

**Tablica 14.** Razlike u zastupljenosti pojedinih gastrointestinalnih, jetrenih i bubrežnih neželjenih događaja s obzirom na kategorije indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze (T1): Fisher-Freeman-Haltonov egzaktni test

		Kategorija ITM-a (T1)						p
		< 5. pct		5. - 94,9. pct		> 94,9. pct		
		N	%	N	%	N	%	
Gastrointestinalna toksičnost (povraćanje)	1 do 2 epizode u 24 h	9	69,2 %	26	55,3 %	4	57,1 %	0,158
	3 do 5 epizoda u 24 h	3	23,1 %	19	40,4 %	1	14,3 %	
	više od 6 epizoda u 24 h, TPN, NGS	1	7,7 %	2	4,3 %	2	28,6 %	
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Gastrointestinalna toksičnost (proljevi)	do 4 stolice u 24 h	3	23,1 %	13	27,7 %	1	14,3 %	0,865
	4 do 6 stolica u 24 h	3	23,1 %	16	34,0 %	3	42,9 %	
	više od 7 stolica	7	53,8 %	17	36,2 %	3	42,9 %	
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %	1	2,1 %	0	0,0 %	
Gastrointestinalna toksičnost (mukozitis)	asimptomatski ili blag	0	0,0%	0	0,0 %	0	0,0 %	1,000
	umjerena bol	4	30,8 %	13	27,7 %	2	28,6 %	
	jaka bol, ometa peroralni unos	9	69,2 %	34	72,3 %	5	71,4 %	
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0%	
Nefrotoksičnost (kreatinin)	kreatinin normala do 1.5 - 2xn	13	100,0 %	47	100,0%	7	100,0 %	1,000
	kreatinin 2 - 3xn	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	

Hepatotoksičnost (ALT)	do 3xn	10	76,9 %	33	70,2 %	7	100,0 %	0,766
	3 - 5xn	3	23,1 %	10	21,3 %	0	0,0 %	
	5 - 20xn	0	0,0 %	3	6,4 %	0	0,0 %	
	> 20xn	0	0,0 %	1	2,1 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (AST)	do 3xn	11	84,6 %	38	80,9 %	6	85,7 %	1,000
	3 - 5xn	2	15,4 %	6	12,8 %	1	14,3 %	
	5 - 20xn	0	0,0 %	3	6,4 %	0	0,0 %	
	> 20xn	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (GGT)	do 3xn	12	92,3 %	41	87,2 %	5	71,4 %	0,150
	3 - 5xn	0	0,0 %	3	6,4 %	2	28,6 %	
	5 - 20xn	0	0,0 %	3	6,4 %	0	0,0 %	
	> 20xn	1	7,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (bilirubin)	do 1.5xn	12	92,3 %	44	93,6 %	7	100,0 %	0,450
	1.5 - 3xn	0	0,0 %	3	6,4 %	0	0,0 %	
	3 - 10xn	1	7,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	> 10xn	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	

\* TPN - totalna parenteralna prehrana; NGS - nazogastrična sonda; n - normala

Tablica 15. prikazuje razlike u zastupljenosti pojedinih metaboličkih neželjenih događaja tijekom transplantacije i ishoda sobzirom na kategorije indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze (T1). Nije bilo značajnih razlika između ispitivanih skupina.

**Tablica 15.** Razlike u zastupljenosti pojedinih metaboličkih neželjenih događaja i ishoda sobzirom na kategorije indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze (T1): Fisher-Freeman-Haltonov egzaktni test

		Kategorija ITM-a (T1)						p
		< 5. pct		5 .- 94,9. pct		> 94,9. pct		
		N	%	N	%	N	%	
Hiperglikemija	normala do 8.9 mmol/L	12	92,3 %	45	95,7 %	7	100,0 %	0,662
	8.9 - 13.9 mmol/L	1	7,7 %	2	4,3 %	0	0,0 %	
	13.9 - 27.8 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	> 27.8 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipoglikemija	normala do 3.0 mmol/L	11	84,6 %	43	91,5 %	7	100,0 %	0,638
	3 - 2.2 mmol/L	2	15,4 %	4	8,5 %	0	0,0 %	
	2.2 - 1.7 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	< 1.7 mmol/L, konvulzije	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipokalemija	normala do 3,0 mmol/L	10	76,9 %	33	70,2 %	6	85,7 %	0,872
	normala do 3,0, simptomatski	2	15,4 %	4	8,5 %	1	14,3 %	
	3,0 - 2,5 mmol/L	1	7,7 %	7	14,9 %	0	0,0 %	
	< 2,5 mmol/L	0	0,0 %	3	6,4 %	0	0,0 %	
Hipomagnezemija	normala do 0,5 mmol/L	12	92,3 %	43	91,5 %	7	100,0 %	1,000
	0,5 - 0,4 mmol/L	1	7,7 %	4	8,5 %	0	0,0 %	
	0,4 - 0,3 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	< 0,3 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hiponatremija	normala do 130 mmol/L	13	100,0 %	47	100,0%	6	85,7%	0,104
	130 - 120 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0%	1	14,3%	
	< 120 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0%	0	0,0%	

Hipofosfatemija	normala do 0,8 mmol/L	5	38,5 %	21	44,7%	3	42,9%	0,974
	0,8 - 0,6 mmol/L	3	23,1 %	11	23,4%	1	14,3%	
	0,6 - 0,3 mmol/L	5	38,5 %	15	31,9 %	3	42,9 %	
	< 0,3 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipokalcemija	normala do 2,0 mmol/L	9	69,2 %	35	74,5 %	5	71,4 %	0,610
	2,00 - 1,75 mmol/L	4	30,8 %	10	21,3 %	1	14,3 %	
	1,75 - 1,5 mmol/L	0	0,0 %	1	2,1 %	1	14,3 %	
	<1,5 mmol/L	0	0,0 %	1	2,1 %	0	0,0 %	
Relaps	Bez relapsa	9	69,2 %	25	53,2 %	4	57,1 %	0,584
	Relaps	4	30,8 %	22	46,8 %	3	42,9 %	
Mortalitet	Živ	10	76,9 %	30	63,8 %	4	57,1 %	0,711
	Mrtav	3	23,1 %	17	36,2 %	3	42,9 %	

Tablica 16. i 17. pokazuju povezanost indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze na učestalost pojedinih neželjenih događaja u autolognoj transplantaciji. Značajnih razlika među ispitivanim skupinama nije bilo.

**Tablica 16.** Povezanost indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze i učestalosti neželjenih događaja (vrućica) u TKMS-u\*: Spearmanovi koeficijenti korelacije

		ITM (T1)
Vrućica	Korelacijski koeficijent	-0,107
	p	0,281
	N	67

\* TKMS: transplantacija krvotvornih matičnih stanica

**Tablica 17.** Povezanost indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze i učestalosti neželjenih događaja (gastrointestinalna toksičnost, hepatotoksičnost i nefrotoksičnost) u TKMS-u\*: Spearmanovi koeficijenti korelacije

		ITM (T1)
Gastrointestinalna toksičnost (povraćanje)	Korelacijski koeficijent	0,066
	p	0,502
	N	67
Gastrointestinalna toksičnost (proljevanje)	Korelacijski koeficijent	-0,094
	p	0,323
	N	67
Gastrointestinalna toksičnost (mukozitis)	Korelacijski koeficijent	-0,088
	p	0,385
	N	67
Nefrotoksičnost	Korelacijski koeficijent	
	p	
	N	67
Hepatotoksičnost (ALT)	Korelacijski koeficijent	-0,052
	p	0,597
	N	67
Hepatotoksičnost (AST)	Korelacijski koeficijent	-0,035
	p	0,726
	N	67
Hepatotoksičnost (GGT)	Korelacijski koeficijent	0,164
	p	0,101
	N	67
Hepatotoksičnost (bilirubin)	Korelacijski koeficijent	0,012
	p	0,905
	N	67

\* TKMS: transplantacija krvotvornih matičnih stanica

Tablica 18. pokazuje povezanost indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze i učestalosti pojedinih metaboličkih neželjenih događaja te ishoda autologne transplantacije. Značajnih razlika među ispitivanim skupinama nije bilo.

**Tablica 18.** Povezanost indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze i učestalosti neželjenih metaboličkih događaja te ishoda u TKMS-u\*: Spearmanovi koeficijenti korelacije

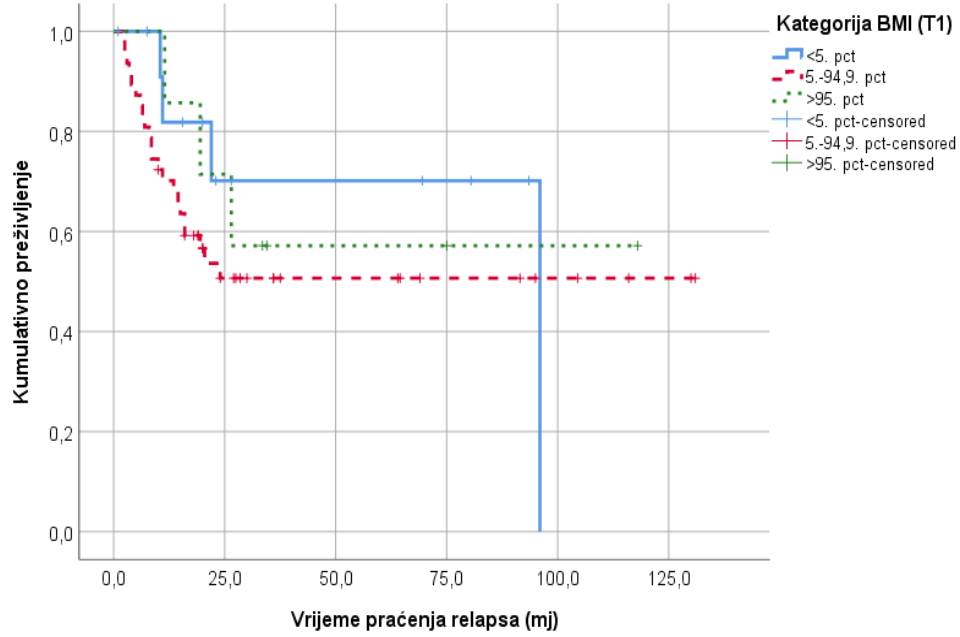
		ITM (T1)
Hiperglikemija	Korelacijski koeficijent	-0,095
	p	0,347
	N	67
Hipoglikemija	Korelacijski koeficijent	-0,109
	p	0,282
	N	67
Hipokalemija	Korelacijski koeficijent	0,044
	p	0,650
	N	67
Hipomagnezemija	Korelacijski koeficijent	-0,036
	p	0,720
	N	67
Hiponatremija	Korelacijski koeficijent	0,158
	p	0,121
	N	67
Hipofosfatemija	Korelacijski koeficijent	-0,043
	p	0,654
	N	67
Hipokalcemija	Korelacijski koeficijent	-0,066
	p	0,505
	N	67

Relaps	Korelacijski koeficijent	0,074
	p	0,467
	N	67
Mortalitet	Korelacijski koeficijent	0,080
	p	0,432
	N	67

\* TKMS: transplantacija krvotvornih matičnih stanica

Analizom utjecaja indeksa tjelesne mase u trenutku postavljanja dijagnoze (Spearmanovi koeficijenti korelacije) na broj primjene transfuzijskih pripravaka, vrijeme prihvatanja presatka i duljinu hospitalizacije nakon transplantacije, utvrđene razlike među skupinama nije bilo.

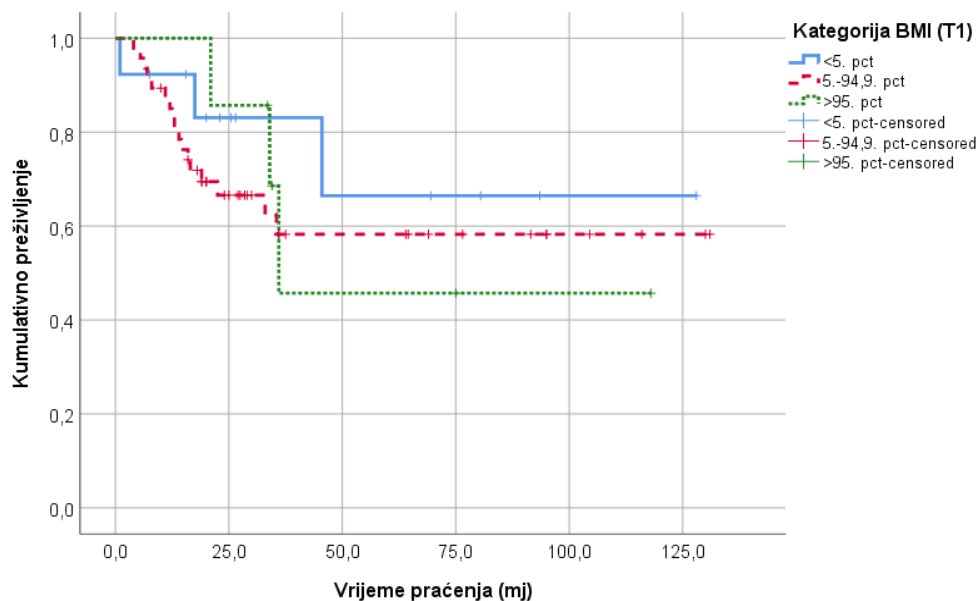
Slike 5. i 6. prikazuju Kaplan-Meierove analize preživljenja s obzirom na pojavnost relapsa i smrtnog ishoda tijekom promatranog razdoblja u odnosu na kategorije indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze. Nije bilo značajnih rezultata analize preživljenja obzirom na skupine indeksa tjelesne mase.



	<b>X<sup>2</sup> test</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
Log Rank (Mantel-Cox)	1,144	2	0,564

**Slika 5.** Kaplan-Meierova analiza preživljenja s obzirom na pojavnost relapsa tijekom promatranog razdoblja u odnosu na kategorije indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze: Log rank test





	<b>X<sup>2</sup> test</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
Log Rank (Mantel-Cox)	0,755	2	0,686

**Slika 6.** Kaplan-Meierova analiza preživljenja s obzirom na mortalitet tijekom promatranog razdoblja u odnosu na kategorije indeksa tjelesne mase kod postavljanja dijagnoze: Log rank test

Tablica 19. prikazuje razlike u zastupljenosti pojedinih neželjenih događaja i ishoda autologne transplantacije s obzirom na kategorije vrijednosti serumskih albumina kod postavljanja dijagnoze (T1). Nije bilo značajnih razlika između ispitivanih skupina.

**Tablica 19.** Razlike u zastupljenosti pojedinih neželjenih događaja i ishoda obzirom na kategorije vrijednosti serumskih albumina kod postavljanja dijagnoze (T1).

		<b>Albumini (T1)</b>				<b>p</b>
		<b>&gt; 30 g/L</b>		<b>30 - 20 g/L</b>		
		<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
Vrućica	38 do 39oC	19	48,7%	5	83,3 %	0,494
	39 do 40oC	17	43,6 %	1	16,7 %	
	> 40oC, manje od 24 h	2	5,1 %	0	0,0 %	
	> 40oC, više od 24 h	1	2,6 %	0	0,0 %	

Gastrointestinalna toksičnost (povraćanje)	1 do 2 epizode u 24 h	21	53,8 %	2	33,3 %	0,230
	3 do 5 epizoda u 24 h	17	43,6 %	3	50,0 %	
	više od 6 epizoda u 24 h, TPN, NGS	1	2,6 %	1	16,7 %	
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %	0	0,0 %	
Gastrointestinalna toksičnost (proljevi)	do 4 stolice u 24 h	12	30,8 %	1	16,7 %	0,869
	4 do 6 stolica u 24 h	10	25,6 %	2	33,3 %	
	više od 7 stolica	17	43,6 %	3	50,0 %	
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %	0	0,0 %	
Gastrointestinalna toksičnost (mukozitis)	asimptomatski ili blag	0	0,0 %	0	0,0 %	1,000
	umjerena bol	10	25,6 %	1	16,7 %	
	jaka bol, ometa peroralni unos	29	74,4 %	5	83,3 %	
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %	0	0,0 %	
Nefrotoksičnost (kreatinin)	kreatinin 1.5 - 2xn	38	97,4 %	6	100,0 %	1,000
	kreatinin 2 - 3xn	1	2,6 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (ALT)	do 3xn	28	71,8 %	3	50,0 %	0,431
	3 - 5xn	8	20,5 %	3	50,0 %	
	5 - 20xn	3	7,7 %	0	0,0 %	
	> 20xn	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (AST)	do 3xn	34	87,2 %	4	66,7 %	0,291
	3 - 5xn	4	10,3 %	2	33,3 %	
	5 - 20xn	1	2,6 %	0	0,0 %	
	> 20xn	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (GGT)	do 3xn	33	84,6 %	6	100,0 %	1,000
	3 - 5xn	4	10,3 %	0	0,0 %	
	5 - 20xn	1	2,6 %	0	0,0 %	
	> 20xn	1	2,6 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (bilirubin)	do 1.5xn	35	89,7 %	6	100,0 %	1,000
	1.5 - 3xn	3	7,7 %	0	0,0 %	
	3 - 10xn	1	2,6 %	0	0,0 %	
	> 10xn	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hiperglikemija	< 8.9 mmol/L	37	94,9 %	6	100,0 %	1,000
	8.9 - 13.9 mmol/L	2	5,1 %	0	0,0 %	
	13.9 - 27.8 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	
	> 27.8 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	

Hipoglikemija	normala do 3.0 mmol/L	36	92,3 %	4	66,7 %	0,125
	3 - 2.2 mmol/L	3	7,7 %	2	33,3 %	
	2.2 - 1.7 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	
	< 1.7 mmol/L, konvulzije	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipokalemija	normala do 3,0 mmol/L	27	69,2 %	4	66,7 %	0,875
	normala do 3,0, simptomatski	3	7,7 %	1	16,7 %	
	3,0 - 2,5 mmol/L	5	12,8 %	1	16,7 %	
	< 2,5 mmol/L	4	10,3 %	0	0,0 %	
Hipomagnezija	normala do 0,5 mmol/L	37	94,9 %	5	83,3 %	0,356
	0, 5- 0,4 mmol/L	2	5,1 %	1	16,7 %	
	0,4 - 0,3 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	
	< 0,3 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hiponatremija	normala do 130 mmol/L	38	97,4 %	6	100,0 %	1,000
	130 - 120 mmol/L	1	2,6 %	0	0,0 %	
	< 120 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipofosfatemija	normala do 0,8 mmol/L	16	41,0 %	1	16,7 %	0,355
	0, 8- 0,6 mmol/L	9	23,1 %	3	50,0 %	
	0,6 - 0,3 mmol/L	14	35,9 %	2	33,3 %	
	< 0,3 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipokalcemija	normala do 2,0 mmol/L	29	74,4 %	3	50,0 %	0,374
	2,00 - 1,75 mmol/L	8	20,5 %	3	50,0 %	
	1,7 - 1,5 mmol/L	1	2,6 %	0	0,0 %	
	< 1,5 mmol/L	1	2,6 %	0	0,0 %	
Relaps	Bez relapsa	24	61,5 %	4	66,7 %	1,000
	Relaps	15	38,5 %	2	33,3 %	
Mortalitet	Živ	25	64,1 %	5	83,3 %	0,647
	Mrtav	14	35,9 %	1	16,7 %	

\* TPN - totalna parenteralna prehrana; NGS - nazogastrična sonda; n - normala

#### 4.3. Utjecaj stanja uhranjenosti u trenutku transplantacije na učestalost neželjenih događaja i ishod autologne transplantacije ispitivane skupine

Odnos kategorije vrijednosti serumskih albumina i kategorije indeksa tjelesne mase u trenutku transplantacije (T2) prikazan je u Tablici 20. Nije bilo značajnih razlika između ispitivanih skupina.

**Tablica 20.** Razlike u zastupljenosti kategorija razine albumina s obzirom na kategorije indeksa tjelesne mase u trenutku transplantacije (T2): Fisher-Freeman-Haltonov egzakti test

		Kategorija ITM-a (T2)						p
		< 5. pct		5. - 94,9. pct		> 94,9. pct		
		N	%	N	%	N	%	
Albumini (T2)	> 30 g/L	10	83,3 %	56	96,6 %	4	100,0 %	0,202
	30 - 20 g/L	2	16,7 %	2	3,4 %	0	0,0 %	
	< 20 g/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	

Razlike u zastupljenosti vrućice s obzirom na kategorije indeksa tjelesne mase u trenutku transplantacije (T2) prikazane su u Tablici 21. Nije bilo značajnih razlika između ispitivanih skupina.

**Tablica 21.** Razlike u zastupljenosti pojedinih neželjenih događaja (vrućica, izoliran uzročnik) s obzirom na kategorije indeksa tjelesne mase u trenutku transplantacije (T2): Fisher-Freeman-Haltonov egzakti test

		Kategorija ITM-a (T2)						P
		< 5. pct		5. - 94,9. pct		> 94,9. pct		
		N	%	N	%	N	%	
Vrućica	38 do 39oC	6	50,0 %	34	55,7 %	4	100,0 %	0,544
	39 do 40oC	6	50,0 %	24	39,3 %	0	0,0 %	
	> 40oC, manje od 24 h	0	0,0 %	2	3,3 %	0	0,0 %	
	> 40oC, više od 24 h	0	0,0 %	1	1,6 %	0	0,0 %	
Izoliran uzročnik (HK)	Ne	10	83,3 %	55	90,2 %	4	100,0 %	0,751
	Da	2	16,7 %	6	9,8 %	0	0,0 %	

Tablica 22. prikazuje razlike u zastupljenosti pojedinih gastrointestinalnih, jetrenih i bubrežnih neželjenih događaja s obzirom na kategorije indeksa tjelesne mase u trenutku transplantacije (T2). Nije bilo značajnih razlika između ispitivanih skupina.

**Tablica 22.** Razlike u zastupljenosti pojedinih gastrointestinalnih, jetrenih i bubrežnih neželjenih događaja s obzirom na kategorije indeksa tjelesne mase u trenutku transplantacije (T2): Fisher-Freeman-Haltonov egzakti test

		Kategorija ITM-a (T2)						p
		< 5. pct		5. - 94,9. pct		> 94,9. pct		
		N	%	N	%	N	%	
Gastrointestinalna toksičnost (povraćanje)	1 do 2 epizode u 24 h	5	41,7 %	38	62,3 %	3	75,0 %	0,683
	3 do 5 epizoda u 24 h	6	50,0 %	19	31,1 %	1	25,0 %	
	više od 6 epizoda u 24 h, TPN, NGS	1	8,3 %	4	6,6 %	0	0,0 %	
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Gastrointestinalna toksičnost (proljevi)	do 4 stolice u 24 h	4	33,3 %	16	26,2 %	0	0,0 %	0,489
	4 do 6 stolica u 24 h	2	16,7 %	21	34,4 %	3	75,0 %	
	više od 7 stolica	6	50,0 %	23	37,7 %	1	25,0 %	
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %	1	1,6 %	0	0,0 %	
Gastrointestinalna toksičnost (mukozitis)	asimptomatski ili blag	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1,000
	umjerena bol	3	25,0 %	17	27,9 %	1	25,0 %	
	jaka bol, ometa peroralni unos	9	75,0 %	44	72,1 %	3	75,0 %	
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	

Nefrotoksičnost (kreatinin)	kreatinin normala do 1.5 - 2xn	12	100,0 %	60	98,4 %	4	100,0 %	1,000
	kreatinin 2 - 3xn	0	0,0 %	1	1,6 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (ALT)	do 3xn	8	66,7 %	48	78,7 %	4	100,0 %	0,618
	3 - 5xn	3	25,0 %	10	16,4 %	0	0,0 %	
	5 - 20xn	1	8,3 %	2	3,3 %	0	0,0 %	
	> 20xn	0	0,0 %	1	1,6 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (AST)	do 3xn	9	75,0 %	51	83,6 %	4	100,0 %	0,600
	3 - 5xn	3	25,0 %	7	11,5 %	0	0,0 %	
	5 - 20xn	0	0,0 %	3	4,9 %	0	0,0 %	
	> 20xn	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (GGT)	do 3xn	10	83,3 %	55	90,2 %	3	75,0 %	0,177
	3 - 5xn	1	8,3 %	3	4,9 %	1	25,0 %	
	5 - 20xn	0	0,0 %	3	4,9 %	0	0,0 %	
	> 20xn	1	8,3 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (bilirubin)	do 1.5xn	11	91,7 %	58	95,1 %	4	100,0 %	0,375
	1.5 - 3xn	0	0,0 %	3	4,9 %	0	0,0 %	
	3 - 10xn	1	8,3 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	> 10xn	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	

\* TPN - totalna parenteralna prehrana; NGS - nazogastrična sonda; n - normala

Tablica 23. prikazuje razlike u zastupljenosti pojedinih metaboličkih neželjenih događaja i ishoda s obzirom na kategorije indeksa tjelesne mase u trenutku transplantacije (T2). Značajne razlike zabilježene su u učestalostima hipokalemije ( $p=0,041$ ) i hipomagneziemije ( $p=0,044$ ). Oba klinička entiteta bila su učestalija u skupini pothranjenih bolesnika.

**Tablica 23.** Razlike u zastupljenosti pojedinih metaboličkih neželjenih događaja i ishoda s obzirom na kategorije indeksa tjelesne mase u trenutku transplantacije (T2): Fisher-Freeman-Haltonov egzaktni test

		Kategorija ITM-a (T2)						p
		< 5. pct		5. - 94,9. pct		> 94,9. pct		
		N	%	N	%	N	%	
Hiperglikemija	normala do 8.9 mmol/L	11	91,7 %	59	96,7 %	4	100,0 %	0,508
	8.9 - 13.9 mmol/L	1	8,3 %	2	3,3 %	0	0,0 %	
	13.9 - 27.8 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	> 27.8 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipoglikemija	normala do 3.0 mmol/L	12	100,0 %	55	90,2 %	4	100,0 %	0,699
	3 - 2.2 mmol/L	0	0,0 %	6	9,8 %	0	0,0 %	
	2.2 - 1.7 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	< 1.7 mmol/L, konvulzije	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipokalemija	normala do 3,0 mmol/L	6	50,0 %	49	80,3%	3	75,0 %	0,041
	normala do 3,0, simptomatski	1	8,3 %	5	8,2 %	1	25,0 %	
	3,0 - 2,5 mmol/L	2	16,7 %	6	9,8 %	0	0,0 %	
	< 2,5 mmol/L	3	25,0 %	1	1,6 %	0	0,0 %	
Hipomagnezemija	normala do 0,5 mmol/L	9	75,0 %	59	96,7 %	4	100,0 %	0,044
	0,5 - 0,4 mmol/L	3	25,0 %	2	3,3 %	0	0,0 %	
	0,4 - 0,3 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	< 0,3 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hiponatremija	normala do 130 mmol/L	12	100,0 %	61	100,0 %	3	75,0 %	0,052
	130 - 120 mmol/L	0	0,0%	0	0,0 %	1	25,0 %	
	< 120 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipofosfatemija	normala do 0,8 mmol/L	3	25,0 %	32	52,5 %	2	50,0 %	0,231
	0,8 - 0,6 mmol/L	2	16,7 %	13	21,3 %	1	25,0 %	
	0,6 - 0,3 mmol/L	7	58,3 %	16	26,2 %	1	25,0 %	
	< 0,3 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	

Hipokalcemija	normala do 2,0 mmol/L	6	50,0 %	49	80,3 %	4	100,0 %	0,142
	2,00 - 1,75 mmol/L	6	50,0 %	9	14,8 %	0	0,0 %	
	1,75 - 1,5 mmol/L	0	0,0 %	2	3,3 %	0	0,0 %	
	<1,5 mmol/L	0	0,0 %	1	1,6 %	0	0,0 %	
Relaps	Bez relapsa	10	83,3 %	33	54,1%	1	25,0 %	0,078
	Relaps	2	16,7 %	28	45,9 %	3	75,0 %	
Mortalitet	Živ	9	75,0 %	40	65,6 %	1	25,0 %	0,194
	Mrtav	3	25,0 %	21	34,4 %	3	75,0 %	

Tablica 24. i 25. pokazuju povezanost indeksa tjelesne mase u trenutku transplantacije i učestalost pojedinih neželjenih događaja u autolognoj transplantaciji. Veći indeks tjelesne mase u trenutku transplantacije značajno je povezan s manjim stupnjem mukozitisa ( $p=0,016$ , Spearmanovi koeficijenti korelacije).

**Tablica 24.** Povezanost indeksa tjelesne mase u trenutku transplantacije i učestalosti neželjenih događaja (vrućica) u TKMS-u\*: Spearmanovi koeficijenti korelacije

		ITM (T2)
Vrućica	Korelacijski koeficijent	-0,166
	p	0,073
	N	77

\*TKMS: transplantacija krvotvornih matičnih stanica

**Tablica 25.** Povezanost indeksa tjelesne mase u trenutku transplantacije i učestalost neželjenih događaja (gastrointestinalna toksičnost, hepatotoksičnost i nefrotoksičnost) u TKMS-u\*: Spearmanovi koeficijenti korelacije

		ITM (T2)
Gastrointestinalna toksičnost (povraćanje)	Korelacijski koeficijent	-0,052
	p	0,575
	N	77
Gastrointestinalna toksičnost (proljevo)	Korelacijski koeficijent	-0,143
	p	0,108
	N	77
Gastrointestinalna toksičnost (mukozitis)	Korelacijski koeficijent	-0,227
	p	0,016
	N	77



Nefrotoksičnost	Korelacijski koeficijent	-0,119
	p	0,208
	N	77
Hepatotoksičnost (ALT)	Korelacijski koeficijent	-0,056
	p	0,546
	N	77
Hepatotoksičnost (AST)	Korelacijski koeficijent	-0,028
	p	0,760
	N	77
Hepatotoksičnost (GGT)	Korelacijski koeficijent	0,144
	p	0,121
	N	77
Hepatotoksičnost (bilirubin)	Korelacijski koeficijent	0,037
	p	0,696
	N	77

\*TKMS: transplantacija krvotvornih matičnih stanica

Tablica 26. pokazuje povezanost indeksa tjelesne mase u trenutku transplantacije i učestalosti pojedinih metaboličkih neželjenih događaja i ishod autologne transplantacije.

Veći indeks tjelesne mase u trenutku transplantacije značajno je povezan s manje izraženom hipofosfatemijom ( $p=0,038$ , Spearmanovi koeficijenti korelacije).

**Tablica 26.** Povezanost indeksa tjelesne mase u trenutku transplantacije i učestalosti neželjenih metaboličkih događaja i ishod u TKMS-u\*: Spearmanovi koeficijenti korelacije

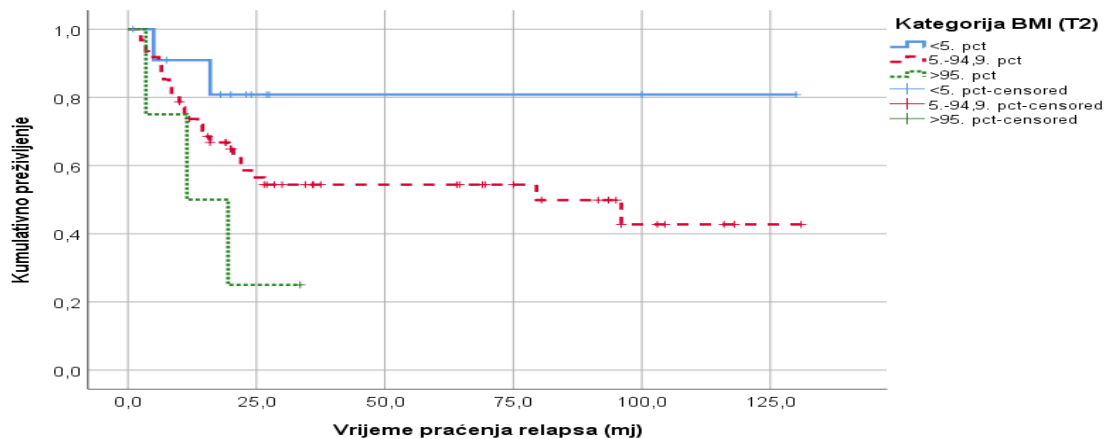
		ITM (T2)
Hiperglikemija	Korelacijski koeficijent	-0,047
	p	0,617
	N	77
Hipoglikemija	Korelacijski koeficijent	-0,013
	p	0,887
	N	77
Hipokalemija	Korelacijski koeficijent	-0,064
	p	0,484
	N	77
Hipomagnezemija	Korelacijski koeficijent	-0,072
	p	0,444
	N	77

Hiponatremija	Korelacijski koeficijent	0,153
	p	0,105
	N	77
Hipofosfatemija	Korelacijski koeficijent	-0,186
	p	0,038
	N	77
Hipokalcemija	Korelacijski koeficijent	-0,177
	P	0,056
	N	77
Relaps	Korelacijski koeficijent	0,047
	P	0,621
	N	77
Mortalitet	Korelacijski koeficijent	-0,019
	P	0,839
	N	77

\*TKMS: transplantacija krvotvornih matičnih stanica

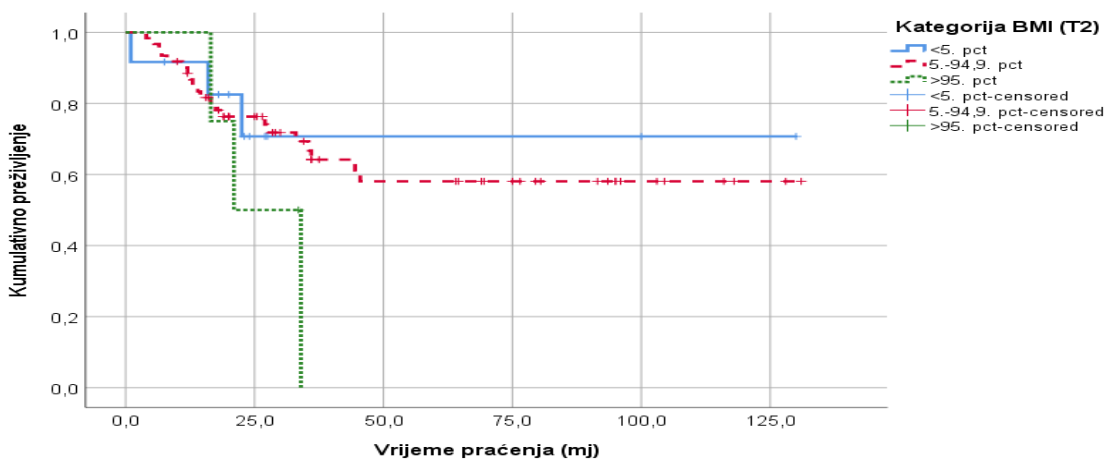
Analizom utjecaja indeksa tjelesne mase u trenutku transplantacije (Spearmanovi koeficijenti korelacije) na broj primjene transfuzijskih pripravaka, vrijeme prihvatanja presatka I duljinu hospitalizacije nakon transplantacije, zaključuje se da razlike među skupinama nije bilo.

Slike 7. i 8. prikazuju Kaplan-Meierove analize preživljenja s obzirom na pojavnost relapsa i smrtnog ishoda tijekom promatranog razdoblja u odnosu na kategorije indeksa tjelesne mase kod transplantacije. Nije bilo značajnih razlika rezultata analize preživljenja s obzirom na skupine indeksa tjelesne mase, iako bi najzorniji prikaz bio na Slici 7. koja bi, da je utvrđena statistički značajna razlika, upućivala da najbolje preživljenje imaju pothranjeni pacijenti ( $p=0,132$ ).



	X <sup>2</sup> test	df	p
Log Rank (Mantel-Cox)	4,054	2	0,132

**Slika 7.** Kaplan-Meierova analiza preživljenja s obzirom na pojavnost relapsa tijekom promatranog razdoblja u odnosu na kategorije indeksa tjelesne mase u trenutku transplantacije: Log rank test



	X <sup>2</sup> test	df	p
Log Rank (Mantel-Cox)	2,383	2	0,304

**Slika 8.** Kaplan-Meierova analiza preživljenja s obzirom na mortalitet tijekom promatranog razdoblja u odnosu na kategorije indeksa tjelesne mase u trenutku transplantacije: Log rank test

Tablica 27. prikazuje razlike u zastupljenosti pojedinih neželjenih događaja i ishoda s obzirom na kategorije vrijednosti serumskih albumina u trenutku transplantacije (T2). Nije bilo značajnih razlika između ispitivanih skupina.

**Tablica 27.** Razlike u zastupljenosti pojedinih neželjenih događaja i ishoda s obzirom na kategorije vrijednosti serumskih albumina u trenutku transplantacije (T2).

		Albumini (T2)				p
		> 30 g/L		30 - 20 g/L		
		N	%	N	%	
Vrućica	38 do 39oC	41	58,6 %	1	25,0%	0,407
	39 do 40oC	26	37,1 %	3	75,0 %	
	> 40oC, manje od 24 h	2	2,9 %	0	0,0 %	
	> 40oC, više od 24 h	1	1,4 %	0	0,0 %	
Gastrointestinalna toksičnost (povraćanje)	1 do 2 epizoda u 24 h	43	61,4 %	1	25,0 %	0,316
	3 do 5 epizoda u 24 h	23	32,9 %	3	75,0 %	
	više od 6 epizoda u 2 4h, TPN, NGS	4	5,7 %	0	0,0 %	
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %	0	0,0 %	
Gastrointestinalna toksičnost (proljev)	do 4 stolice u 24 h	18	25,7 %	0	0,0 %	0,131
	4 do 6 stolica u 24 h	25	35,7 %	0	0,0 %	
	više od 7 stolica	26	37,1 %	4	100,0 %	
	po život opasne komplikacije	1	1,4 %	0	0,0%	
Gastrointestinalna toksičnost (mukozitis)	asimptomatski ili blag	0	0,0 %	0	0,0 %	0,572
	umjerena bol	21	30,0 %	0	0,0 %	
	jaka bol, ometa peroralni unos	49	70,0 %	4	100,0 %	
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %	0	0,0 %	
Nefrotoksičnost (kreatinin)	kreatinin 1.5 - 2xn	69	98,6 %	4	100,0 %	1,000
	kreatinin 2 - 3xn	1	1,4 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (ALT)	do 3xn	55	78,6 %	3	75,0 %	0,631
	3 - 5xn	11	15,7 %	1	25,0 %	
	5 - 20xn	3	4,3 %	0	0,0 %	
	> 20xn	1	1,4 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (AST)	do 3xn	58	82,9 %	3	75,0 %	0,546
	3 - 5xn	9	12,9 %	1	25,0 %	
	5 - 20xn	3	4,3 %	0	0,0 %	
	> 20xn	0	0,0 %	0	0,0 %	

Hepatotoksičnost (GGT)	do 3xn	62	88,6 %	3	75,0 %	0,108
	3 - 5xn	5	7,1 %	0	0,0 %	
	5 - 20xn	3	4,3 %	0	0,0 %	
	> 20xn	0	0,0 %	1	25,0 %	
Hepatotoksičnost (bilirubin)	do 1.5xn	68	97,1 %	3	75,0 %	0,056
	1.5 - 3xn	2	2,9 %	0	0,0 %	
	3 - 10xn	0	0,0 %	1	25,0 %	
	> 10xn	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hiperglikemija	< 8.9 mmol/L	68	97,1 %	3	75,0 %	0,156
	8.9 -1 3.9 mmol/L	2	2,9 %	1	25,0 %	
	13.9 -2 7.8 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	
	>27.8 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipoglikemija	normala do 3.0 mmol/L	65	92,9 %	3	75,0 %	0,292
	3 - 2.2 mmol/L	5	7,1 %	1	25,0 %	
	2.2 - 1.7 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	
	< 1.7 mmol/L, konvulzije	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipokalemija	normala do 3,0 mmol/L	54	77,1 %	2	50,0 %	0,172
	normala do 3,0, simptomatski	7	10,0 %	0	0,0 %	
	3,0 - 2,5 mmol/L	6	8,6 %	2	50,0 %	
	< 2,5 mmol/L	3	4,3 %	0	0,0 %	
Hipomagnezemija	normala do 0,5 mmol/L	66	94,3 %	3	75,0 %	0,249
	0,5 - 0,4 mmol/L	4	5,7 %	1	25,0 %	
	0,4 - 0,3 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	
	< 0,3 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hiponatremija	normala do 130 mmol/L	69	98,6 %	4	100,0 %	1,000
	130 - 120 mmol/L	1	1,4 %	0	0,0 %	
	< 120 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipofosfatemija	normala do 0,8 mmol/L	34	48,6 %	0	0,0 %	0,096
	0,8 - 0,6 mmol/L	14	20,0 %	2	50,0 %	
	0,6 - 0,3 mmol/L	22	31,4%	2	50,0 %	
	< 0,3 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipokalcemija	normala do 2,0 mmol/L	55	78,6 %	1	25,0 %	0,066
	2,00 - 1,75 mmol/L	12	17,1 %	3	75,0 %	
	1,75 - 1,5 mmol/L	2	2,9 %	0	0,0 %	
	< 1,5 mmol/L	1	1,4 %	0	0,0%	

Relaps	Bez relapsa	40	57,1 %	3	75,0 %	0,635
	Relaps	30	42,9 %	1	25,0 %	
Mortalitet	Živ	48	68,6 %	2	50,0 %	0,591
	Mrtav	22	31,4 %	2	50,0 %	

\* TPN - totalna parenteralna prehrana; NGS - nazogastrična sonda; n - normala

#### 4.4. Utjecaj promjene tjelesne mase od postavljanja dijagnoze do trenutka transplantacije i od trenutka transplantacije do otpusta nakon transplantacije na učestalost neželjenih događaja i ishod autologne transplantacije ispitivane skupine

Povezanost promjena tjelesne mase u razdoblju od postavljanja dijagnoze do trenutka transplantacije, kao i od trenutka transplantacije do otpusta, na učestalost pojedinih neželjenih događaja (vrućica, gastrointestinalna toksičnost, nefrotoksičnost i hepatotoksičnost) u autolognoj transplantaciji prikazana je u Tablicama 28. i 29. Veća promjena tjelesne mase TM2/TM1 značajno korelira s višim stupnjevima vrućice ( $p=0,007$ , Spearmanovi koeficijenti korelacije).

**Tablica 28.** Povezanost promjena tjelesne mase u razdoblju od postavljanja dijagnoze do trenutka transplantacije, kao i od trenutka transplantacije do otpusta, i učestalosti neželjenih događaja (vrućica) u TKMS-u\*: Spearmanovi koeficijenti korelacije

		TM2/TM1	TM3/TM2
Vrućica	Korelacijski koeficijent	0,267	-0,039
	p	0,007	0,677
	N	68	77

**Tablica 29.** Povezanost promjena tjelesne mase u razdoblju od postavljanja dijagnoze do trenutka transplantacije, kao i od trenutka transplantacije do otpusta, i učestalosti neželjenih događaja (gastrointestinalna toksičnost, nefrotoksičnost i hepatotoksičnost) u TKMS\*: Spearmanovi koeficijenti korelacije

		TM2/TM1	TM3/TM2
Gastrointestinalna toksičnost (povraćanje)	Korelacijski koeficijent	-0,181	-0,076
	p	0,065	0,409
	N	68	77
Gastrointestinalna toksičnost (proljevo)	Korelacijski koeficijent	0,128	-0,072
	p	0,175	0,415
	N	68	77
Gastrointestinalna toksičnost (mukozitis)	Korelacijski koeficijent	-0,065	0,108
	p	0,516	0,253
	N	68	77
Nefrotoksičnost	Korelacijski koeficijent		-0,157
	p		0,096
	N	68	77
Hepatotoksičnost (ALT)	Korelacijski koeficijent	0,181	-0,084
	p	0,066	0,363
	N	68	77
Hepatotoksičnost (AST)	Korelacijski koeficijent	0,159	-0,110
	p	0,108	0,238
	N	68	77
Hepatotoksičnost (GGT)	Korelacijski koeficijent	-0,005	-0,052
	p	0,957	0,574
	N	68	77
Hepatotoksičnost (bilirubin)	Korelacijski koeficijent	0,134	-0,042
	p	0,180	0,655
	N	68	77

\*TKMS: transplantacija krvotvornih matičnih stanica

Povezanost promjena tjelesne mase u razdoblju od postavljanja dijagnoze do trenutka transplantacije, kao i od trenutka transplantacije do otpusta, i učestalosti metaboličkih neželjenih događaja i ishod autologne transplantacije prikazana je u Tablici 30. Nije bilo značajnih korelacija.

**Tablica 30.** Povezanost promjena tjelesne mase u razdoblju od postavljanja dijagnoze do trenutka transplantacije, kao i od trenutka transplantacije do otpusta, i učestalosti neželjenih događaja i ishod u TKMS-u\*: Spearmanovi koeficijenti korelacije

		TM2/TM1	TM3/TM2
Hiperglikemija	Korelacijski koeficijent	0,155	-0,074
	p	0,124	0,430
	N	68	77
Hipoglikemija	Korelacijski koeficijent	0,080	0,152
	p	0,424	0,106
	N	68	77
Hipokalemija	Korelacijski koeficijent	-0,142	-0,004
	p	0,141	0,963
	N	68	77
Hipomagnezemija	Korelacijski koeficijent	-0,041	-0,119
	p	0,681	0,207
	N	68	77
Hiponatremija	Korelacijski koeficijent	-0,059	-0,017
	p	0,558	0,857
	N	68	77
Hipofosfatemija	Korelacijski koeficijent	-0,078	-0,165
	p	0,414	0,065
	N	68	77
Hipokalcemija	Korelacijski koeficijent	-0,016	-0,109
	p	0,874	0,238
	N	68	77
Relaps	Korelacijski koeficijent	-0,080	0,036
	p	0,424	0,703
	N	68	77



Mortalitet	Korelacijski koeficijent	-0,118	0,099
	p	0,241	0,295
	N	68	77

\*TKMS: transplantacija krvotvornih matičnih stanica

Analizom povezanosti promjena tjelesne mase u razdoblju od postavljanja dijagnoze do trenutka transplantacije, kao i od trenutka transplantacije do otpusta (Spearmanovi koeficijenti korelacije) nisu nađene korelacije s brojem transfuzijskih pripravaka, vremenom prihvatanja presatka i duljinom hospitalizacije nakon transplantacije.

Tablica 31. pokazuje razlike u zastupljenosti pojedinih neželjenih događaja i ishoda s obzirom na kategorije gubitka tjelesne mase u razdoblju od postavljanja dijagnoze do transplantacije (T2-T1). Veći gubitak tjelesne mase ( $> 5\%$ ) značajno korelira s višim stupnjem vrućice ( $p=0,019$ ).

**Tablica 31.** Razlike u zastupljenosti pojedinih neželjenih događaja i ishoda s obzirom na kategorije gubitka tjelesne mase u razdoblju od postavljanja dijagnoze do transplantacije (T2-T1).

		Kategorija gubitka TM (NCI) T2-T1								p
		< 5%		5 - 10%		10 - 20%		> 20%, NGS, TPN		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Vrućica	38 do 39oC	6	85,7 %	1	33,3 %	7	100,0 %	0	0,0 %	0,019
	39 do 40oC	1	14,3 %	2	66,7 %	0	0,0 %	1	100,0 %	
	> 40oC, manje od 24 h	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	> 40oC, više od 24 h	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Gastrointestinalna toksičnost (povraćanje)	1 do 2 epizode u 24 h	3	42,9 %	1	33,3 %	4	57,1 %	0	0,0 %	0,353
	3 do 5 epizoda u 24 h	4	57,1%	2	66,7 %	3	42,9 %	0	0,0 %	
	više od 6 epizoda u 24 h, TPN, NGS	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1	100,0 %	
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	

Gastrointestinalna toksičnost (proljev)	do 4 stolice u24 h	2	28,6 %	1	33,3 %	3	42,9 %	0	0,0 %	0,707
	4 do 6 stolica u 24 h	3	42,9 %	0	0,0 %	3	42,9 %	0	0,0 %	
	više od 7 stolica	2	28,6 %	2	66,7 %	1	14,3 %	1	100,0 %	
	po život opasne komplikacije	0	0,0%	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Gastrointestinalna toksičnost (mukozitis)	asimptomatski ili blag	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0%	1,000
	umjerena bol	2	28,6 %	1	33,3 %	2	28,6 %	0	0,0 %	
	jaka bol, ometa peroralni unos	5	71,4 %	2	66,7 %	5	71,4 %	1	100,0 %	
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Nefrotoksičnost (kreatinin)	kreatinin 1.5 - 2xn	7	100,0 %	3	100,0 %	7	100,0 %	1	100,0 %	na
	kreatinin 2 - 3xn	0	0,0%	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (ALT)	do 3xn	6	85,7%	3	100,0 %	6	85,7 %	1	100,0 %	1,000
	3 - 5xn	0	0,0 %	0	0,0 %	1	14,3 %	0	0,0 %	
	5 - 20xn	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	> 20xn	1	14,3 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (AST)	do 3xn	6	85,7 %	3	100,0 %	6	85,7 %	1	100,0 %	1,000
	3 - 5xn	0	0,0 %	0	0,0 %	1	14,3 %	0	0,0 %	
	5 - 20xn	1	14,3 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	> 20xn	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (GGT)	do 3xn	6	85,7 %	2	66,7 %	6	85,7 %	1	100,0 %	0,760
	3 - 5xn	0	0,0 %	1	33,3 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	5 - 20xn	1	14,3 %	0	0,0 %	1	14,3 %	0	0,0%	
	> 20xn	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (bilirubin)	do 1.5xn	7	100,0 %	3	100,0 %	7	100,0 %	1	100,0%	na
	1.5 - 3xn	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	3- 10xn	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	> 10xn	0	0,0 %	0	0,0%	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hiperglikemija	< 8.9 mmol/L	7	100,0 %	3	100,0 %	7	100,0 %	1	100,0 %	na
	8.9 - 13.9 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	13.9 - 27.8 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	>27.8 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	

Hipoglikemija	normala do 3.0	6	85,7 %	2	66,7 %	7	100,0 %	1	100,0 %	0,680
	3 - 2.2 mmol/L	1	14,3 %	1	33,3 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	2.2 - 1.7 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	< 1.7 mmol/L,	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipokalemija	normala do 3,0 mmol/L	4	57,1 %	2	66,7 %	4	57,1 %	1	100,0 %	0,770
	normala do 3,0, simptomatski	2	28,6 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	3,0 - 2,5 mmol/L	0	0,0 %	1	33,3 %	2	28,6 %	0	0,0 %	
	<2,5 mmol/L	1	14,3 %	0	0,0 %	1	14,3 %	0	0,0 %	
Hipomagnezija	normala do 0,5 mmol/L	6	85,7 %	3	100,0 %	6	85,7 %	1	100,0 %	1,000
	0,5 - 0,4 mmol/L	1	14,3 %	0	0,0 %	1	14,3 %	0	0,0 %	
	0,4 - 0,3 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	< 0,3 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hiponatremija	normala do 130 mmol/L	7	100,0 %	3	100,0 %	7	100,0 %	1	100,0 %	na
	130 - 120 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	< 120 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipofosfatemija	normala do 0,8 mmol/L	2	28,6 %	2	66,7 %	3	42,9 %	0	0,0 %	0,933
	0,8 - 0,6 mmol/L	2	28,6 %	0	0,0 %	2	28,6 %	0	0,0 %	
	0,6 - 0,3 mmol/L	3	42,9 %	1	33,3 %	2	28,6 %	1	100,0 %	
	<0,3 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipokalcemija	normala do 2,0 mmol/L	5	71,4 %	3	100,0 %	5	71,4 %	0	0,0 %	0,502
	2,00 - 1,75 mmol/L	2	28,6 %	0	0,0 %	2	28,6 %	1	100,0 %	
	1,75 - 1,5 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	< 1,5 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Relaps	Bez relapsa	4	57,1 %	2	66,7 %	4	57,1 %	0	0,0 %	1,000
	Relaps	3	42,9 %	1	33,3 %	3	42,9 %	1	100,0 %	
Mortalitet	Živ	5	71,4 %	2	66,7 %	4	57,1 %	0	0,0 %	0,885
	Mrtav	2	28,6 %	1	33,3 %	3	42,9 %	1	100,0 %	

\* TPN - totalna parenteralna prehrana; NGS - nazogastrična sonda; n - normala

Tablica 32. pokazuje razlike u zastupljenosti pojedinih neželjenih događaja i ishoda obzirom na kategorije gubitka tjelesne mase u razdoblju od trenutka transplantacije do otpusta (T3-T2). Gubitak tjelesne mase >5 % značajno korelira s višim stupnjem vrućice (p=0,014), proljeva (p=0,009) i hipokalcemije (p=0,011).

**Tablica 32.** Razlike u zastupljenosti pojedinih neželjenih događaja i ishoda s obzirom na kategorije gubitka tjelesne mase u razdoblju od trenutka transplantacije do otpusta (T3-T2).

		Kategorija gubitka TM (NCI) T3-T2						p
		< 5%		5 - 10%		10 - 20%		
		N	%	N	%	N	%	
Vrućica	38 do 39oC	31	64,6 %	7	31,8 %	6	85,7 %	0,014
	39 do 40oC	17	35,4 %	12	54,5 %	1	14,3 %	
	> 40oC, manje od 2 4h	0	0,0 %	2	9,1 %	0	0,0 %	
	> 40oC, više od 24 h	0	0,0 %	1	4,5 %	0	0,0 %	
Gastrointestinalna toksičnost (povraćanje)	1 do 2 epizode u 24 h	31	64,6 %	9	40,9 %	6	85,7 %	0,166
	3 do 5 epizoda u 24 h	15	31,3 %	10	45,5 %	1	14,3 %	
	više od 6 epizoda u 24 h, TPN, NGS	2	4,2 %	3	13,6 %	0	0,0 %	
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Gastrointestinalna toksičnost (proljeva)	do 4 stolice u 24 h	13	27,1 %	4	18,2 %	3	42,9 %	0,009
	4 do 6 stolica u 24 h	22	45,8 %	3	13,6 %	1	14,3 %	
	više od 7 stolica	12	25,0 %	15	68,2 %	3	42,9 %	
	po život opasne komplikacije	1	2,1 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Gastrointestinalna toksičnost (mukozitis)	asimptomatski ili blag	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0,381
	umjerena bol	14	29,2 %	4	18,2 %	3	42,9 %	
	jaka bol, ometa peroralni unos	34	70,8 %	18	81,8 %	4	57,1 %	
	po život opasne komplikacije	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Nefrotoksičnost (kreatinin)	kreatinin 1.5 - 2xn	48	100,0 %	22	100,0 %	6	85,7 %	0,091
	kreatinin 2 - 3xn	0	0,0 %	0	0,0 %	1	14,3 %	
Hepatotoksičnost (ALT)	do 3xn	40	83,3 %	15	68,2 %	5	71,4 %	0,128
	3 - 5xn	7	14,6 %	4	18,2 %	2	28,6 %	
	5 - 20xn	0	0,0 %	3	13,6 %	0	0,0 %	
	> 20xn	1	2,1 %	0	0,0 %	0	0,0 %	

Hepatotoksičnost (AST)	do 3xn	41	85,4 %	18	81,8 %	5	71,4 %	0,655
	3 - 5xn	5	10,4 %	3	13,6 %	2	28,6 %	
	5 - 20xn	2	4,2 %	1	4,5 %	0	0,0 %	
	> 20xn	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (GGT)	do 3xn	42	87,5%	20	90,9 %	6	85,7 %	0,403
	3 - 5xn	4	8,3 %	0	0,0 %	1	14,3 %	
	5 - 20xn	2	4,2 %	1	4,5 %	0	0,0 %	
	> 20xn	0	0,0 %	1	4,5 %	0	0,0 %	
Hepatotoksičnost (bilirubin)	do 1.5xn	46	95,8 %	21	95,5 %	6	85,7 %	0,210
	1.5-3xn	2	4,2 %	0	0,0 %	1	14,3 %	
	3-10xn	0	0,0 %	1	4,5 %	0	0,0 %	
	>10xn	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hiperglikemija	< 8.9 mmol/L	47	97,9 %	20	90,9 %	7	100,0 %	0,424
	8.9 - 13.9 mmol/L	1	2,1 %	2	9,1 %	0	0,0 %	
	13.9 - 27.8 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	> 27.8 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipoglikemija	normala do 3.0 mmol/L	45	93,8 %	19	86,4 %	7	100,0 %	0,407
	3 - 2.2 mmol/L	3	6,3 %	3	13,6 %	0	0,0 %	
	2.2 - 1.7 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	< 1.7 mmol/L, konvulzije	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipokalemija	normala do 3,0 mmol/L	38	79,2 %	16	72,7 %	4	57,1 %	0,507
	normala do 3,0, simptomatski	3	6,3 %	3	13,6 %	1	14,3 %	
	3,0 - 2,5 mmol/L	4	8,3 %	2	9,1 %	2	28,6%	
	< 2,5 mmol/L	3	6,3 %	1	4,5 %	0	0,0 %	
Hipomagnezemija	normala do 0,5 mmol/L	44	91,7 %	21	95,5 %	7	100,0 %	1,000
	0,5 - 0,4 mmol/L	4	8,3 %	1	4,5 %	0	0,0 %	
	0,4 - 0,3 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	< 0,3 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hiponatremija	normala do 130 mmol/L	47	97,9 %	22	100,0 %	7	100,0 %	1,000
	130 - 120 mmol/L	1	2,1 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
	< 120 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
Hipofosfatemija	normala do 0,8 mmol/L	29	60,4 %	7	31,8 %	1	14,3%	0,055
	0,8 - 0,6 mmol/L	8	16,7 %	5	22,7%	3	42,9%	
	0,6 - 0,3 mmol/L	11	22,9 %	10	45,5 %	3	42,9 %	
	<0 ,3 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0%	

Hipokalcemija	normala do 2,0 mmol/L	41	85,4 %	15	68,2 %	3	42,9 %	0,011
	2,00 - 1,75 mmol/L	7	14,6 %	6	27,3 %	2	28,6 %	
	1,75 - 1,5 mmol/L	0	0,0 %	1	4,5 %	1	14,3 %	
	< 1,5 mmol/L	0	0,0 %	0	0,0 %	1	14,3 %	
Relaps	Bez relapsa	26	54,2 %	14	63,6 %	4	57,1 %	0,878
	Relaps	22	45,8 %	8	36,4 %	3	42,9 %	
Mortalitet	Živ	31	64,6 %	14	63,6 %	5	71,4 %	1,000
	Mrtav	17	35,4 %	8	36,4 %	2	28,6 %	

\* TPN - totalna parenteralna prehrana; NGS - nazogastrična sonda; n - normala

## **5. RASPRAVA**

### **5.1. Karakteristike, tijek i ishod transplantacije hematopoetskih matičnih stanica u djece**

Godišnje se u Sjedinjenim Američkim Državama učini 20 000 transplantacija (95), dok je u Europi 2014. godine učinjeno rekordnih više od 40 000 transplantacija na preko 36 000 bolesnika (96). Broj provedenih postupaka europskih transplantacijskih centara početkom tisućljeća bio je upola manji (28), što pokazuje da transplantacija krvotvornih matičnih stanica sve češće postaje dio protokola liječenja bolesnika u slučaju neuspjeha standardnih terapijskih režima.

Prema podacima EBMT grupe, 2018. godine u bazi podataka iz 43 zemlje i 390 centara zabilježeno je preko 17 000 transplantacija u djece i adolescenata sa solidnim tumorima, od čega preko 14 000 autolognih postupaka, češće u dječaka (58 %), prosječne dobi 5,2 godine (38).

Naše istraživanje provedeno je u Zavodu za onkologiju i hematologiju Klinike za dječje bolesti Zagreb, Referentnom centru Ministarstva zdravstva za solidne tumore dječje dobi, u razdoblju od deset i pol godina, te uzorak od 77 transplantirane djece, iako se doima malen, odražava većinu pedijatrijskih onkoloških bolesnika podvrgnutih autolognoj transplantaciji u našoj zemlji u navedenom razdoblju. Naime, realni broj je tek nešto veći zbog svega nekoliko bolesnika u našem centru koji nisu bili uključeni u istraživanje jer nisu zadovoljili kriterije uključenja i malobrojnih transplantacija učinjenih u drugom nacionalnom pedijatrijskom onkološkom centru. Dakle, navedene rezultate možemo interpretirati kao hrvatsku praksu autologne transplantacije djece sa solidnim tumorima, sa svim njezinim komplikacijama i konačnim ishodima.

Kao što je do sada više puta istaknuto, visokodozažna kemoterapija s autolognom transplantacijom značajno je poboljšala preživljenje djece s visokorizičnim solidnim tumorima, zbog čega su u pojedinim dijagnozama, poput neuroblastoma, standardni protokoli liječenja preporučivali i dvostruku, tzv. tandem transplantaciju. Tandem transplantacija s tiotepom pokazala se sigurnom i korisnom u prethodno pretretirane djece s refrakternim/relapsnim meduloblastomom i germinativnim tumorima središnjeg živčanog sustava, kojima je bilo teško postići stanje minimalne rezidualne bolesti (97). Nešto više od 3 000 djece bilo je podvrgnuto autolognoj transplantaciji u Sjedinjenim Američkim Državama između 2008. i 2014. godine, od čega 44 % bolesnika s dijagnozom neuroblastoma, pri čemu broj tandem transplantacija poslije 2012. godine za neuroblastome pada, a za tumore središnjeg živčanog sustava kontinuirano raste (98). EBMT grupa u zadnjim preporukama iz

2019. godine također ne nalazi više prednosti tandem transplantacije za HR- NB u odnosu na jednostruku (38), praksa koju je, s vremenom, preuzeo i naš transplantacijski centar.

Kako bi ispravno tumačili neželjene događaje i ishod autologne transplantacije u ispitivanoj skupini, mi smo analizirali podatke samo djece podvrgnute jednostrukoj transplantaciji.

Kondicioniranje, odnosno kombinacija primijenjenih citostatika, razlikuje se ovisno o bolesti, ili pak u slučaju iste dijagnoze, o preporukama studijske grupe. Primjer je upravo HR-NB, kod kojeg je busulfan/melfalan (Bu/Mel) preferirani režim u Europi, a karboplatina/etopozid/melfalan (CEM) u Sjevernoj Americi, svaki okarakteriziran drugačijim profilom morbiditeta i različitom stopom mortaliteta. Prema rezultatima Elzembelyija i suradnika, 4 od 77 djece s visokorizičnim neuroblastomom kondicioniranim Bu/Mel protokolom, preminulo je u prvih sto posttransplantacijskih dana, pri čemu su svi podlegli komplikacijama teškog SOS-a. Niti jedan smrtni slučaj u uzorku od 44 djece nije zabilježen uz CEM kemoterapiju (99).

Od 2006. do početka 2017. godine u našem centru je transplantirano osamdesetak djece, a broj transplantacija u promatranom razdoblju rastao je iz godine u godinu, prateći europsku transplantacijsku praksu, pri čemu je najveći broj transplantacija proveden 2015. i 2016. godine. U našem uzorku od 77 bolesnika, uglavnom dječaka, prosječne dobi 7,9 godina (medijan 6 godina), najčešća dijagnoza bila je, sasvim očekivano, neuroblastom (40,3 %). CEM je, s obzirom na dijagnozu, bila najzastupljenija primijenjena visokodozažna kemoterapija, slijedi Bu/Mel, koji s vremenom i promjenom studijskih protokola temeljem niza istraživanja, postaje preferirano kondicioniranje za visokorizični neuroblastom i u našem istraživanju. Ewingov sarkom je, iznenađujuće, na drugom mjestu zastupljenih bolesti, s obzirom da preporuke za autolognu transplantaciju u prvoj remisiji dugi niz godina nisu bile čvrste ni jednoznačne. No, 2018. godine objavljeni rezultati Euro-EWING 99 studijske grupe pokazuju da Bu/Mel s autolognom transplantacijom daje superiornije rezultate po pitanju preživljenja od standardne kemoterapije u bolesnika s lošim patohistološkim odgovorom na indukcijsku terapiju i početno velikim tumorom (38). Krajnji rezultat su preporuke EBMT grupe po kojoj je Bu/Mel jedina kombinacija visokodozažnih citostatika koja pruža bolje preživljenje za djecu s neuroblastomom i Ewingovim sarkomom (38), praksa koju je preuzeo i naš transplantacijski centar. Tumori mozga činili su 11,7 % uzorka te stoga visokodozažna kemoterapija temeljena na tiotepi 7,8 % svih kondicioniranja.

Naši rezultati po pitanju dobi, spola, većinske indikacije za transplantaciju te sukladno, vrsti kondicioniranja, konkordantni su podacima europske transplantacijske baze podataka. Odstupaju rai-domiosarkomi na četvrtom mjestu učestalosti indikacija, u kojima je autologna



transplantacija s većim brojem istraživanja izgubila čvrsto mjesto u konsolidaciji prve remisije.

Također, na skupini naših ispitanika, Bu/Mel i CEM visokodozažni protokoli pokazali su se jednako sigurni po pitanju ranog mortaliteta, a jedini smrtni ishod u ranom posttransplantacijskom razdoblju zabilježen je u djeteta s tumorom mozga, u kojeg je kondicioniranje bilo temeljeno na tiotepi.

Nešto više od polovice naših ispitanika bilo je fazi parcijalne remisije bolesti u trenutku transplantacije, što se zasigurno odrazilo na učestalost povrata bolesti i konačan ishod. Naime, stanje remisije pred autolognu transplantaciju perifernim matičnim stanicama značajan je prognostički faktor preživljenja u pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima (38). U 67 bolesnika (87 %) autologna transplantacija je provedena u prvoj remisiji.

Po pitanju kliničkog, općeg stanja i promatranih laboratorijskih nalaza, svi naši ispitanici bili su zadovoljavajućeg statusa u trenutku započinjanja kondicioniranja, kao i pri otpustu nakon transplantacije, što su ujedno i uvjeti za podvrgavanje postupku autologne transplantacije, te prekidanja hospitalizacije u posttransplantacijskom razdoblju. Prosječan broj refundiranih perifernih matičnih stanica bio je relativno visok ( $9,38 \times 10^6/\text{kg}$ ) i daleko premašuje minimalan ( $2,5 \times 10^6/\text{kg}$ ), čak i optimalan broj ( $5,0 \times 10^6/\text{kg}$ ), što bi moglo rezultirati bržim vremenom prihvaćanja presatka (eng. "time to engraftment"), manjim brojem potrebnih transfuzija i kraćom hospitalizacijom, no ne nužno i boljim konačnim ishodom (100, 101).

Poznato je da autolognu transplantaciju obilježava brže vrijeme prihvaćanja presatka za neutrofile i trombocite u odnosu na alogenu, a osim vrste transplantacije, drugi faktori "engraftmenta" uključuju vrstu bolesti i odabir citostatika primijenjenih u kondicioniranju (102). Prosječno vrijeme prihvaćanja presatka za neutrofile od 11 dana i trombocite 16 dana u našem istraživanju otprilike odgovara prosjeku "time to engraftment" u literaturi, koji je iznosio 10 - 11 dana za neutrofile i 14 dana za trombocite u odraslih bolesnika s limfomom (101, 103), odnosno, 11 dana za neutrofile i 23 dana za trombocite u djece i adolescenata s uglavnom solidnim tumorima (104). Produljeno vrijeme prihvaćanja presatka (>30 posttransplantacijskih dana), uglavnom na račun produljenog vremena prihvaćanja trombocita, povezano je s niskim brojem infundiranih matičnih stanica, nižim brojem trombocita pred transplantaciju i predtransplantacijskom ovisnošću o transfuzijama trombocita (105), što je zabilježeno u pet naših bolesnika, no razriješeno je u prva tri posttransplantacijska mjeseca. Istraživanje Jaime-Pereza i suradnika na osobama podvrgnutih kondicioniranju smanjenog intenziteta pred alogenu transplantaciju nije pronašlo razlika u vremenu prihvaćanja presatka među skupinama različitih kategorija indeksa tjelesne mase

(106), dok je Hadjibabeie dokazao da u pothranjenih “engraftment” nastupa tri do četiri dana kasnije nego u normalno uhranjenih i preuhranjenih bolesnika (107). Stanje uhranjenosti u našem uzorku nije bilo povezano s vremenom prihvaćanja presatka (neutrofila i trombocita). Započinjanje (prosječno 3. dan) kao i duljina primjene granulocitnog čimbenika rasta (prosječno 6 dana), odraz su primjenjivane protokolarne prakse, dok količina primjenjenih transfuzijskih pripravaka ovisi o graničnim vrijednostima hemoglobina i trombocita za primjenu transfuzije prema standardima ustanove. Prema recentnim saznanjima, granična vrijednost trombocita  $10 \times 10^9/L$  i hemoglobina 70-80 g/L smatra se sigurnom za profilaktičnu primjenu transfuzijskog pripravka, dok bi izdašnija primjena povećala kvalitetu života, no i troškove postupka, bez značajnog utjecaja na ranu posttransplantacijsku smrtnost (108). Prosjek od jedne primjene eritrocitnog i pet primjena trombocitnih pripravaka po pacijentu u ranom posttransplantacijskom razdoblju u našem uzorku, doima se, dakle, razumnim i opravdanim. Iako su pojedina istraživanja pokazala da bolesnici nižeg indeksa tjelesne mase zahtijevaju više eritrocitnih pripravaka (109), stanje uhranjenosti, prema rezultatima naše studije, nije imalo utjecaja na potrebu za potpornom transfuzijskom terapijom.

Trajanje hospitalizacije po učinjenom postupku autologne transplantacije prvenstveno ovisi o kliničkom oporavku bolesnika i pratećoj normalizaciji laboratorijskih nalaza, odnosno, općem psiho-fizičkom stanju pacijenta, oporavku koštane srži te odsutnosti simptoma i znakova bolesti organskih sustava. Prosječno trajanje bolničkog liječenja vezanog uz transplantaciju od 24 dana, s rasponom 14-37 dana, u našem istraživanju nešto je kraće nego do sada zabilježeno u literaturi u pedijatrijskoj kohorti (20-50 dana) (72), no takva istraživanja obuhvatila su i skupinu alogeno transplantirane djece s puno više komplikacija. Poznato je, naime, da je vrijeme hospitalizacije nakon alogene transplantacije nešto dulje, između ostalog i zbog nešto duljeg vremena prihvaćanja presatka (110). Stanje uhranjenosti nije se pokazalo rizičnim čimbenikom trajanja hospitalizacije po učinjenoj transplantaciji u literaturi (103), niti u našem istraživanju.

Smrtnost od transplantacije (eng. TRM, transplant related mortality) globalno danas iznosi oko 15 % (111), dok prema podacima EBMT grupe u skupini autologno transplantirane djece i adolescenata sa solidnim tumorima od 2012. godine ne prelazi 1 %. Jedno dijete (1,3 %) podleglo je komplikacijama transplantacije u našoj skupini, čime naš transplantacijski centar ne odudara od dobre europske transplantacijske prakse. Utjecaj stanja uhranjenosti na ranu posttransplantacijsku smrtnost (u prvih 30 dana) nije dokazan u alogeno transplantiranih odraslih bolesnika (109), a iako je naš preminuli bolesnik pripadao skupini pothranjenih,

budući da je riječ o izoliranom slučaju, statistička analiza nije bila moguća te je bilo kakav zaključak bilo nemoguće donijeti.

U promatranom razdoblju od tri godine u 27 (35,1 %) djece zabilježen je smrtni ishod, od čega u njih 25 kao posljedica povrata bolesti. Relaps je zabilježen u ukupno 33 (42,9 %) ispitanika, a tako visoka stopa vjerojatno je posljedica nepotpune remisije postignute pred postupak transplantacije u više od polovice ispitanika, kao i opravdanosti indikacije, ne samo s obzirom na status bolesti, već i dijagnozu.

Petnaestogodišnje preživljenje nakon autologne transplantacije u djece iznosi 70,3 % i zadnja tri desetljeća raste (112). Trogodišnje preživljenje od 64,9 % u kohorti naših ispitanika je, dakle, nešto niže nego očekivano, najvjerojatnije kao posljedica visoke stope relapsa, no s druge strane usporedivo s trogodišnjem preživljenjem nakon autologne transplantacije u konsolidaciji druge remisije Vargasa i suradnika na malom uzorku djece s visokorizičnim solidnim tumorima (113). Naime, u navedenom istraživanju ukupno preživljenje od 100 dana po transplantaciji iznosilo je 79 %, a nakon tri godine 63 %, dok je drugi relaps doživjelo 15,8 % djece. Približno ista stopa preživljenja kao i u našem istraživanju, od 68,2 %, nakon tri godine zabilježena je u uzorku četrdesetak djece s uznapredovalim solidnim tumorima u prvoj remisiji od Zhanga i suradnika (114).

## **5.2. Stanje uhranjenosti djece tijekom liječenja zloćudne bolesti**

Optimalne metode procjene nutritivnog statusa u djece, naime, nisu jasno definirane. Najbolji parametri trebali bi biti jeftini, jednostavni za evaluaciju i neovisni o proteinima akutne faze (115). Iz praktičnog razloga u odraslih se preporuča upotreba NRS 2002 upitnika jer tjelesna masa ne mora odražavati pravo stanje uhranjenosti zbog retencije tekućine i upalnog odgovora (38, 116). Jednako je ograničenja upotreba mase i ITM-a u procjeni stanja uhranjenosti u djece, zbog čega se tragalo za dodatnim markerima poput gustoće kostiju, statusa D vitamina, vrijednosti prealbumina i albumina (117, 118), u odraslih npr. i tranferina, "retinol-binding proteina" (115), no međunarodnog konsenzusa i dalje nema.

S obzirom na retrospektivnu prirodu istraživanja, nama dostupne i uvijek zabilježene u medicinskoj dokumentaciji bile su upravo osnovne antropometrijske mjere (težina, visina) uz jednostavno izračunati indeks tjelesne mase. Vrijednosti serumskih albumina također su dio osnovne biokemijske obrade bolesnika hospitaliziranih zbog visokodozažne kemoterapije i autologne transplantacije, stoga u tom trenutku zabilježene u gotovo svih ispitanika (N = 70), dok su u trenutku postavljanja dijagnoze maligne bolesti dokumentirane u tek nešto više od polovice (N = 45).

Serumski albumin je, naime, standardizirana, jeftina i široko dostupna mjera nutritivnog statusa, čiji poluživot iznosi devetnaest dana, a čija vrijednost, osim o uhranjenosti, ovisi o jetrenoj funkciji te redistribuciji između intra- i ekstravaskularnog prostora (86). Prema istraživanju Teagardena i suradnika, hipoalbuminemija (definirana kao vrijednosti serumskog albumina manjeg od 31 g/L) verificirana u razdoblju čak do mjesec dana pred alogenu transplantaciju pokazala se rizičnim čimbenikom potrebe intenzivne skrbi i mortaliteta u prvih šest mjeseci posttransplantacijskog razdoblja. Naime, hipoalbuminemični pedijatrijski bolesnici češće su zahtijevali invazivnu i neinvazivnu ventilacijsku potporu, kao i vazoaktivnu terapiju te su imali viši mortalitet (117). Rezultati su podudarni zaključcima dobivenima na populaciji odraslih alogeno transplantiranih bolesnika s akutnom mijeloičnom i limfatičnom leukemijom te urednim vrijednosti albumina, čije je preživljenje bilo bolje u odnosu na bolesnike s niskim albuminskim vrijednostima (86). Osim u hematološkim neoplazmama i vezano uz transplantaciju krvotvornih matičnih stranica, hipoalbuminemija se pokazala negativnim prognostičkim čimbenikom ishoda liječenja solidnih tumora odrasle dobi, poput karcinoma pluća, gastrointestinalnih tumora, ginekoloških karcinoma i karcinoma drugih sijela (119). Zbog nedostatka kliničkih studija ostaje, međutim, otvoreno pitanje može li se ijtrogenim postupcima, poput parenteralne primjene albumina i arteficialnim postizanjem ealbuminemije smanjiti smrtnost raka odrasle dobi (119).

### **5.2.1. Stanje uhranjenosti djece kod postavljanja dijagnoze zloćudne bolesti**

Djeca s malignim bolestima često su pothranjena zbog povećanih metaboličkih potreba, smanjenog unosa i apsorpcije nutrijenata te hormonskih poremećaja (120). U skupini sedamstotinjak poljske djece i adolescenata u dobi do 20 godina u trenutku postavljanja dijagnoze zloćudne bolesti 21,5 % ocijenjeno je kao pothranjeno, a 13,8 % prekomjerne tjelesne mase, češće u skupini akutne limfoblastične leukemije, nego mezenhimalnih malignih tumora (121). Pothranjenost ostaje problem nerazvijenih zemalja, u kojima je više od pola maloljetnih novodijagnosticiranih onkoloških bolesnika pothranjeno, naročito ako se uz standardne antropometrijske mjere koriste i vrijednosti serumskih albumina (122).

Meta-analizom Brinksmea i suradnika zaključeno je da je prevalencija malnutricije u pedijatrijskih bolesnika s akutnom leukemijom do 10 % u trenutku dijagnoze te do 50 % u djece s neuroblastomom, dok je o pravom stanju uhranjenosti djece s tumorima mozga poznato vrlo malo (123).

U našem uzorku u trenutku postavljanja dijagnoze solidnog tumora ili limfoma 19,4 % djece bilo je pothranjeno, a 7,5 % i 10,4 % preuhranjeno, odnosno, pretilo. Koristeći istu mjeru

pothranjenosti (ITM < 5. pct.) i na gotovo jednakoj veličini uzorka, učestalost malnutricije u turske djece iznosila je 13,7 % i unatoč pogoršanju u prvih mjesec dana liječenja, u sljedećih pet mjeseci stanje uhranjenosti se popravilo u 88,2 % bolesnika (124). Prospektivno istraživanje na osamdesetak škotskih pedijatrijskih onkoloških bolesnika govori u prilog povećanja ITM-a i tzv. masne mase kroz prva tri mjeseca liječenja, dok se tzv. nemasna masa u istom razdoblju, a i do ukupno tri godine praćenja, značajno smanjila (70). Jedini pojedinačni rizični čimbenik dodatnog pogoršanja pothranjenosti tijekom liječenja bila je terapija visokog rizika (70). Iako veći dio istraživanja, dakle, govori u prilog pogoršanju nutritivnog statusa od početka liječenja, češće u djece sa solidnim tumorima i pogotovo meduloblastomom, zanimljivi su podaci koji govore o smanjenju prevalencije malnutricije tijekom liječenja, gotovo za polovicu vrijednosti, u djece s akutnim leukemijama na 0 - 5 % i 20 - 50 % u djece s neuroblastomom (123).

Koristeći vrijednosti serumskih albumina kao mjeru stanja uhranjenosti, preko 85 % naših ispitanika bilo je zadovoljavajućeg nutritivnog statusa u trenutku dijagnoze maligne bolesti. Važno je istaknuti da razina serumskih albumina statistički značajno korelira s indeksom tjelesne mase u navedenoj točki promatranja, te se može smatrati dobrom metodom procjene stanja uhranjenosti novodijagnosticiranih pedijatrijskih onkoloških bolesnika.

### **5.2.2. Stanje uhranjenosti djece u trenutku transplantacije hematopoetskih matičnih stanica**

Prevalencija pothranjenih odraslih bolesnika na početku alogene transplantacije zbog hematoloških neoplazmi znatno varira ovisno o načinu procjene, te iznosi od 0,06 % koristeći MNA (eng. Mini Nutritional Assessment) test do 21,2 % koristeći NRS-2002 (124). Preuhranjenost i pretilost, međutim, postaju rastući problem odraslih bolesnika ponovno u slabije razvijenim zemljama, pa je tako više od polovice bolesnika privatne brazilske bolnice u trenutku transplantacije okarakterizirano kao pretilo (126).

U trenutku transplantacije većina djece je ipak normalno uhranjena, što odgovara i podacima iz populacije adultnih bolesnika (104, 127). 62,3 % naših ispitanika pripadalo je skupini normalnog ITM-a, sukladno literaturnih podacima, dok je udio pothranjenih bio nešto manji nego kod postavljanja dijagnoze. Više nego dvostruko povećao se broj preuhranjenih i upola smanjio udio pretilih djece u usporedbi s distribucijom na početku liječenja maligne bolesti. Udio pothranjenih manji je za 3,8% u trenutku transplantacije u odnosu na postavljanje dijagnoze i odraz je dobre nutritivne skrbi transplantacijskog centra tijekom intenzivne kemoterapije i pripreme za transplantaciju, najčešće zdravom prehranom prilagođenom

pedijatrijskom onkološkom bolesniku uz dodatak enteralnim pripravcima. Smanjeni postotak pretilih, za 5,2 % u trenutku transplantacije u odnosu na postavljanje dijagnoze, moguće da je posljedica manjkavosti ITM-a kao mjere nutritivnog statusa u djeteta u trenutku dijagnosticiranja solidnog tumora, budući da je on često refleksija prisutnih edema i mase same neoplazme.

Izraženo vrijednostima serumskih albumina, gotovo 95 % djece bilo je dobro uhranjeno u trenutku transplantacije, te je i u ovoj vremenskoj točki zabilježena statistički značajna korelacija s indeksom tjelesne mase. Porast udjela dobro uhranjenih temeljem serumskih albumina od 7,9 % u predtransplantacijskom razdoblju ponovno odražava intenzivnu nutritivnu potporu provedenu tijekom uvodne kemoterapije.

### **5.2.3. Stanje uhranjenosti djece nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica**

Mnogobrojni čimbenici utječu na promjene metabolizma tijekom i nakon transplantacije, a uključuju visokodozažnu kemoterapiju i zračenje, oralni mukozitis, mučninu i povraćanje te proljev. Posljedica je smanjeni unos hrane, a budući da energetske potrebe nakon transplantacije porastu za 30 - 50 % (73), konačni rezultat je pogoršanje, već često narušenog, nutritivnog statusa pacijenta.

Čak 85,2 % odraslih s leukemijom izgubilo je na tjelesnoj masi tijekom alogene transplantacije, pri čemu je u njih pola gubitak bio veći od 5 % (79). Koristeći razne skale namijenjene procjeni stanja uhranjenosti odraslih bolesnika, udio pothranjenih upotrebom NRS-2002 upitnika poslije alogene transplantacije iznosio je čak 100 % (125). U odraslih alogeno transplantiranih bolesnika značajan pad ITM-a zabilježen je u prvih 30 i 100 posttransplantacijskih dana, pri čemu su umjerena do teška anoreksija i klinički relevantan GVHD nezavisni rizični faktori gubitka težine (128). Druga istraživanja ukazuju na mlađu dob (< 60 g), muški spol i duljinu hospitalizacije kao rizične čimbenike gubitka tjelesne mase (127).

U odraslih bolesnika podvrgnutih autolognoj transplantaciji također dolazi do pogoršanja nutritivnog statusa, tako da je u ispitanika s multiplim mijelomom i limfomom 30. posttransplantacijski dan detektiran gubitak masne i nemasne mase, pogoršanje šesto-minutnog testa hodanja i povećanje učestalosti simptoma, poput mučnine i slabosti, pri čemu je značajan gubitak aerobnog kapaciteta povezan s prethodnim promjenama tjelesne mase i upotrebom steroida (129). Negativne posljedice visokodozažne kemoterapije i transplantacije na sastav tijela ne negativiziraju se u potpunosti niti u prvih 100 posttransplantacijskih dana u autologno transplantiranih odraslih, koji dalje ostaju pothranjeni (130).

Čak šest mjeseci po učinjenoj alogenoj transplantaciji u gotovo polovice pedijatrijskih bolesnika zamijećeno je pogoršanje nutritivnog statusa, dok je u svakog petog pacijenta smanjenje tjelesne mase klasificirano kao teško ( $>10\%$ ) (118). Dvanaest mjeseci nakon transplantacije nutritivni status djece ipak se oporavlja tako da udio predtransplantacijski pothranjenih s  $47,5\%$  pada na  $20\%$  (131).

Po otpustu nakon transplantacije, u prvih 30 posttransplantacijskih dana, puno veći postotak ( $9,1\%$ ) naših ispitanika upotrebom ITM-a bio je pothranjen nego kod ulaska u transplantaciju, njih  $24,5\%$ , na uštrb smanjenja sve tri preostale skupine (normalno uhranjenih, preuhranjenih i pretilih). Prosječan gubitak tjelesne mase u naših ispitanika u posttransplantacijskom razdoblju iznosio je  $4\%$ , što je mnogo manje nego što je zabilježeno u ranije navedenim istraživanjima te vjerojatno refleksija visokog postotka parenteralno hranjenih bolesnika ( $81,8\%$ ).

Po otpustu nakon transplantacije više od  $95\%$  naših bolesnika bilo je zadovoljavajućeg nutritivnog statusa izraženo mjerom serumskih albumina, čak  $2\%$  više nego na početku transplantacije. Statistički značajne korelacije s ITM-om u ovoj vremenskoj točki nisu nađene, stoga razina serumskih albumina najvjerojatnije ne odražava samo stanje uhranjenosti koliko ealbuminemiju postignutu redovitim supstitucijskim infuzijama albumina.

S obzirom na retrospektivnu prirodu našeg istraživanja, podaci o stanju uhranjenosti u vremenskim točkama praćenja od 100 dana i od 3 godine nakon transplantacije nisu poznati, stoga dugoročna analiza nutritivnog statusa autologno transplantiranih pedijatrijskih bolesnika nije bila moguća.

Unatoč desetljećima pomnog istraživanja na području malnutricije u djece, budući da je riječ o malim uzorcima i nekonzistentnim načinima procjene statusa uhranjenosti, prava prevalencija u onkoloških bolesnika ovisno o vrsti tumora i dalje nije poznata te je nemoguće točno definirati skupine pod povećanim rizikom kod kojih je intervencija nužna (123). Potrebne su longitudinalne studije koje će jasno definirati optimalni način procjene nutritivnog statusa, kod različitih vrsta pedijatrijskih tumora i u različitim vremenskim točkama.

### **5.3. Neželjeni događaji i utjecaj stanja uhranjenosti na njihovu pojavnost tijekom transplantacije hematopoetskih matičnih stanica u djece**

Medicinska intervencija zbog komplikacija transplantacije, uključujući gastrontestinalne, hepatalne, renalne, neurološke, kardiovaskularne i pulmološke, infekcije, ali i povrat bolesti ili sekundarnu zloćudnu bolest, unutar godinu dana od postupka (a najčešće unutar 6 mjeseci),

bila je potrebna u 81 % odraslih bolesnika nakon autologne i u 95,5 % bolesnika nakon alogene transplantacije (95). Osim što predstavljaju veliko financijsko opterećenje, rano nastale komplikacije u autologno transplantiranih adultnih pacijenata povezane su s nižom stopom preživljenja (95).

Koristeći Bearmanovu skalu toksičnosti za komplikacije vezane uz kondicioniranje (gradus 0-4) (132), od 38 autologno transplantirane djece s uznapredovalim solidnim tumorima, njih 19 razvilo je prvi stupanj toksičnosti, 11 drugi stupanj, 5 treći stupanj toksičnosti i 1 dijete četvrti stupanj, odnosno, podleglo je multiorganskom zatajenju, a najčešće je bio zahvaćen probavni trakt (114).

Osim ranih, i kasne posljedice mogu zahvatiti bilo koji organ ili sustav u transplantirane djece, a rezultat su staničnih i kaskade daljnjih oštećenja, te ovise o općem zdravstvenom stanju, stanju pojedinog organa i sustava, postojanju komorbiditeta, intenzitetu visokodozažne terapije, izloženosti lijekovima i infekcijama te imunološkom odgovoru (133). Istraživanje provedeno na više od 11 000 alogeno transplantiranih odraslih Japanaca istaknulo je nedvojbeno viši rizik od smrti transplantiranih pojedinaca u usporedbi s općom populacijom, neovisno o osnovnoj onkološkoj bolesti, a kao posljedica infekcija, pulmoloških, hepatalno-gastrointestinalnih i genitourinarnih komplikacija, hematoloških maligniteta ili sekundarnih neoplazmi (134). Osobe podvrgnute autolognoj transplantaciji u dječjoj dobi imaju 22 puta veću smrtnost od opće populacije, a ona je najčešće posljedica osnovne maligne bolesti (50 %), sekundarne neoplazme (21,4 %) i infekcije (18,2 %) (112).

### **5.3.1. Infekcije**

Infekcije nakon autologne transplantacije glavni su urok morbiditeta i mortaliteta vezanih uz liječenje. Prvih dva do tri tjedna, u vremenu aplazije pred prihvaćanje presatka, bolesnici su osjetljivi na infekcije, naročito bakterijske, zbog čega je potrebna sistemska, kombinirana antimikrobna terapija. Matične stanice iz periferne krvi, koje se koriste u autolognoj transplantaciji, ranije dovode do rekonstitucije funkcije koštane srži, a pomaže i upotreba često protokolom propisanog granulocitnog čimbenika rasta, čime je rizik od infekcija u autologno transplantiranih bolesnika ipak manji. U odraslih bolesnika s akutnom leukemijom, podvrgnutima alogenoj transplantaciji, i do 10% smrtnih ishoda posljedica je infekcije, iako je tijekom desetljeća zabilježen padajući trend (135).

Prema retrospektivnoj studiji bolnice St. Jude, udio infekcija u ranom posttransplantacijskom razdoblju (do 30 dana) u djece i adolescenata sa solidnim malignim tumorima i limfomima iznosio je oko 20%, a incidencija bakterijemije 7 % (136), što je sukladno podacima



koreanske studije bakterijemijske frekvencije od 7,1 % (137). Učestalost bakterijemije nakon autologne i alogene transplantacije u djece provedene u St. Jude bolnici u istom vremenskom razdoblju bila je podjednaka, čime je istaknuta etiološka uloga neutropenije, mukozitisa i gastrointestinalne toksičnosti, neovisno o vrsti transplantata (136). Pojavnost bakterijemije od 10,4 % u našem istraživanju, dakle, tek je nešto viša nego u literaturi. Febrilna neutropenija zabilježena je u 88,6 % bolesnika s HR-NB-om nakon CEM-a i 92,2 % bolesnika nakon Bu/Mel kondicioniranja, s time da je CEM posttransplantacijsko razdoblje obilježeno statistički značajno dužim trajanjem vrućice i vremenom primjene antibiotika (99). Istraživanje Choija i suradnika na gotovo 300 djece s visokorizičnim neuroblastomom podvrgnute tandem transplantaciji pokazalo je da dvostruka transplantacija ne povećava težinu infektivnih komplikacija, već da bi ona bila možda više povezana s vrstom kondicioniranja nego brojem transplantacija (137).

Vrućica kao neželjeni događaj obilježila je rano posttransplantacijsko razdoblje svih 77 naših bolesnika, pri čemu je u 96,1 % slučajeva bila blaga do umjerena (prvi i drugi stupanj). Tek u jednom slučaju, djeteta s rhabdomyosarkomom, registrirana je vrućica preko 40,0 stupnjeva, trajanja dužeg od 24 h (stupanj četiri), također nakon CEM visokodozažne kemoterapije.

Dok su glavni uzročnici u američkom istraživanju Gram pozitivne bakterije koje niti u jednom slučaju nisu dovele do smrti, u koreanskom istraživanju zabilježen je porast izolata Gram negativnih, multirezistentnih bakterija (uglavnom ESBL Escherichia coli) koje su bile uzrokom četiriju letalnih ishoda. Upravo multirezistentne Enterobacteriaceae, Pseudomonas i vankomicin- rezistentni Enterococcus predstavljaju najveću opasnost za transplantirane bolesnike pa se karbapenemska antibiotska terapija čini logičnim izborom u slučaju teških infekcija (138).

Naše istraživanje potvrdilo je predominaciju Gram pozitivnih bakterija kao uzročnika bakterijemije, sa svih osam slučajeva izolata koji pripadaju navedenoj morfološkoj skupini, koji su uz ciljanu antibiotsku terapiju rezultirali potpunim kliničkim oporavkom. Primijenjeni parenteralni antibiotici u najvećem broju slučajeva našeg uzorka pripadaju rezervnoj skupini, sukladno smjernicama liječenja febrilne neutropenije, lokalnoj epidemiološkoj situaciji i izolatima (tazobaktam/piperacilin, gentamicin, amikacin, meropenem, vankomicin).

Auner i suradnici ispitali su na populaciji odraslih bolesnika podvrgnutih autolognoj transplantaciji zbog limfoproliferativnih bolesti utjecaj rizičnih faktora poput spola, dobi, vrste kondicioniranja, prolongirane neutropenije, broja refundiranih matičnih stanica, 'čišćenja' transplantata, odsutstva dekontaminacije crijeva, ali i povišenog ITM-a na pojavnost vrućice, dokumentirane infekcije, mikrobiološki dokumentirane infekcije i

neučinkovitost antimikrobne terapije prve linije. Samo je vrsta kondicioniranja, uključujući zračenje cijelog tijela, bila rizični faktor za pojavnost vrućice, a prolongirana neutropenija dulja od 10 dana rizični faktor za neučinkovitost antimikrobne terapije. Drugi, do sada smatrani rizični faktori, pa tako i ITM, imali su malo utjecaja na pojavnost ranih vrućica u autologno transplantiranih pacijenata (139).

Stanje uhranjenosti, izraženo ITM-om i razinom serumskih albumina, niti u našem istraživanju nije se pokazalo značajnim rizičnim čimbenikom pojavnosti vrućice.

Koreanska studija nije zabilježila niti jedan slučaj gljivične infekcije, neovisno o antifungalnoj profilaksi, kao niti američka u eri flukonazolske profilakse (136, 137), što je bio konačan rezultat i našeg istraživanja. Tek jedan slučaj invazivne gljivične infekcije registriran je u kasnijem razdoblju praćenja, do sto dana od transplantacije, u dječaka s HR-NB-om, kondicioniranog Bu/Mel-om, koji je uz sistemsku antifungalnu terapiju u potpunosti izliječen. Djeca su sklonija respiratornim virusnim infekcijama od odraslih, a zabilježena učestalost u ranom posttransplantacijskom razdoblju varira, ovisno o studiji, od 0,4 % preko 2 % do 13 % (136, 137). Incidencija dišnih infekcija u našem uzorku nije poznata, no kako je vrućica zabilježena u svih ispitanika u nekoj fazi ranog posttransplantacijskog razdoblja, u određenog broja ispitanika može se pretpostaviti virusna etiologija infekcije.

Vrijeme za kompletnu obnovu imunološke funkcije mnogo je dulje od oporavka funkcije koštane srži u vidu broja neutrofila te iznosi i do nekoliko mjeseci. Većina infekcija u kasnom posttransplantacijskom razdoblju zbiva se unutar 6 mjeseci od transplantacije (137), pa je antibiotska, antifungalna i povremeno antiviralna profilaksa uobičajena posttransplantacijska praksa, također i našeg transplantacijskog centra.

### **5.3.2 Gastrointestinalne komplikacije, hepatotoksičnost i nefrotoksičnost**

Toksičnost po organskim sustavima, između ostalog, razlikuje se ovisno o vrsti primjenjenih citostatika, tako da se CEM visokodozažna kemoterapija povezuje s većom učestalošću nefrotoksičnosti te većim brojem upotrebljenih transfuzijskih pripravaka i antibiotika zbog dulje vrućice, u usporedbi s Bu/Mel režimom, koji pak obilježava dulje vrijeme prihvatanja presatka za neutrofile i trombocite, i teži, odgođeni slučajevi SOS-a (99).

Gastrointestinalna i hepatalna toksičnost među najčešćim su komplikacijama liječenja autolognom i alogenom transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica te, osim što produljuju hospitalizaciju i smanjuju kvalitetu života, ostaju među vodećim uzrocima smrti u odraslih i djece. Visokodozažna kemoterapija i ozračivanje cijelog tijela oštećuju sluznicu probavnog trakta i funkciju imunog sustava, stoga je prevalencija gastrointestinalnih

simptoma (povraćanje, proljev, mukozitis) visoka (140). Istraživanje Barkera i suradnika na populaciji djece podvrgnute transplantaciji do +100 posttransplantacijskih dana zabilježilo je učestalost mukozitisa od 90 % i povraćanja 85%, dok se bol u trbuhu javila u 71 %, a proljev u 67 % bolesnika (141). Navedeni neželjeni događaji sa strane probavnog trakta značajno su narušili kalorijski unos nakon transplantacije te je 91 % pacijenata zahtijevalo potpunu parenteralnu prehranu.

Gastrointestinalne i hepatalne komplikacije mogu se podijeliti u rane (unutar 3 mjeseca od postupka transplantacije) ili kasne, te ovisno o vremenu prihvatanja presatka (eng. engraftment), kao pre-, peri- ili post-engraftment komplikacije (142).

Mučnina i povraćanje česte su rane komplikacije u vremenu prije prihvatanja presatka (unutar prva dva tjedna) od postupka transplantacije, koje nastaju kao posljedica primjenjene kemoterapije i zračenja, a liječe se i preveniraju sukladno posljednjim pedijatrijskim smjernicama, ovisno o emetogenosti lijeka, kombinacijama 5- hidroksi-triptamin-3- receptor agonista, kortikosteroida i aprepitanta (143). Naime, pristup u kojem se antiemetici primijenu univerzalno, neovisno o emetogenosti citostatika u djece u indukcijskoj fazi liječenja HR-NB-a, doveo je do više epizoda povraćanja, većih gubitaka na tjelesnoj masi praćenim povećanom potrebom za nutritivnim suportom, ali i sa više hospitalizacija zbog febrilne neutropenije (144).

Ukoliko se mučnina i povraćanje pak jave kasnije, u fazi nakon prihvatanja presatka, u slučaju alogene transplantacije, diferencijalno dijagnostički u prvom redu treba pomisliti na akutni GVHD ili infekciju (HSV, VZV, gljive...) (145).

Povraćanje svih NCI stupnjeva zabilježeno je u 61 % odraslih bolesnika čije je kondicioniranje pred autolognu transplantaciju je bilo temeljeno na melfalanu, a drugog i većeg stupnja u 7 % slučajeva (146). Očekivano je učestalost mučnine i povraćanja u našem uzorku kondicioniranja uglavnom temeljenog na melfalanu bila velika, dapače, svi ispitanici imali su barem jednu epizodu povraćanja nakon postupka reinfuzije, dok ih je 6,5 % imalo više od šest epizoda, koje su zahtijevale dodatnu intervenciju, poput započinjanja parenteralne prehrane. Naši rezultati vrlo su slični ranije navedenom istraživanju Barker i suradnika, dok je učestalost parenteralne prehrane od 81,8 % u našem uzorku zbog onemogućenog peroralnog unosa također sukladna do sada objavljenom.

Iako su pojedine studije utvrdile negativnu korelaciju indeksa nemasne mase (eng. lean body mass index, LBMI) i povraćanja (109), u našem istraživanju, ovisno o stanju uhranjenosti izraženom ITM-om i razinom serumskih albumina, u obje promatrane vremenske točke, razlika u učestalosti epizoda povraćanja između skupina nije bilo.

Prema podacima iz literature, incidencija proljeva u odraslih transplantiranih bolesnika varira od 50 % (145) do 97 % (146), dok je učestalost u skupini naših ispitanika također vrlo visoka, te je iznosila 100%. Naime, svi bolesnici imali su barem četiri proljevaste stolice kroz 24 h, dakle, blagi stupanj, dok je više od sedam stolica, treći stupanj toksičnosti po NCI kriterijima, imalo čak 39 % ispitanika. U vremenu prije prihvatanja presatka dijareja je posljedica oštećenja sluznice probavnog trakta uzrokovanog kondicioniranjem, npr. alkilirajućim agensom ili busulfanom, ili pak neutropeničnog kolitisa, koji se osim proljevom, manifestira bolovima, povraćanjem i distenzijom abdomena (142). Osim mijeloablativnih doza citostatika i lijekovi poput immunosupresiva, antibiotika, inhibitora protonske pumpe, soli magnezija i promotilirajućih agensa mogu uzrokovati proljev u posttransplantacijskom razdoblju, najčešće u prvim tjednima (147). U bilo kojem trenu nakon transplantacije treba pomišljati na infekciju kao uzrok proljeva, prvenstveno s *Clostridium difficile*, te u "post-engraftment" razdoblju u alogenoj transplantaciji na akutni GVHD, pogotovo ako je udružen sa simptomima poput povraćanja, osipa i žutice. Akutni GVHD uzrok je proljeva u oko trećine svih transplantiranih pacijenata, naročito ako proljev perzistira nakon trećeg posttransplantacijskog tjedna (147). Treći i četvrti stupanj gastrointestinalnog aGVHD povezan je sa značajnim mortalitetom, no u djece, uz adekvatnu immunosupresivnu terapiju, udružen je sa znatno boljim preživljenjem nego u odraslih (55 % naspram 25 %) (148). Drugi i viši stupanj proljeva povezan je češće sa značajnim elektrolitskim disbalansima, naročito hipokalijemijom, gubitkom tekućine, malnutricijom i hipoalbuminemijom te produljenom hospitalizacijom (146, 147). Povezanost vrijednosti serumskih albumina i učestalosti, odnosno, težine proljeva u našem uzorku, međutim, nije dokazana. Naše istraživanje također nije dokazalo povezanost stanja uhranjenosti izraženo ITM-om s pojavnošću proljeva.

Mukozitis je jedan od vrlo učestalih oblika gastrointestinalne toksičnosti, s incidencijom od gotovo 60-70 % za drugi i viši stupanj toksičnosti (149, 150). Produljuje hospitalizaciju, povećava potrebu za analgeticima, antibioticima i parenteralnom prehranom, produžava vrijeme za prihvatanje neutrofila i povisuje rizik infekcija vezanih uz probavni trakt (149, 150). Na njegovu pojavnost i stupanj utječe uglavnom vrsta i intenzitet kondicioniranja, prvenstveno doza melfalana (151, 152). Iako su ranija istraživanja multivarijantnom analizom pokazala da je ženski spol nezavisni rizični faktor i prediktor mukozitisa, kasnije studije nisu potvrdile navedenu tezu, dok se indeks tjelesne mase spominje kao nevažan čimbenik pojavnosti mukozitisa (103, 151, 152). Kasnije istraživanje Sucaka i suradnika predočava, naime, suprotne podatke prema kojima ITM negativno korelira sa stupnjem mukozitisa (109), čemu u prilog govori i naše istraživanje. Viši ITM na skupini naših ispitanika pokazao se,

naime, protektivnim u razvoju teških stupnjeva mukozitisa. Do istih je saznanja došla i skupina sa Shouvalom na čelu, koja je osim niskog ITM-a za razvoj umjerenog do teškog mukozitisa prepoznala kao rizične čimbenike i mlađu dob, pušenje, neposrednu izloženost antibioticima i metotreksatu (150).

Razina serumskih albumina, druge mjere stanja uhranjenosti, nije se pokazala rizičnim čimbenikom pojavnosti i intenziteta mukozitisa u našem istraživanju.

Jetreno oštećenje česta je komplikacija transplantacije krvotvornih matičnih stanica pa se tako povišenje transaminaza nalazi u oko 70 % odraslih alogeno transplantiranih bolesnika do godinu dana od transplantacije te u oko 25 % alogeno transplantirane djece u prve dvije posttransplantacijske godine, a čak i u blagom obliku smanjuje dugoročno preživljenje (153). Najčešći je uzrok jetrenog oštećenja toksičnost lijekova, slijede hepatalni SOS i GVHD (154). Povišenje transaminaza obično je jače izraženo u GVHD-u i SOS-u, nego u nespecifičnom oštećenju jetre, praćeno hiperbilirubinemijom u gotovo trećine slučajeva, što može pomoći u razlikovanju navedenih dviju teških hepatalnih komplikacija (141). SOS se češće javlja tijekom alogene transplantacije iako je nakon autolognog postupka karakteristično učestaliji u djece s neuroblastomom nego drugim solidnim tumorima, posljedica je oštećenja endotela i naknadne fibroze, uglavnom u prvih dva do četiri posttransplantacijska tjedna (154). Osim hiperbilirubinemijom, prezentira se hepatomegalijom i prirastom na tjelesnoj masi, a najčešće se povezuje s kondicioniranjem temeljenom na ciklofosfamid, poglavito kombiniranom sa zračenjem i busulfanom (145). U 70 % slučajeva uz intenzivnu podupiruću terapiju dolazi do spontanog oporavka, a antitrombotski lijek defibrotid smanjuje simptome i znakove bolesti u 42 % pacijenata (145). Hepatalni GVHD najčešće se javlja u sklopu zahvaćenosti čitavog gastrointestinalnog sustava, stoga je osim jetrenom disfunkcijom praćen i simptomima gornjeg i donjeg probavnog trakta, osipom, povremeno i vrućicom, a kako radiološkim metodama nije moguća jasna distinkcija od SOS-a, za pravilnu dijagnozu potrebna je biopsija (155).

Hepatotoksičnost izražena porastom vrijednosti transaminaza i bilirubina nije se pokazala čestim neželjenim događajem u našem istraživanju. Četvrti stupanj hepatoksičnosti u obliku izrazitog povišenja vrijednosti ALT-a i GGT-a zabilježen je samo u jednog pacijenta, dok je u 78-95 % ispitanika zabilježen tek blagi porast transaminaza i bilirubina, bez kliničkog korelata. Navedeno blago i tranzitorno jetreno oštećenje najvjerojatnije je posljedica toksičnosti lijekova, prvenstveno citostatika korištenih u kondicioniranju (ciklofosamid, busulfan) i antifungika (azola). SOS je evidentiran u jednom slučaju, djevojčice s Ewingovim

sarkomom, normalno uhranjene, kondicionirane Bu/Mel-om, u koje je simptomatskim liječenjem postignut kompletan oporavak.

Stanje uhranjenosti, predočeno kategorijama ITM-a i serumskih albumina, u našem istraživanju nije se pokazalo rizičnim čimbenikom akutne hepatotoksičnosti, a navedena korelacija nije pronađena niti naknadnim pretraživanjem dostupne literature.

Toksičnost lijekova (kalcineurin inhibitora u svrhu prevencije GVHD, vankomicina pri febrilnoj neutropeniji... ) (156, 157) glavni je renalni uzrok akutnog bubrežnog oštećenja nakon transplantacije, a u skupinu ranih uzroka ubrajaju se još hipovolemija, hemoragični cistitis kao posljedica reaktivacije virusa, reakcija presatka protiv primatelja i hepato-renalni sindromi kao posljedica jetrenog SOS-a (158).

Akutno bubrežno oštećenje jedan je od aspekata transplatacije krvotvornih matičnih stanica o kojem u djece postoji relativno malo saznanja, pa kako niti jedna od postojećih klasifikacija nije općeprihvaćena, stvarna prevalencija ostaje nepoznata. Incidencija u odraslih autologo transplantiranih bolesnika kreće se od 12 do 52 % (159), a prema istraživanju Kizilbasha i suradnika u populaciji transplantirane djece i adolescenta javlja se s učestalošću od 84 % (160). Pedijatrijska (p)RIFLE (eng. Risk, Injury, Failure, Loss, End- stage) klasifikacija temeljena je na promjeni glomerularne filtracije i količine urina, a kako uzima u obzir i reverzibilnost, odnosno, progresiju prema kroničnoj bolesti, doima se najpogodnijom za primjenu u djece (158). Serumski kreatinin ipak ostaje najčešće korišten parametar bubrežne funkcije, koji pak ovisi o stanju uhranjenosti, dobi i spolu te stanju hidracije, a čije vrijednosti u slučaju pogoršanja renalne funkcije rastu s vremenskom odgodom. Prema definiciji, porast serumskog kreatinina 1.5 do 2 puta od početnih vrijednosti smatra se blagim akutnim bubrežnim oštećenjem, a više od 3 puta trećim stadijem, koji zahtijeva nadomjesno bubrežno liječenje, sukladno klasifikaciji NCI-ja korištenoj u našem istraživanju (93,161). Procjenjuje se da će oko 15 % bolesnika podvrgnutih transplantaciji razviti kroničnu bubrežnu bolest (162). Oštećenje bubrežne funkcije težeg stupnja smatra se, pak, lošim prognostičkim faktorom preživljenja u autologo i alogeno transplantirane djece (160).

Potencijalno nefrotoksični citostatici korišteni u kondicioniranju u našem uzorku uključuju melfalan, busulfan, thiotepu i ciklofosfamid, također i karboplatinu, pri čemu se CEM režim češće povezuje s bubrežnim oštećenjem od Bu/Mel kondicioniranja (99). Aminoglikozidi (amikacin, gentamicin), koji su bili među najčešće korištenim antibioticima tijekom febrilne neutropenije, dodatno narušavaju sigurnosni profil. Aciklovir korišten u profilaksi seropozitivnih bolesnika kao i amfotericin B kao empirijska antifungalna terapija u prolongiranoj aplaziji daljnji su nefrorizični čimbenici. Unatoč brojnim, prethodno navedenim

faktorima rizika, 76 od ukupno 77 analiziranih bolesnika imalo je uredne do blago povišene vrijednosti serumskog kreatinina, a tek jedan ispitanik zadovoljavao je kriterije akutnog bubrežnog oštećenja drugog stupnja, reverzibilne prirode. S obzirom na retrospektivnu prirodu istraživanja, podaci poput količine izlučene mokraće ili izračuna glomerularne filtracije, koji bi dodatno okarakterizirali i kategorizirali bubrežnu funkciju, nisu bili dostupni. Prema rezultatima našeg istraživanja, temeljenim na vrijednosti serumskog kreatinina, nefrotoksičnost tijekom autologne transplantacije u djece, dakle, nije se pokazala kao čest i težak neželjeni događaj, stoga njezin utjecaj na ishod nije ni detaljnije bio ispitan. Stanje uhranjenosti izraženo ITM-om i serumskim albuminima također nije imalo utjecaja na pojavu nefrotoksičnosti u posttransplantacijskom razdoblju.

### **5.3.3. Elektrolitski disbalansi i disglukemija**

Elektrolitski disbalansi vrlo su česti nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica, etiologija njihovog nastanka je kompleksna i multifaktorijalna, a važnu ulogu ima prihvaćanje presatka. U populaciji odraslih, autologno transplantiranih bolesnika hipokalijemija javlja se s učestalošću od 81 % i hipomagnezijemija s 67 %, dok je najčešća hipofosfatemija s 91 %, a najmanje učestala hipokalcemija s 49 % (163). Vrijeme najdublje neravnoteže otprilike prethodi vremenu prihvaćanja presatka, osmi do deseti posttransplantacijski dan (163, 164). U alogeno transplantiranoj adultnoj populaciji incidencija hipofosfatemije i magnezijemije znatno je niža, s učestalošću 9,2 %, odnosno, 3 %, no i dalje je najviše izražena neposredno pred “engraftment” (165). Naime, preklapanje vremena najtežeg elektrolitskog poremećaja, prvenstveno hipofosfatemije i hipokalijemije, s vremenom prihvaćanja presatka, odnosno, neutrofila, tumači se tzv. “genesis sindromom”, masivnim prijelazom elektrolita u brzo rastuće stanice, što je najizraženije u hematološkim neoplazmama, poput multiplog mijeloma (164).

Blaga hipokalijemija zabilježena je u 75,3 % naših ispitanika, a gradus 4, s vrijednostima serumskog kalija  $< 2,5$  mmol/L, u 2,5 % bolesnika. Niskim serumskim vrijednostima kalija u ranom posttransplantacijskom razdoblju pridonosi upotreba diuretika, prvenstveno furosemina, u svrhu regulacije ravnoteže tekućine u fazi obavezne hiperhidracije, te u nadolazećim danima amfotericina B kao antifungalne terapije. Hipofosfatemiju barem blagog stupnja imali su svi naši ispitanici, a izraženiju, stupnja 3, imalo je nezanemarivih 31,2 %, koji su zahtijevali izdašnu elektrolitsku nadoknadu. Vrijednosti serumskog natrija kretale su se u zadovoljavajućem intervalu u 98,7 %, kao i serumskog magnezija u 93,5 % djece. Hipokalcemiju drugog do četvrtog stupnja imalo je 23,4 % ispitanika.

Istraživanje Wedrychowitza i suradnika utvrdilo je značajnu korelaciju težine mukozitisa s potrebama za kalijem i fosfatom (104). Naime, kako je u našem istraživanju utvrđena protektivna uloga višeg ITM-a na pojavnost teže kliničke slike mukozitisa, razumljivo je da pothranjena djeca imaju teže stupnjeve hipokalijemije te pretila djeca značajno blaže izraženu hipofosfatemiju.

Hiperglikemija je česti poremećaj nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica, povezan poglavito s primjenom steroida, imunosupresiva i parenteralne prehrane (166). Poremećene vrijednosti serumske glukoze, u obliku hipo- i hiperglikemije ili velikih varijacija vrijednosti, u odraslih bolesnika podvrgnutih alogenoj transplantaciji povezane su s većim rizikom infekcija i GVHD-om, odgođenim prihvaćanjem presatka i višom stopom smrtnosti, što se po pitanju infekcija i ishoda pokazalo točnim i u pedijatrijskoj populaciji (167). U autolognoj transplantaciji prosječno više posttransplantacijske vrijednosti glukoze nemaju utjecaja na vrijeme prihvaćanja presatka, no produljuju hospitalizaciju (168). Smatra se, naime, da hiperglikemija remeti imunološku funkciju, uzrokuje endotelijalnu disfunkciju, porast upalnih citokina, katabolizam masti i mišića te djeluje prokoagulantno (169).

Incidencija disglukemije u alogeno transplantirane djece u literaturi iznosi 43,9 % (167), dok je u našem uzorku konteksta autologne transplantacije značajno manja; zabilježeno je tek 3,9 % hiperglikemije 2. stupnja i 7,9 % hipoglikemije 2. stupnja, bez evidentiranih drastičnih varijacija, što se može pripisati generalno blažem posttransplantacijskom tijeku autolognog postupka bez potrebe za imunosupresivnom terapijom, adekvatnom odabiru hidracijskih otopina i svakodnevnoj titraciji glukozno-elektrolitskog sastava prilagođenog laboratorijskim nalazima, kao i pažljivom kliničko-laboratorijskom monitoringu tijekom primjene parenteralne prehrane.

#### **5.4. Utjecaj stanja uhranjenosti na ishod transplantacije hematopoetskih matičnih stanica u djece**

Zadnjih desetljeća stanje uhranjenosti ističe se kao relativno lako promjenjiv rizični faktor komplikacija i preživljenja liječenja malignih bolesti u djece i odraslih, iako su rezultati brojnih istraživanja često nejednoznačni ili kontradiktorni, te njegova uloga nije u potpunosti jasna.

Kao primjer istraživanja, koja negiraju ulogu nutritivnog statusa kao rizičnog faktora ishoda standardnog kemoterapijskog liječenja i transplantacije matičnih stanica u onkoloških pedijatrijskih bolesnika, navodimo studiju Fernandez i suradnika na velikoj kohorti s



povoljnom histologijom nefroblastoma (170), te Aplenca i suradnika u pedijatrijskih alogeno transplantiranih bolesnika (171).

Mnogo veći broj istraživanja prepoznaje stanje uhranjenosti kao čimbenik rizika liječenja onkoloških bolesnika, no nejasno je predstavlja li pothranjenost ili preuhranjenost veću ugrozu.

Pothranjeni adultni bolesnici liječeni autolognom transplantacijom zbog limfoma imaju znatno višu smrtnost, uglavnom vezanu uz samo liječenje, stoga zahtijevaju više razine podupiruće terapije od standardnih (172). Malnutricija u odraslih alogeno transplantiranih bolesnika povećava učestalost akutnog GVHD-a uz negativan utjecaj na preživljenje (173). Pothranjenost se, naime, povezuje sa smanjenom koštanom masom i mišićnom funkcijom, imunom disfunkcijom, promijenjenim hormonskim i citokinskim statusom, poremećenom kognitivnom disfunkcijom, usporenim zarastanjem rana, produljenom hospitalizacijom, potrebom za rehospitalizacijama i povećanom smrtnošću (174). Slična saznanja vrijede i za pedijatrijske bolesnike liječene alogenom transplantacijom, kod kojih je smanjena mišićna masa detektirana antropometrijskim mjerama ruke i koji imaju značajno višu smrtnost vezanu i nevezanu uz relaps (175).

Preuhranjenost, odnosno, pretilost smatra se multifaktorijalnom kroničnom bolesti, kao posljedica genetskih, fizioloških, psiholoških, kulturoloških i ekonomskih faktora (176), čija prevalencija kroz desetljeća raste. Povezana je s hipertenzijom, dijabetesom, hiperlipidemijom pa time i srčanom bolesti i cerebrovaskularnim inzultom, ali i određenim vrstama raka u odraslih (177), što ujedno znači i s povećanim mortalitetom.

Utjecaj preuhranjenosti na ishod transplantacije hematopoetskih matičnih stanica ostaje kontroverzan i dugo se smatrao kontraindikacijom za sam postupak (106). Retrospektivno istraživanje Bulleyja i suradnika prije više od deset godina u djece starije od 2 godine ukazalo je na pretilost kao negativan prognostički čimbenik ishoda alogene transplantacije (178). Čak 34 % djece i odraslih podvrgnutih alogenoj transplantaciji zbog hematoloških neoplazmi bilo je pretilo prema rezultatima Gleimera i suradnika, a njih dodatno 32 % preuhranjeno. U obje skupine zamijećena je niža stopa relapsa, no veća stopa smrtnosti nevezane uz relaps u usporedbi s normalno uhranjenim bolesnicima (179). Rezultati su konkordantni onima iz istraživanja Aplenca i suradnika na više od 3500 djece s hematološkim zloćudnim bolestima, liječenih alogenom transplantacijom uz kondicininiranje temeljeno na ciklofosfamid, među kojima su pretili imali manje relapsa, no pokazivali su trend više smrtnosti vezane uz transplantaciju (171). Komplikacije poput hiperglikemije češće su u preuhranjenih bolesnika,

ujedno je viša stopa infekcija i češća reakcija presatka protiv primatelja, što prema tome znači i porast transplantacijske smrtnosti (180).

Iznenadujuće, retrospektivno istraživanje jednog američkog centra na kohorti starijih bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom istaknulo je pozitivan učinak debljine kod postavljanja dijagnoze na ukupno preživljenje (181). Također je pozitivan učinak na ishod imao visok indeks tjelesne mase u skupini odraslih bolesnika podvrgnutih transplantaciji nakon kondicioniranja smanjenog intenziteta (106). Suprotan učinak i to na učestalost neželjenih događaja, zabilježen je u djece s akutnom mijeloičnom i akutnom limfoblastičnom leukemijom, u kojih je debljina pred terapiju održavanja predstavljala rizični faktor razvoja hipertenzije, hiperglikemije i hospitalizacija zbog febrilne neutropenije (182). U okolnostima autologne transplantacije odraslih bolesnika preuhranjenost i pretilost, obzirom na nimalo lošiji ishod, ne predstavljaju kontraindikaciju za zahvat (172).

U kontekstu našeg istraživanja stanje uhranjenosti, u trenutku postavljanja dijagnoze maligne bolesti, izraženo indeksom tjelesne mase i razinom serumskih albumina, nije se pokazalo statistički značajnim rizičnim čimbenikom ishoda i učestalosti neželjenih događaja predstojeće autologne transplantacije. Naime, razlike u pojavnosti vrućice, gastrointestinalnih komplikacija, hepatotoksičnosti, nefrotoksičnosti, elektrolitskih disbalansa i disglukemije, kao i vremenu prihvatanja presatka, broju potrebnih transfuzijskih pripravaka i duljini hospitalizacije među skupinama različitog nutritivnog statusa nije bilo, jednako kao niti u pojavnosti relapsa i smrtnog ishoda.

Kada je kao mjera stanja uhranjenosti korištena razina serumskih albumina u trenutku postupka autologne transplantacije perifernih matičnih stanica, razlike među skupinama različitog nutritivnog statusa u učestalosti neželjenih događaja i ishoda autologne transplantacije, također nije bilo. Međutim, razina serumskih albumina značajno korelira s indeksom tjelesne mase. Naime, u trenutku postavljanja dijagnoze i postupka transplantacije veći indeks tjelesne mase značajno je korelirao s višom razinom serumskih albumina. Drugim riječima, hipoalbuminemija u pedijatrijskih onkoloških bolesnika mogla bi se smatrati odrazom neuhranjenosti.

Stanje uhranjenosti u trenutku postupka autologne transplantacije perifernih matičnih stanica, izraženo indeksom tjelesne mase, pokazalo se statistički značajnim rizičnim čimbenikom učestalosti pojedinih neželjenih događaja autologne transplantacije. Naime, određeni elektrolitski disbalansi, hipokalemija i hipomagnezemija, bili su statistički značajno učestaliji u skupini pothranjenih bolesnika, a izraženija hipofosfatemija statistički značajno manje učestala u skupini bolesnika višeg indeksa tjelesne mase. Statistički značajno blaži stupanj

mukozitisa, jednog od najčešćih gastrointestinalnih neželjenih događaja, također je zabilježen u skupini bolesnika višeg indeksa tjelesne mase. Razlike u pojavnosti vrućice, hepatotoksičnosti, nefrotoksičnosti i disglukemije, kao i vremenu prihvatanja presatka, broju potrebnih transfuzijskih pripravaka i duljini hospitalizacije među skupinama različitog nutritivnog statusa nije bilo. Drugim riječima, teži mukozitis i jači elektrolitski disbalansi obilježili su tijek autologne transplantacije pothranjenih bolesnika.

Značajne razlike među skupinama različitog nutritivnog statusa, odnosno indeksa tjelesne mase, u pojavnosti povrata bolesti i smrtnog ishoda nije bilo, no izuzetno je važan rezultat prema kojem pothranjeni bolesnici ipak imaju tendenciju niže stope relapsa i boljeg preživljenja. Naime, statistički gledano, u slučaju veće skupine ispitanika, razlika bi možda bila značajna.

Rezultat naše studije je iznenađujući budući da je oprečan većini do sada objavljenih podataka u području nutricije i onkologije, no objašnjiv je u kontekstu suboptimalne prehrane i dugovječnosti, predmeta brojnih bazičnih medicinskih i manjeg broja kliničkih istraživanja u posljednjem desetljeću. Prospektivna studija na više od milijun odraslih bijelaca iz opće populacije pokazala je da su pretilost i preuhranjenost povezani s većom smrtnošću (183), iz čega nužno ne proizlazi teza protektivne uloge pothranjenosti, naročito zato što se pothranjenost djetinjstva povezivala s dugoročnim psiholoških posljedicama, ali i rizikom za dijabetes, hiperlipidemiju i hipertenziju odrasle dobi (184).

Prije desetak godina studija na životinjama pokazala je da kalorijski restriktivna prehrana produljuje životni vijek glodavaca (185). Uslijedila su istraživanja na ljudima, kada je dokazano da smanjeni unos proteina dovodi do nižih vrijednosti IGF-1, a određena zdrava prehrana do veće duljine telomera, odnosno, dugovječnosti (186). Prehrana s manje kalorija, koja neće uzrokovati pothranjenost, dokazano je protektivna u razvoju dijabetesa, hipertenzije i ateroskleroze, a moguće i protektivna u razvoju tumora (185, 187). Naime, smanjuje oksidativni stres, proizvodnju upalnih citokina, anaboličnih hormona i faktora rasta, s potencijalnim anti-tumorskim efektom (187). Osim u prevenciji metaboličkog sindroma, gladovanje u medicinski kontroliranim uvjetima (200 - 500 kcal, trajanja jedan do tri tjedna) pokazalo se učinkovitim u liječenju reumatskih bolesti i sindroma kronične boli, odnosno prevenciji većine kroničnih degenerativnih i upalnih bolesti (188). Teza pozitivne korelacije smanjenog kalorijskog unosa i dugovječnosti u općoj populaciji potvrđena je radom Dorlinga i suradnika i početkom tekuće godine (189).

Istraživanja na kroničnim bolesnicima, pa tako i u onkološkoj populaciji, međutim, su malobrojna. Pravi podatci o ulozi intermitentnog gladovanja na pojavnost raka u ljudi nisu

poznati, no dokazano je da dobra kontrola tjelesne mase, odnosno ITM-a, smanjuje vjerojatnost pojave malignih bolesti povezanih s pretilošću (npr. adenokarcinoma jednjaka i debelog crijeva) (190). Temeljem brojnih pretkliničkih istraživanja dokazano je da kratkotrajno gladovanje smanjuje toksičnost brojnih citostatika uz povećanu učinkovitost, što se može odnositi i na radioterapiju i inhibitore tirozin kinaze (191). Poznato je da zdrave, no ne i tumorske stanice prelaze u “zaštićeni mod” kada su izložene kratkotrajnom gladovanju, pa je mala kohorta odraslih onkoloških bolesnika sa značajnom redukcijom kalorijskog unosa manifestirala manje nuspojave kemoterapije, bez smanjenja terapijskog učinka liječenja (192).

Tvrdeći da pothranjena djeca sa solidnim tumorima možda ostvaruju bolje preživljenje po učinjenoj autolognoj transplantaciji, apsolutno ne osporavamo važnost nutritivne intervencije kada je ona indicirana i nužna, što je i opći stav akademske i stručne zajednice.

Enteralna prehrana preferirani je način prehrane u transplantiranih bolesnika u slučaju funkcionalnog probavnog trakta s obzirom na povoljan učinak na obnovu sluznice crijeva i mikrobioma (193). ESPEN smjernice preporučaju započinjanje nutritivne potpore u slučaju peroralnog unosa manjeg od 60 do 70 % osnovnih potreba kroz tri uzastopna dana te ukidanje u slučaju ponovnog uspostavljanja prehrane na usta koja premašuje 50 % potreba (194). Iako se enteralnim putem hranjenja tijekom transplantacije krvotvornih matičnih stanica u djece zadovolji gotovo upola manje energetske potrebe nego parenteralnim (79 % vs. 32-48 %) (72), s obzirom na moguće komplikacije, parenteralna prehrana u pedijatrijskih onkoloških bolesnika rezervirana je za djecu sa signifikantnom gastrointestinalnom disfunkcijom te onih u kojih je oralno ili enteralno hranjenje kontraindicirano (195). Kada se značajne probavne komplikacije ipak pojave, parenteralna prehrana, naime, omogućuje bolju kontrolu unosa tekućine, elektrolita i nutrijenata (196).

Potpuna parenteralna prehrana u odraslih, autologno transplantiranih bolesnika je, naime, povezana s većom učestalošću infekcija, hiperglikemijom te odgođenim vremenom prihvaćanja trombocita i prema tome većom potrebom za trombocitnim pripravcima, stoga njena primjena u odraslih, ali i djece, ne bi trebala biti standardna metoda nutritivne potpore prve linije (197, 198). Utjecaj na duljinu hospitalizacije i ukupno preživljenje u autologno transplantiranih odraslih bolesnika ovisno o vrsti prehrane, međutim, nije zabilježen (199). Budući da je negativan učinak autologne transplantacije na stanje uhranjenosti manje izražen nego u alogenoj, nutritivna potpora preporučuje se u slučaju teških komplikacija ili već postojeće teške pothranjenosti (200).

U više od dvije trećine naših ispitanika primjenjena je parenteralna prehrana, u prosječnom trajanju od 11 dana, što je nešto kraće od literaturnog podatka prosječnog trajanja od 19 dana u djece i adolescenata podvrgnutih autolognoj transplantaciji (104). Incidencija infekcija između skupine oralno i parenteralno hranjene djece nije se razlikovala, dok je u skupini parenteralne prehrane sasvim očekivano zabilježeno značajno više epizoda povraćanja i teži stupnjevi mukozitisa, koji su bili i razlog uvođenja parenteralne prehrane, sukladno podacima iz literature (104). Provođenje parenteralne prehrane nije skratilo vrijeme hospitalizacije niti smanjilo broj primijenjenih transfuzijskih pripravaka, dok je vrijeme prihvatanja presatka za neutrofile i trombocite bilo nešto dulje, ali ne značajno. Razlike u ishodu među skupinama ovisno o vrsti prehrane također nije bilo.

S obzirom na retrospektivnu prirodu istraživanja i dugi vremenski period opservacije, nije moguće jasno odrediti tadašnje kriterije uključivanja parenteralne prehrane, no zadnjih godina naš transplantacijski centar drži se preporuka europske transplantacijske grupe i oslanja na dostupne tvorničke pojedinačne pripravke aminokiselina ili kombinirane trokomponentne proizvode. Glutamin, vodotopivi i u mastima topivi vitamini, kao i elementi u tragovima, primjenjuju se također sukladno smjernicama društava gastroenterologa i preporukama proizvođača.

### **5.5. Utjecaj promjene tjelesne mase na pojavnost neželjenih događaja i ishod transplantacije hematopoetskih matičnih stanica u djece**

Literaturni podatci o utjecaju promjene tjelesne mase na pojavnost komplikacija i preživljenje nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica vrlo su šturi, ponovno oprečni, te reflektiraju tijek alogene transplantacije i odnose se uglavnom na adultnu populaciju.

Osim utjecaja niskog predtransplantacijskog ITM-a na lošije preživljenje prve alogene transplantacije odraslih bolesnika s akutnom mijeloidnom leukemijom, Baumgartner i suradnici dokazali su da je i negativna promjena tjelesne mase tijekom transplantacijskog razdoblja jak prognostički čimbenik lošijeg ishoda. Naime, izraženiji gubitak kilograma povezan je s većom rizikom za bakterijske i gljivične infekcije, time i duljom hospitalizacijom, te lošijom preživljenjem (200). Osim s produljenom hospitalizacijom, značajan gubitak tjelesne mase u autologno transplantiranih odraslih bolesnika povezan je i većim učestalošću potrebe za pojačanom intenzivnom skrbi (201). S druge strane, dobitak na težini (> 6 %) pokazao se kao rizični faktor rane smrtnosti, koja se prvenstveno pripisuje infektivnim komplikacijama, u autolognoj i alogenoj transplantaciji odraslih bolesnika, najvjerojatnije kao posljedica proinflatarnog stanja (202).

U razdoblju od postavljanja dijagnoze maligne bolesti do postupka autologne transplantacije tjelesna masa se povećala, u prosjeku 14 %, što ne iznenađuje s obzirom na proteklo vrijeme, koje je u prosjeku iznosilo 1,2 godine. Uz adekvatan nutritivni *support* rast i razvoj naših pedijatrijskih onkoloških bolesnika tekao je, dakle, barem u određenoj mjeri neometano, čemu u prilog govori i zadovoljavajuće stanje uhranjenosti većine ispitanika u trenutku transplantacije. U 18 ispitanika ipak je zabilježen gubitak tjelesne mase u navedenom razdoblju, u njih 7 manji od 5 %, te samo u jednog pacijenta veći od 20 %, što navodi na razmišljanje da je nutritivnu potporu u pojedinim, izoliranim slučajevima potrebno dodatno individualizirati i intenzivirati.

Promjena tjelesne mase u navedenom razdoblju nije imala utjecaja na pojavnost komplikacija i ishod autologne transplantacije u naših ispitanika, izuzev statistički značajno više vrućice u ranom posttransplantacijskom razdoblju, što se može objasniti proinflatornim stanjem. Naime, prirast na tjelesnoj masi povezuje se s bujanjem mikrookoliša masnog tkiva, što u slučajevima raka vezanih uz debljinu može potaknuti nastanak ili rast tumora, no patofiziološki se povezuje i s jačim upalnim odgovorom, razvojem (tumorske) vaskulature i fibroze (203).

U ranom posttransplantacijskom razdoblju, od početka kondicioniranja do otpusta nakon reinfuzije perifernih matičnih stanica, tjelesna masa se smanjila u prosjeku 4 %, što je tek nešto manje od literaturnog podatka od 5,1 % u adultnih autologno transplantiranih bolesnika. U više od polovice naših ispitanika gubitak je iznosio manje od 5 %, dok je u 7 bolesnika (9 %) zabilježen gubitak tjelesne mase od značajnih 10-20 %, što je upola manje nego u odraslih autologno transplantiranih bolesnika s kondicioniranjem temeljenom na melfalanu (146). Trećeg stupnja gubitka tjelesne mase po NCI kriterijima ( $> 20$  %) u navedenom razdoblju u našem uzorku nije bilo. Navedeni rezultati vjerojatno su odraz preventivnih nutritivnih mjera te velike zastupljenosti parenteralne prehrane (81,8 %) u ispitivanom uzorku. Iako prosječan posttransplantacijski gubitak tjelesne mase nije imao utjecaja na učestalost akutnih komplikacija i preživljenje naših bolesnika, značajan gubitak ( $> 5$  %) bio je statistički značajno povezan s višim stupnjem toksičnosti proljeva, težom hipokalcemijom i višim razinama vrućice, bez utjecaja na preživljenje. Naime, učestale i obilne proljevaste stolice, naročito produljenog trajanja, dovode do značajnog gubitka tjelesne mase. Smanjena razina ukupnog kalcija povezuje se s hipoalbuminemijom vezanom uz bolest jetre, nefrotski sindrom ili malnutriciju, a kako nama nisu poznate vrijednosti albumina u čitavom posttransplantacijskom razdoblju, moguće da je značajni gubitak težine doveo do izražene i nezabilježene hipoalbuminemije, koja je, pak, rezultirala smanjenjem razine serumskog

kalcija. Naši podaci su konkordantni rezultatima Burkea i suradnika, koji su pokazali da gubitak tjelesne mase >10 % tijekom liječenja djece s rhabdomyosarkomom značajno korelira s većom učestalošću akutnih toksičnosti višeg stupnja, no ne i preživljenjem (204). Međutim, navedeno istraživanje nije utvrdilo značajnu povezanost većeg gubitka tjelesne mase s učestalošću akutnih infekcija, dok je u našoj studiji u oba promatrana razdoblja u djece s većim gubitkom na težini zabilježeno više težih epizoda vrućice.

Jedan od potencijalnih nedostataka našeg istraživanja njegova je retrospektivna priroda, koja onemogućava utvrđivanje uzročno- posljedičnih veza varijabli i ishoda, što je, međutim, prebrođeno upotrebom odgovarajućih statističkih metoda. Drugo, broj ispitanika doima se malen, no obzirom na populaciju čitave zemlje te prevalenciju tumora dječje dobi, odražava nacionalnu praksu autologne transplantacije solidnih tumora u djece, te je zadovoljio statističke kriterije minimalne veličine uzorka i pokazao se adekvatnim za donošenje konkretnih zaključaka. Treće, iako ITM i vrijednosti serumskih albumina možda nisu idealne metode procjene stanja uhranjenosti, u nedostatku konsenzusa optimalnog načina utvrđivanja nutritivnog statusa i u svjetlu retrospektivne prirode istraživanja, u našem slučaju dokazale su se kao vjerodostojne.

Našim i navođenjem niza drugih, kontradiktornih rezultata dosadašnjih studija apostrofiramo potrebu za prospektivnim, kontroliranim i randomiziranim istraživanjima na adultnoj i pedijatrijskoj populaciji, koja bi jednoznačno utvrdila ulogu nutritivnog statusa kao rizičnog čimbenika u onkologiji.

Vjerujemo da će rezultati našeg istraživanja značajno doprinijeti boljem razumijevanju tijekom autologne transplantacije hematopoetskih matičnih stanica u djece te identificiranju prognostičkih čimbenika i potencijalnih intervencijskih meta, odnosno, pomoći osigurati bolju kvalitetu pedijatrijske onkološke skrbi.

## 6. ZAKLJUČAK

Stanje uhranjenosti, prikazano indeksom tjelesne mase, negativan je prognostički čimbenik učestalosti pojedinih neželjenih događaja autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica u djece. Pothranjena djeca značajno su sklonija težim elektrolitskim disbalansima, poput hipokalijemije ( $p=0,041$ ) i hipomagnezijemije ( $p=0,044$ ), dok je u djece višeg indeksa tjelesne mase zabilježeno značajno manje mukozitisa težeg stupnja ( $p=0,016$ ) kao i izraženije hipofosfatemije ( $p=0,038$ ). Iako se utjecaj nutritivnog statusa izražen indeksom tjelesne mase na ishod autologne transplantacije nije pokazao statistički značajnim, prvenstveno zbog male veličine uzorka, nazire se trend u kojem pothranjena djeca imaju manju stopu relapsa te posljedično bolje preživljenje.

Nutritivni status, prikazan razinom serumskih albumina, nije se pokazao značajnim prediktorom pojave neželjenih događaja te stope relapsa i mortaliteta u autolognoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica u djece. Vrijednosti serumskog albumina, međutim, značajno pozitivno koreliraju s indeksom tjelesne mase u trenutku postavljanja dijagnoze ( $p=0,026$ ), kao i u trenutku transplantacije ( $p=0,016$ ). Hipoalbuminemija se u djece sa zloćudnim bolestima, dakle, može smatrati odrazom pothranjenosti.

Promjena tjelesne mase u razdoblju od postavljanja dijagnoze do vremena autologne transplantacije nije imala utjecaja na pojavnost neželjenih događaja i ishod autologne transplantacije, osim veće učestalosti vrućica u ranom posttransplantacijskom razdoblju ( $p=0,007$ ). Gubitak tjelesne mase  $>5\%$  u razdoblju od trenutka transplantacije do otpusta statistički je značajno korelirao s višim stupnjem vrućice ( $p=0,014$ ), težim proljevom ( $p=0,009$ ) i izraženijom hipokalcemijom ( $p=0,011$ ), bez utjecaja na preživljenje.

Stanje uhranjenosti pedijatrijskih onkoloških bolesnika predskazatelj je učestalosti neželjenih događaja i ishoda autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica, koji, prepoznat kao rizični čimbenik, uz adekvatnu intervenciju može pridonijeti uspješnosti liječenja zloćudnih bolesti u djece.



## 7. LITERATURA

1. American Cancer Society. [Internet]. USA: [cited 2017 May 2]. Available from: <http://www.cancer.org>.
2. World Health Organization. [Internet]. USA: [cited 2019 March 3]. Available from <http://www.who.int>.
3. Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM, Stratton KK, Bishop K, Krull KR, et al. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(4):653-63.
4. Centers for Disease Control and Prevention. [Internet]. USA: [cited 2019 March 3]. Available from <http://www.cdc.gov>.
5. Kyu HH, Stein CE, Boschi Pinto C, Rakovac I, Weber MW, Dannemann Purnat T, et al. Causes of death among children aged 5-14 years in the WHO European Region: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(5):321-37.
6. Spector LG, Pankratz N, Marcotte EL. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(1):11-25.
7. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M et al; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018;391(10125):1023-75.
8. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R et al; CONCORD Working Group. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol.* 2008;9(8):730-56.
9. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS et al; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet.* 2015;385(9972):977-1010.
10. Bonaventure A, Harewood R, Stiller CA, Gatta G, Clavel J, Stefan DC et al; CONCORD Working Group. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995-2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. *Lancet Haematol.* 2017 May;4(5):e202-e217.

11. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719-31.
12. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [Internet]. [cited 2019 March 3]. Available from: <http://www.hzjz.hr>.
13. Schmiegelow K, Müller K, Mogensen SS, Mogensen PR, Wolthers BO, Stoltze UK, et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy. *F1000Research* 2017;6(F1000 Faculty Rev):444.
14. Wong CI, Zerillo JA, Stuver SO, Siegel JH, Jacobson JO, McNiff KK. Role of adverse events in unscheduled hospitalizations among patients with solid tumors who receive medical oncology treatment. *J Oncol Pract.* 2019;15(1):e39-e45.
15. Huugen D, Schouten HC, Bos GMJ. Advantages and limitations of (non-) myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *The Netherlands Journal of Medicine.* 2002;60(4):162-9.
16. Tabbara IA, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results. *Arch Intern Med.* 2002;162(14):1558-66.
17. Saletta F, Seng MS, Lau LM. Advances in paediatric cancer treatment. *Transl Pediatr.* 2014;3(2):156-82.
18. Rosenberg AR, Orellana L, Ullrich C, Kang T, Geyer JR, Feudtner C, et al. Quality of life in children with advanced cancer: a report from the PediQUEST study. *J Pain Symptom manage.* 2016;52(2):243-53.
19. American Childhood Cancer Organization. [Internet]. USA: [cited 2019 March 3]. Available from: <http://www.acco.org>.
20. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103.
21. Hjorth L, Haupt R, Skinner R, Grabow D, Byrne J, Karner S, et al. Survivorship after childhood cancer: PanCare: a European network to promote optimal long-term care. *Eur J Cancer* 2015;51:1203–11.
22. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:1572–82.
23. Armenian SH, Robison LL. Childhood cancer survivorship: an update on evolving paradigms for understanding pathogenesis and screening for therapy-related late effects. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25(1):16-22.

24. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1863-9.
25. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Aljurf M, Atsuta Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(6):778-85.
26. Munchel A, Chen A, Symons H. Emergent Complications in the Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patient. *Clin Pediatr Emerg Med.* 2011;12(3):233-44.
27. Hatzmichael E, Tuthill M. Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications.* 2010;3:105-17.
28. Lennard AL, Jackson GH. Stem cell transplantation. *BMJ.* 2000;321:433-7.
29. Barrett D, Fish JD, Grupp SA. Autologous and allogeneic cellular therapies for high-risk pediatric solid tumors. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57(1):47-66.
30. Satwani P, Ahn KW, Carreras J, Abdel-Azim H, Cairo MS, Cashen A, et al. A Prognostic Model Predicting Autologous Transplantation Outcomes in Children, Adolescents and Young Adults with Hodgkin Lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50(11):1416-23.
31. Gui W, Su L, He J, Wang L, Guan T. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children and adolescents with non-Hodgkin lymphoma. *Oncol Lett.* 2015;10:1826-30.
32. Fish JD, Grupp SA. Stem cell transplantation for neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(2):159-65.
33. Talleur A, Triplett B, Federico S, Mamcarz E, Janssen W, Shook D, et al. Consolidation therapy for newly diagnosed pediatric high-risk neuroblastoma patients using busulfan/melphalan, autologous hematopoietic cell transplant, anti-GD2 antibody, GM-CSF, IL-2 and haploidentical NK cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23(11):1910-7.
34. Grupp Sa, Asgharzadeh s, Gregory Y. Neuroblastoma: Issues in transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(1 Suppl):S92-100.

35. Gardner S, Carreras J, Boudreau C, Camitta BM, Adams RH, Chen AR, et al. Myeloablative therapy with autologous stem cell rescue for patients with Ewing sarcoma. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(10):867–72.
36. Tenneti P, Zahid U, Iftikhar A, Yun S, Sohail A, Warraich Z, et al. Role of High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Children and Young Adults with Relapsed Ewing's Sarcoma: A Systematic Review. *Sarcoma.* 2018;2640674.
37. Koo J, Silverman S, Neuchterlein B, Keating AK, Verneris MR, Foreman NK, et al. Safety and feasibility of outpatient autologous stem cell transplantation in pediatric patients with primary central nervous system tumors. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1605–13.
38. Landenstein R, Glogova E, Lanza F. Solid Tumours. U: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, ur. *The EBMT Handbook. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies.* Cham: Springer Open; 2019. Str. 685-98.
39. Malogolowkin MH, Hemmer MT, Le-Rademacher J, Hale GA, Metha PA, Smith AR, et al. Outcomes following autologous hematopoietic stem cell transplant for patients with relapsed Wilms' Tumor: A CIBMTR retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52(11): 1549–55.
40. Stiff PJ, Agovi M-A, Antman KH, Blaise D, Camitta BM, Cairo MS, et al. High-dose chemotherapy with blood or bone marrow transplants for rhabdomyosarcoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(4):525–32.
41. Peinemann F, Kröger N, Bartel C, Grouven U, Pittler M, Erttmann R, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for metastatic rhabdomyosarcoma--a systematic review. *PLoS One.* 2011;6(2):e17127.
42. Peinemann F, Labeit AM. Autologous haematopoietic stem cell transplantation following high-dose chemotherapy for non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: a Cochrane systematic review\*. *BMJ Open.* 2014;4(7):e005033.
43. Hatzimichael E, Tuthill M. Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells Cloning.* 2010;3:105–17.
44. Sahdev I, Abdel-Azim H. Hematopoietic stem cell transplantation. U: Lanzkowsky P, ur. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology.* London. Elsevier; 2016. Str. 577-604.
45. Jaing T-H. Complications of haematopoietic stem cell transplantation. *ISBT Sci Ser.* 2011;6:332–6.

46. Hierlmeier S, Eyrich M, Wöfl M, Schlegel PG, Wiegering V. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A retrospective analysis over 11 years. *PLoS One*. 2018;13(10):e0204914.
47. Chow EJ, Cushing-Haugen KL, Cheng GS, Boeckh M, Khera N, Lee SJ, et al. Morbidity and Mortality Differences Between Hematopoietic Cell Transplantation Survivors and Other Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2017;35(3):306-13.
48. Trahair TN, Vowels MR, Johnston K, Cohn RJ, Russell SJ, Neville KA, et al. Long-term outcomes in children with high-risk neuroblastoma treated with autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(8):741-6.
49. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2230-9.
50. Jantunen E, Itälä M, Lehtinen T, Kuittinen O, Koivunen E, Leppä S, et al. Early treatment-related mortality in adult autologous stem cell transplant recipients: a nation-wide survey of 1482 transplanted patients. *Eur J Haematol*. 2006;76(3):245-50.
51. Ali N, Adil SN, Shaikh MU. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation-10 Years of Data From a Developing Country. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4(8):873-7.
52. Norkin M and Wingard JR. Recent advances in hematopoietic stem cell transplantation. *F1000Research*. 2017;6(F1000 Faculty Rev):870.
53. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. *Rambam Maimonides Med J*. 2014;5(4):e0028.
54. Seo J, Kim DH, Lim JS, Koh JS, Yoo JY, Kong CB, et al. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of children and adolescents with Ewing sarcoma family of tumors. *Korean J Pediatr*. 2013;56(9):401-6.
55. Lee JW, Lim DH, Sung KW, Lee HJ, Yi ES, Yoo KH, et al. Tandem High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for High-Grade Gliomas in Children and Adolescents. *J Korean Med Sci*. 2017;32(2):195-203.
56. Abdalla A, Hammad M, Hafez H, Zaghloul MS, Taha H, El-Hennawy G, et al. Outcome predictors of autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: Single-center experience in a lower-middle-income country. *Pediatr Transplant*. 2019;23(6):e13531.

57. Forcina A, Noviello M, Carbone MR, Bonini C, Bondanza A. Predicting the Clinical Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: The Long and Winding Road toward Validated Immune Biomarkers. *Front Immunol.* 2013;4:71.
58. Mancini N, Greco R, Pasciuta R, Barbanti MC, Pini G, Morrow OB, et al. Enteric Microbiome Markers as Early Predictors of Clinical Outcome in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: Results of a Prospective Study in Adult Patients. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4):ofx215.
59. Antičić-Degač K, Kaić-Rak A, Mesaroš-Kanjski E, Petrović Z, Capak K. Stanje uhranjenosti i prehrambene navike školske djece u Hrvatskoj. *Pediatr Croat.* 2004;48(1):9-15.
60. Musić Milanović S, Bukal D. Epidemiologija debljine – javnozdravstveni problem. *Medicus.* 2018;27(1):7-13.
61. Slavić I. Stanje uhranjenosti djece primljene na Odsjek za gastroenterologiju Klinike za dječje bolesti “Kantrida”, KBC Rijeka. *Medicina* 2003;42(39):253-9.
62. Bechard LJ, Duggan C, Touger-Decker R, Parrott JS, Rothpletz-Puglia P, Byham-Gray L, et al. Nutritional Status Based on Body Mass Index Is Associated With Morbidity and Mortality in Mechanically Ventilated Critically Ill Children in the PICU. *Crit Care Med.* 2016;44(8):1530-7.
63. Jacquelin-Ravel N, Pichard C. Clinical nutrition, body composition and oncology: A critical literature review of the synergies. *Crit Rev Oncol Hemat.* 2012;84:37-46.
64. Ezeoke CC, Morely JE. Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015;6:287-302.
65. Smith DE, Stevens MC, Booth IW. Malnutrition at diagnosis of malignancy in childhood: common but mostly missed. *Eur J Pediatr.* 1991;150:318-22.
66. Joffe L, Dwyer S, Glade Bender JL, Frazier AL, Ladas EJ. Nutritional status and clinical outcomes in pediatric patients with solid tumors : A systematic review of the literature. *Semin Oncol.* 2019;46(1):48-56.
67. Villanueva G, Blanco J, Rivas S, Molina AL, Lopez N, Fuentes AL, et al. Nutritional status at diagnosis of cancer in children and adolescents in Guatemala and its relationship to socioeconomic disadvantage: A retrospective cohort study. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(6):e27647.
68. Lifson LF, Hadley GP, Wiles NL, Pillay K. Nutritional status of children with Wilms' tumour on admission to a South African hospital and its influence on outcome. *Blood Cancer.* 2017;64(7).

69. Totadri S, Trehan A, Mahajan D, Viani K, Barr R, Ladas EJ. Validation of an algorithmic nutritional approach in children undergoing chemotherapy for cancer. *Blood Cancer*. 2019;66(12):e27980.
70. Revuelta Iniesta R, Paciarotti I, Davidson I, McKenzie JM, Brougham MFH, Wilson DC. Nutritional status of children and adolescents with cancer in Scotland: A prospective cohort study. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;32:92-106.
71. Papadopoulou A, Williams MD, Darbyshire PJ, Booth IW. Nutritional support in children undergoing bone marrow transplantation. *Clin Nutr*. 1998;17(2):57-63.
72. Cohen J, Maurice L. Adequacy of nutritional support in pediatric blood and marrow transplantation. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2010;27(1):40-7.
73. Espinoza M, Perelli J, Olmos R, Bertin P, Jara V, Ramírez P. Nutritional assessment as predictor of complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38:7-14.
74. Iversen PO, Wisløff F, Gulbrandsen N. Reduced nutritional status among multiple myeloma patients during treatment with high-dose chemotherapy and autologous stem cell support. *Clin Nutr*. 2010;29(4):488-91.
75. Rieger CT, Wischumerski I, Rust C, Fiegl M. Weight Loss and Decrease of Body Mass Index during Allogeneic Stem Cell Transplantation Are Common Events with Limited Clinical Impact. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145445.
76. Zemrani B, Yap JK, Van Dort B, Evans V, Bartle J, Shandley D, et al. Nutritional challenges in children with primary immunodeficiencies undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Nutr*. 2019:S0261-5614(19)33201-7.
77. Rodgers C. Weight gain and height velocity in young children 1 year following bone marrow transplant: a single institution study. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2004;21(6):358-63.
78. Barr R, Collins L, Nayiager T, Doring N, Kennedy C, Halton J, et al. Nutritional status at diagnosis in children with cancer. 2. An assessment by arm anthropometry. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(3):e101-4.
79. Wang B, Yan X, Cai J, Wang Y, Liu P. Nutritional assessment with different tools in leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Chin J Cancer Res*. 2013; 25(6):762–9.
80. Zhang YH, Xie FY, Chen YW, Wang HX, Tian WX, Sun WG, et al. Evaluating the Nutritional Status of Oncology Patients and Its Association with Quality of Life. *Biomed Environ Sci*. 2018;31(9):637-44.

81. Vázquez de la Torre MJ, Stein K, Vázquez Garibay EM, Kumazawa Ichikawa MR, Troyo Sanromán R, Salcedo Flores AG, et al. Patient-Generated Subjective Global Assessment of nutritional status in pediatric patients with recent cancer diagnosis. *Nutr Hosp.* 2017;34(5):1050-8.
82. Urbain P, Birlinger J, Ihorst G, Biesalski HK, Finke J, Bertz H. Body mass index and bioelectrical impedance phase angle as potentially modifiable nutritional markers are independent risk factors for outcome in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol.* 2013;92(1):111-9.
83. Morishita S, Kaida K, Tanaka T, Itani Y, Ikegame K, Okada M, et al. Prevalence of sarcopenia and relevance of body composition, physiological function, fatigue, and health-related quality of life in patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer.* 2012;20(12):3161-8.
84. Castillo-Martínez L, Castro-Eguiluz D, Copca-Mendoza ET, Pérez-Camargo DA, Reyes-Torres CA, Ávila EA, et al. Nutritional Assessment Tools for the Identification of Malnutrition and Nutritional Risk Associated with Cancer Treatment. *Rev Invest Clin.* 2018;70(3):121-5.
85. Toro JJ, Haile DJ, Chao JH, Schneider D, Jewell PS, Lee S, et al. The department of veterans affairs nutritional status classification scheme allows for rapid assessment of nutritional status prior to autologous peripheral blood stem cell transplantation and identifies patients at high risk of transplant-related complications. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(9):1060-5.
86. Sivgin S, Baldane S, Ozenmis T, Keklik M, Kaynar L, Kurnaz F, et al. The impact of pretransplant hypoalbuminemia on survival in patients with leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT): a nutritional problem? *Transplant Proc.* 2013; 45:3371-4.
87. Leite HP, Rodrigues da Silva AV, de Oliveira Iglesias SB, Koch Nogueira PC. Serum Albumin Is an Independent Predictor of Clinical Outcomes in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(2):e50-7.
88. Fuji S, Takano K, Mori T, Eto T, Taniguchi S, Ohashi K, et al. Impact of pretransplant body mass index on the clinical outcome after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(12):1505-12.
89. White M, Murphy AJ, Hallahan A, Ware RS, Fraser C, Davies PSW. Survival in overweight and underweight children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(10):1120-3.



90. Lange BJ, Gerbing RB, Feusner J, Skolnik J, Sacks N, Smith FO, et al. Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia. *JAMA*. 2005;293(2):203-11.
91. Hadjibabaie M, Tabeeifar H, Alimoghaddam K, Iravani M, Eslami K, Honarmand H, et al. The relationship between body mass index and outcomes in leukemic patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant*. 2012;26(1):149-55.
92. Orgel E, Sposto R, Malvar J, Seibel NL, Ladas E, Gaynon PS, et al. Impact on survival and toxicity by duration of weight extremes during treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1331-7.
93. US National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf)
94. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205–16.
95. Perales MA, Bonafede M, Cai Q, Garfin PM, McMorrow D, Josephson NC, et al. Real-World Economic Burden Associated with Transplantation-Related Complications. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1788-94.
96. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al., for the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51(6): 786–92.
97. Osorio DS, Dunkel IJ, Cervone KA, Goyal RK, Lo KMS, Finlay JL, et al. Tandem Thiotepe with Autologous Hematopoietic Cell Rescue in Patients with Recurrent, Refractory or Poor Prognosis Solid Tumor Malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(1):10.1002/pbc.26776.
98. Khandelwal P, Millard HR, Thiel E, Abdel-Azim H, Abraham AA, Auletta JJ, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplant Activity in Pediatric Cancer between 2008 and 2014 in the United States: A CIBMTR Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23(8):1342–9.

99. Elzembely MM, Park JR, Riad KF, Sayed HA, Pinto N, Carpenter PA, et al. Acute Complications After High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Rescue in Pediatric Patients With High-Risk Neuroblastoma Treated in Countries With Different Resources. *J Glob Oncol*. 2018;4:1-12.
100. Jillella AP, Ustun C. What is the optimum number of CD34+ peripheral blood stem cells for an autologous transplant? *Stem Cells Dev*. 2004;13(6):598-606.
101. Gangatharan SA, Kuruvilla J, Kukreti V, Keating A, Maganti M, Pintilie M, et al. Stem Cell Dose and Time To Engraftment Does Not Predict Outcome After Autologous Stem Cell Transplantation For Relapsed Aggressive NHL. *Blood*. 2013;122(21):5542.
102. Goncalves TL, Benvegna DM, Bonfanti G. Specific factors influence the success of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Oxid Med Cell Longev*. 2009; 2(2):82–7.
103. Lau JE, Weber C, Earl M, Rybicki LA, Carlstrom KD, Wenzell CM, et al. Outcomes after autologous SCT in lymphoma patients grouped by weight. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(5):652-7.
104. Wedrychowicz A, Spodaryk M, Krasowska-Kwiecień A, Goździk J. Total parenteral nutrition in children and adolescents treated with high-dose chemotherapy followed by autologous haematopoietic transplants. *Br J Nutr*. 2010;103(6):899-906.
105. Lutfi F, Skelton WP IV, Wang Y, Rosenau E, Farhadfar N, Murthy H, et al. Clinical predictors of delayed engraftment in autologous hematopoietic celltransplant recipients. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2020;13(1):23-31.
106. Jaime-Pérez JC, Colunga-Pedraza PR, Gutiérrez-Gurrola B, Brito-Ramírez AS, Gutiérrez-Aguirre H, Cantú-Rodríguez OG, et al. Obesity is associated with higher overall survival in patients undergoing an outpatient reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplant. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;51(1):61-5.
107. Hadjibabaie M, Irvani M, Taghizadeh M, Ataie-Jafari A, Shamshiri AR, Mousavi SA, et al. Evaluation of nutritional status in patients undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(7):469-73.
108. Negrin RS. Hematopoietic support after hematopoietic cell transplantation. U: UpToDate [Internet]. USA: UptoDate;2019[cited 2020 March 30]. Available from <http://www.uptodate.com>
109. Sucak GT, Suyanı E, Baysal NA, Altındal Ş, Çakar MK, Akı ŞZ, et al. The role of body mass index and other body composition parameters in early post-transplant

- complications in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation with busulfan-cylophosphamide conditioning. *Int J Hematol.* 2012;95(1):95-101.
110. So JE, Lee JS, Kim JY. Nutritional intake and nutritional status by the type of hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Nutr Res.* 2012;1:3-12.
111. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle JH, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(2):138-45.
112. Sällfors Holmqvist A, Chen Y, Wu J, Battles K, Bhatia R, Francisco L, et al. Late mortality after autologous blood or marrow transplantation in childhood: a Blood or Marrow Transplant Survivor Study-2 report. *Blood.* 2018;131(24):2720–9.
113. Olaya Vargas A, Rivera Luna R, Perez Garcia M, Cárdenas Cardos R, Velasco Hidalgo L, LordMéndez Jácome D, et al. Consolidation treatment for high risk solid tumors in children with myeloablative chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013;35(5):343–6.
114. Zhang W-L, Zhang Y, Zhi T, Huang D-S, Wang Y-Z, Hong L, et al. High-dose chemotherapy combined with autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with advanced malignant solid tumors: A retrospective analysis of 38 cases. *Oncol Lett.* 2015;10(2):1047–53.
115. Rzepecki P, Barzal J, Sarosiek T, Oborska S, Szczylik C. Which parameters of nutritional status should we choose for nutritional assessment during hematopoietic stem cell transplantation? *Transplant Proc.* 2007;39(9):2902-4.
116. Fuji S, Kim SW, Fukuda T, Kamiya S, Kuwahara S, Takaue Y. Positive impact of maintaining minimal caloric intake above 1.0 x basal energy expenditure on the nutritional status of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2009;84(1):63-4.
117. Teagarden AM, Skiles JL, Beardsley AL, Hobson MJ, Moser EAS, Renbarger JL et al. Low serum albumin levels prior to pediatric allogeneic HCT are associated with increased need for critical care interventions and increased 6-month mortality. *Pediatr Transplant.* 2017;21(6).
118. Campos DJ, Boguszewski CL, Funke VA, Bonfim CM, Kulak CA, Pasquini R, et al. Bone mineral density, vitamin D, and nutritional status of children submitted to hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition.* 2014;30(6):654-9.

119. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition Journal*. 2010; 9:69.
120. Gaynor EP, Sullivan PB. Nutritional status and nutritional management in children with cancer. *Arch Dis Child*. 2015;100(12):1169-72.
121. Połubok J, Malczewska A, Rapała M, Szymocha J, Kozicka M, Dubieńska K, et al. Nutritional status at the moment of diagnosis in childhood cancer patients. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2017;23(2):77-82.
122. Sala A, Rossi E, Antillon F, Molina AL, de Maselli T, Bonilla M, et al. Nutritional status at diagnosis is related to clinical outcomes in children and adolescents with cancer: a perspective from Central America. *Eur J Cancer*. 2012;48:243-52.
123. Brinksma A, Huizinga G, Sulkers E, Kamps W, Roodbol P, Tissing W. Malnutrition in childhood cancer patients: a review on its prevalence and possible causes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;83(2):249-75.
124. Yoruk MA, Durakbasa CU, Timur C, Sahin SS, Taskin EC. Assessment of Nutritional Status and Malnutrition Risk at Diagnosis and Over a 6-Month Treatment Period in Pediatric Oncology Patients With Hematologic Malignancies and Solid Tumors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(5):e308-e21.
125. Liu P, Wang B, Yan X, Cai J, Wang Y. Comprehensive evaluation of nutritional status before and after hematopoietic stem cell transplantation in 170 patients with hematological diseases. *Chin J Cancer Res*. 2016;28(6):626-33.
126. Pereira AZ, Victor ES, Vidal Campregher P, Piovacari SMF, Bernardo Barban JS, Pedreira WL, et al. High body mass index among patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: results of a cross-sectional evaluation of nutritional status in a private hospital. *Nutr Hosp*. 2015;32(6):2874-9.
127. Barritta de Defranchi RL, Bordalejo A, Cañueto I, Villar A, Navarro E. Evolution of nutritional status in patients with autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Support Care Cancer*. 2015;23(5):1341-7.
128. Urbain P, Birlinger J, Lambert C, Finke J, Bertz H, Biesalski HK. Longitudinal follow-up of nutritional status and its influencing factors in adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation *Bone Marrow Transplant* 2013;48(3):446-51.
129. Anderson LJ, Yin C, Burciaga R, Lee J, Crabtree S, Migula D, et al. Assessing Cachexia Acutely after Autologous Stem Cell Transplant. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9).pii: E1300.

130. Hung YC, Bauer J, Horsley P, Waterhouse M, Bashford J, Isenring E. Changes in nutritional status, body composition, quality of life, and physical activity levels of cancer patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2013;21(6):1579-86.
131. Koç N, Gündüz M, Tavil B, Azik MF, Coşkun Z, Yardımcı H, et al. Beneficial Effect of the Nutritional Support in Children Who Underwent Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2017;15(4):458-62.
132. Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, Petersen FB, Fisher LD, Clift RA, Thomas ED. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1988;6(10):1562-8.
133. Nieder ML, McDonald GB, Kida A, Hingorani S, Armenian SH, Cooke KR, et al. National Cancer Institute-National Heart, Lung and Blood Institute/pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: long-term organ damage and dysfunction. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(11):1573-84.
134. Atsuta Y, Hirakawa A, Nakasone H, Kurosawa S, Oshima K, Sakai R, et al; Late Effect and Quality of Life Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Late Mortality and Causes of Death among Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(9):1702-9.
135. Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, et al; Acute and Chronic Leukemia Working Parties; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(9):757-69.
136. Srinivasan A, McLaughlin L, Wang C, Srivastava DK, Shook DR, Leung W, Hayden RT. Early infections after autologous hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents: the St. Jude experience. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(1):90-7.
137. Choi YB, Yi ES, Kang JM, Lee JW, Yoo KH, Kim YJ, et al. Infectious Complications during Tandem High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Children with High-Risk or Recurrent Solid Tumors. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162178.

138. Satlin MJ, Walsh TJ. Multidrug-resistant Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, and vancomycin-resistant Enterococcus: Three major threats to hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(6).
139. Auner HW, Zebisch A, Ofner P, Sill H, Linkesch W, Krause R. Evaluation of potential risk factors for early infectious complications after autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with lymphoproliferative diseases. *Ann Hematol.* 2005;84(8):532-7.
140. Ferreira EE, Guerra DC, Baluz K, de Resende Furtado W, da Silva Bouzas LF. Nutritional status of patients submitted to transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: a retrospective study. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2014;36(6):414-9.
141. Barker CC, Anderson RA, Sauve RS, Butzner JD. GI complications in pediatric patients post-BMT. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(1):51-8.
142. Atilla E, Ataca Atilla P, Cengiz Seval G, Bektaş M, Demirer T. Current approach to early gastrointestinal and liver complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(2):122-31.
143. Patel P, Robinson PD, Thackray J, Flank J, Holdsworth MT, Gibson P, et al. Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: A focused update. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(10).
144. Carroll C, Clinton F, Smith A, Fox A, Capra M, Pears J, et al. Revised antiemetics guidelines and the impact on nutritional status during induction chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(12):e27386.
145. Tuncer HH, Rana N, Milani C, Darko A, Al-Homsi S. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterol.* 2012;18(16):1851–60.
146. Gordillo C, Parmar S, Blanco M, Delille EM, Assal A, Mapara MY, et al. Gastrointestinal Toxicity of High-Dose Melphalan in Autologous Stem-Cell Transplantation: Identification of Risk Factors and a Benchmark for Experimental Therapies. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):5464.
147. Hamdeh S, Abdelrahman AAM, Elsallabi O, Pathak R, Giri S, Mosalpuria K, et al. Clinical approach to diarrheal disorders in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *World J Hematol.* 2016;5(1):23-30.
148. Uygun V, Uygun DF, Daloğlu H, Öztürkmen SI, Karasu G, Hazar V, et al. Outcomes of high-grade gastrointestinal graft-versus-host disease posthematopoietic stem cell transplantation in children. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(44):e5242.

149. Jo KS, Kim NC. [Incidence and factors influencing oral mucositis in patients with hematopoietic stem cell transplantation]. *J Korean Acad Nurs.* 2014;44(5):542-51.
150. Shovel R, Kouniavski E, Fein J, Danylesko I, Shem-Tov N, Geva M, et al. Risk factors and implications of oral mucositis in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2019;103(4):402-9.
151. Vokurka S, Steinerova K, Karas M, Koza V. Characteristics and risk factors of oral mucositis after allogeneic stem cell transplantation with FLU/MEL conditioning regimen in context with BU/CY2. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(9):601-5.
152. Vokurka S, Bystrická E, Koza V, Scudlová J, Pavlicová V, Valentová D, et al. Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicentre study. *Support Care Cancer.* 2006;14(9):974-6.
153. Jordan K, Pontoppidan P, Uhlving HH, Kielsen K, Burrin DG, Weischendorff S, et al. Gastrointestinal Toxicity, Systemic Inflammation, and Liver Biochemistry in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(7):1170-6.
154. Del Campo L, Gómez León N, Castaño Palacios D, Lagana C, Tagarro D. Abdominal Complications Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *RadioGraphics.* 2014;34:396–412.
155. Lee J-H, Lim G-Y, Im SA, Chung N-G, Hahn S-T. Gastrointestinal Complications Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. *Korean J Radiol.* 2008;9(5):449-57.
156. Kato-Hayashi H, Niwa T, Ohata K, Harada S, Matsumoto T, Kitagawa J, et al. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin in febrile neutropenic patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(6):888-94.
157. Jensen RR, Healy RM, Ford CD, Child B, Majers J, Draper B, Hasan Y, Hoda D. Amlodipine and calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Clin Transplant.* 2019;33(7):e13633.
158. Augustynowicz M, Bargenda-Lange A, Kałwak K, Zwolińska D, Musiał K. Markers of acute kidney injury in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(8):1111-8.
159. Kemmner S, Verbeek M, Heemann U. Renal dysfunction following bone marrow transplantation. *J Nephrol.* 2017;30(2):201–9.

160. Kizilbash SJ, Kashtan CE, Chavers BM, Cao Q, Smith AR. Acute kidney injury and the risk of mortality in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(7):1264–70.
161. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2012 Oct 1;86(7):631-9.
162. Sedhom R, Sedhom D, Jaimes E. Mini-review of kidney disease following hematopoietic stem cell transplant. *Clin Nephrol.* 2018;89(6):389–402.
163. Philibert D, Desmeules S, Filion A, Poirier M, Agharazii M. Incidence and severity of early electrolyte abnormalities following autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(1):359-63.
164. Anandan A, Cotton M, Dambrosio NM, Caimi P, Kolk M, Knaggs M, et al. Dynamics of Serum Electrolyte Changes at the Peri-Engraftment Period in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(Suppl3):S138–S140.
165. Faghihi T, Iravani M, Shamshiri AR, Hadjibabaie M, Mousavi SA, Alimoghaddam K, et al. Serum electrolyte changes at engraftment time in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Transplant.* 2009;14(3):51-7.
166. Verdi Schumacher M, Moreira Faulhaber GA. Nutritional status and hyperglycemia in the peritransplant period: a review of associations with parenteral nutrition and clinical outcomes. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2017;39(2):155-62.
167. Sopfe J, Pyle L, Keating AK, Campbell K, Liu AK, Wadwa RP, et al. Malglycemia is associated with poor outcomes in pediatric and adolescent hematopoietic stem cell transplant patients. *Blood Adv.* 2019;3(3):350-9.
168. Karnchanasorn R, Malamug LR, Jin R, Karanes C, Chiu KC. Association of hyperglycemia with prolonged hospital stay but no effect on engraftment after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Endocr Pract.* 2012;18(4):508-18.
169. Fuji S, Einsele H, Savani BN, Kapp M. Systematic Nutritional Support in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(10):1707-13.
170. Fernandez CV, Anderson J, Breslow NE, Dome JS, Grundy PE, Perlman EJ, et al. Anthropomorphic measurements and event free survival in patients with favorable histology Wilms tumor: a report from the Children’s Oncology Group. *Pediatr Blood cancer.* 2009;52(2):254-8.



171. Aplenc R, Zhang MJ, Sung L, Zhu X, Ho VT, Cooke K, et al; Regimen-Related Toxicity Working Committee, Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Effect of body mass in children with hematologic malignancies undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 2014;123(22):3504-11.
172. Navarro WH, Loberiza FR, Bajorunaite R, van Besien K, Vose JM, Lazarus HM, et al. Effect of body mass index on mortality of patients with lymphoma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:541-51.
173. Hirose EY, de Molla VC, Gonçalves MV, Pereira AD, Szor RS, da Fonseca ARBM, et al. The impact of pretransplant malnutrition on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;33:213-9.
174. Zatarain L, Savani BN. The role of nutrition and effects on the cytokine milieu in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cell Immunol*. 2012;276(1-2):6-9.
175. Hoffmeister PA, Storer BE, Charuhas Macris P, Carpenter PA, Scott Baker K. Relationship of body mass index and arm anthropometry to outcome after pediatric allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood marrow Transplant*. 2013;19:1081-6.
176. Ulijaszek SJ, Lofink H. Obesity in bicultural perspective. *Annual Review of Anthropology*. 2006;35:337-60.
177. Sevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr*. 2012;10(1):22.
178. Bulley S, Gassas A, Dupuis LL, Aplenc R, Beyene J, Greenberg ML, et al. Inferior outcomes for overweight children undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2008;140(2):214-7.
179. Gleimer M, Li Y, Chang L, Paczesny S, Hanauer DA, Frame DG, et al. Baseline body mass index among children and adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: clinical characteristics and outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(3):402-10.
180. Fuji S, Kim SW, Yoshimura K, Akiyama H, Okamoto S, Sao H, et al.; Japan Marrow Donor Program. Possible association between obesity and posttransplantation complications including infectious diseases and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(1):73-82.

181. Brunner AM, Sadrzadeh H, Feng Y, Drapkin BJ, Ballen KK, Attar EC, et al. Association between baseline body mass index (BMI) and overall survival among patients over age 60 with acute myeloid leukemia (AML). *Am J Hematol.* 2013;88(8):642-6.
182. Meenan CK, Kelly JA, Wang L, Ritchey AK, Maurer SH. Obesity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia increases the risk of adverse events during pre-maintenance chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66:e27515.
183. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 2010;363(23):2211-9.
184. Martins VJ, Toledo Florêncio TM, Grillo LP, do Carmo P Franco M, Martins PA, Clemente AP, et al. Long-lasting effects of undernutrition. *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8(6):1817-46.
185. Fontana L. The scientific basis of caloric restriction leading to longer life. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25(2):144-50.
186. Ekmekcioglu C. Nutrition and longevity - From mechanisms to uncertainties. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019 Oct 21:1-20. doi: 10.1080/10408398.2019.1676698. [Epub ahead of print]
187. Longo VD, Fontana L. Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci.* 2010;31(2):89-98.
188. Michalsen A, Li C. Fasting therapy for treating and preventing disease - current state of evidence. *Forsch Komplementmed.* 2013;20(6):444-53.
189. Dorling JL, Martin CK, Redman LM. Calorie restriction for enhanced longevity: The role of novel dietary strategies in the present obesogenic environment. *Ageing Res Rev.* 2020 Feb 25:101038. doi: 10.1016/j.arr.2020.101038. [Epub ahead of print]
190. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569-78.
191. De Groot S, Pijl H, van der Hoeven JJM, Kroep JR. Effects of short-term fasting on cancer treatment. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):209.
192. Raffaghello L, Safdie F, Bianchi G, Dorff T, Fontana L, Longo VD. Fasting and differential chemotherapy protection in patients. *Cell Cycle.* 2010 ;9(22):4474-6.

193. Baumgartner A, Schuetz P. Nutritional Support. U: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, ur. *The EBMT Handbook. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*. Cham: Springer Open; 2019. Str. 171-98.
194. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M, et al; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2009;28(4):445-54.
195. McGrath KH. Parenteral nutrition use in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(12):e28000.
196. Kim S, Kim S, Park Y, Skin A-R, Yeom H. Nutritional intervention for a patient with acute lymphoblastic leukemia on allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Nutr Res*. 2018;7(3):223-8.
197. Cetin T, Arpaci F, Dere Y, Turan M, Oztürk B, Kömürcü S, et al. Total parenteral nutrition delays platelet engraftment in patients who undergo autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition*. 2002;18(7-8):599-603.
198. Arfons LM, Lazarus HM. Total parenteral nutrition and hematopoietic stem cell transplantation: an expensive placebo? *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(4):281-8.
199. Roberts S, Miller J, Pineiro L, Jennings L. Total parenteral nutrition vs oral diet in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(7):715-21.
200. Baumgartner A, Zueger N, Bargetzi A, Medinger M, Passweg JR, Stanga Z, et al. Association of Nutritional Parameters with Clinical Outcomes in Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Ann Nutr Metab*. 2016;69(2):89-98.
201. Lazarow H, Nicolo M, Compher C, Kucharczuk CR, Stadtmauer EA, Landsburg DJ. Nutrition-Related Outcomes for Autologous Stem Cell Transplantation Patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(7):e393-e398.
202. Nassif Kerbauy L, Costa EMM, Cordova Vargas J, Mac Donald Bley Nascimento C, Hyppolito JE, et al. Weight Gain in the First 10 Days after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Is a Risk Factor for Early Mortality. *Blood*. 2014;124(21):2471.
203. Quail DF, Dannenberg AJ. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(3):139-154.

204. Burke ME, Lyden ER, Meza JL, Ladas EJ, Dasgupta R, Wiegner EA, [et al](#); Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. Does body mass index at diagnosis or weight change during therapy predict toxicity or survival in intermediate risk rhabdomyosarcoma? A report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(5):748-53.

## 8. ŽIVOTOPIS AUTORICE

Izabela Kranjčec rođena je 15. prosinca 1980. u Varaždinu. Pohađala je osnovnu školu u Varaždinskim Toplicama, potom Gimnaziju u Varaždinu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala je 1999. godine, na kojem je diplomirala 2005. s odličnim uspjehom. Nakon odrađenog staža u OB-u Varaždin i položenog stručnog ispita radila je u ordinaciji obiteljske medicine u Ivancu. Edukaciju specijalizacije iz pedijatrije provodila je u OB-u Varaždin i Klinici za dječje bolesti Zagreb, gdje je položila specijalistički ispit 2011. Dvije godine radila je kao pedijatar primarne zdravstvene zaštite u Lepoglavi, a potom kao odjelni liječnik na onkološkom odjelu Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka i neonatološkom odjelu KBC-a Sestre milosrdnice. Od travnja 2015. zaposlena je u Zavodu za onkologiju i hematologiju Klinike za dječje bolesti Zagreb, a od lipnja 2018. kao uži specijalist pedijatrijske hematologije i onkologije. Provodila je višemjesečnu kliničku edukaciju iz dječje hematoonkologije u Sjedinjenim Američkim Državama i Njemačkoj te pohađala napredne tečajeve i radionice u Austriji, Njemačkoj i Nizozemskoj. Aktivna je članica Young Oncologist SIOPE grupe i sudionica projekta Essential Medicines for Children with Cancer In Europe, te je dio edukacijskog tima za reanimaciju matične ustanove i instruktorska kandidatkinja na tečajevima naprednog održavanja života. Autorica je i koautorica znanstvenih i stručnih članaka.

**Kranjčec I**, Matijašić N, Mašić M, Švigir A, Jakovljević G, Bolanča A. Nutritional status as a predictor of adverse events and survival in pediatric autologous stem cell transplant. *Pediatr Hematol Oncol.* 2020. <https://doi.org/10.1080/08880018.2020.1797254>

**Kranjčec I**, Jakovljević G, Kranjec N, Tripalo Batoš A, Lončar L. Acute neurotoxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia- a case series and review of literature. *Pediatr Croat.* 2020;64:35-9.

**Kranjčec I**, Matijašić N, Švigir A. Utjecaj vrste prehrane na vrijeme prihvatanja presatka i ishod liječenja autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica u djece. *Pediatr Croat.* 2018;62(Suppl 2):181.

**Kranjčec I**, Slukan M, Grbavac S, Šenator O, Jakovljević G. Metabolički sindrom i psihološke tegobe u medicinskog osoblja Zavoda za onkologiju i hematologiju Klinike za dječje bolesti Zagreb. *Pediatr Croat.* 2018;62(Suppl 2):181.

Trivić I, Badurina M, Jadrešin O, Omerza L, **Kranjčec I**, Hojsak I, et al. Od pancitopenije do kongenitalne hepatalne fibroze- prikaz slučaja. *Pediatr Croat.* 2018;62(Suppl 2):143.

Pavlović M, **Kranjčec I**, Jadrijević Cvrlje F, Stepan Giljević J, Bonevski A, Rajačić N, et al. Glioblastomu šestogodišnjeg djeteta prethodno liječenog zbog limfoma: sekundarni ili novi primarni tumor? *Pediatr Croat.* 2016;60(Suppl 3):163.

Stepan- Giljević J, **Kranjčec I**, Jakovljević G, Bonevski A, Jadrijević-Cvrlje F, Pavlović M, et al. Kronični neuroblastom. *Pediatr Croat.* 2016;60(Suppl 3):163-164.

Rajačić N, Stepan Giljević J, Jakovljević G, Bonevski A, Jadrijević Cvrlje F, **Kranjčec I**, et al. Postavljanje točne dijagnoze solidnog abdominalnog tumora. *Pediatr Croat.* 2016;60(Suppl 3):162.

Jakovljević G, **Kranjčec I**, Pavlović M, Čizmić A, Žganjer M, Popović Lj, et al. Pneumatoza crijeva kao rana komplikacija liječenja Philadelphia pozitivne akutne limfatičke leukemije- prikaz slučaja. *Pediatr Croat.* 2016;60(Suppl 3):156.

Jakovljević G, Barišić I, Golmajer-Vlahović I, Kondža K, Škarić I, Kardum-Skelin I, **Kranjčec I**, et al. Urođena megaloblastična anemija zbog nedostatka transkobalamina II kod djevojčice u dobi od šest tjedana- prikaz slučaja. *Pediatr Croat.* 2016;60(Suppl 3):155.

**Kranjčec I**, Roganović J, Jonjić N. Pilomatrixoma: A Benign Appendageal Tumor not Uncommon in Children. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2015;23(4):308-9.

Roganović J, **Kranjčec I**. Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *Int J Pediat Health Care Adv.* 2015;2(1):1-3.

Ribičić R, **Kranjčec I**, Borošak J, Tumbri J, Prajz-Mihovilović L, Ribičić T. Perinatal outcome of singleton versus twin late preterm infants: do twins mature faster than singletons? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;26:1-5.

**Kranjčec I**, Roganović J. Utjecaj željeza na rast i učestalost infekcija u dojenčadi. *Paediatr Croat.* 2015;59:1-6.

**Kranjčec I**, Roganović J. Dijagnosticira li se pilomatriksom u djece često pogrešno? *Paediatr Croat.* 2014;58(Suppl 2):183-4.

Izabela Kranjčec, disertacija

Roganović J, **Kranjčec I**. Refraktorna autoimuna hemolitička anemija. Paediatr Croat. 2014;58(Suppl 2):188.