

Streszczenie w języku polskim

Analiza przeładowania ustroju żelazem u pacjentów poddanych transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych

Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych jest procedurą terapeutyczną stosowaną w nowotworowych i nienowotworowych chorobach hematologicznych, zaburzeniach immunologicznych i metabolicznych. Mimo doskonałej techniki samej metody, a także terapii wspomagających, w dalszym ciągu wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań. W ostatnim dziesięcioleciu dużo uwagi poświęcono odległym następstwom leczenia onkologicznego, a jednym z omawianych zagadnień jest przeładowanie organizmu żelazem w wyniku transfuzji koncentratów krwinek czerwonych (KKCz). Przetoczenie 1 j. KKCz dostarcza organizmowi 200-250 mg żelaza. Jego kumulacja w wyniku powtarzalnych transfuzji ma charakter indywidualny, aczkolwiek uważa się, że pierwsze cechy przeładowania ustroju żelazem (IOL) pojawiają się po przetoczeniu 10-20 j. KKCz lub 100 ml/kg m.c. Organizm człowieka nie posiada mechanizmów aktywnie usuwających nadmiar żelaza, stąd jego kumulacja w ustroju prowadzi do ciężkiego, często nieodwracalnego uszkodzenia przeładowanych nim tkanek i narządów.

Celem badania była analiza metod diagnostycznych IOL u dzieci po transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych, ocena skuteczności terapii deferyzyrokssem i jego działań niepożądanych.

Badaniem objęłam grupę 82 chorych, u których zrealizowano procedurę przeszczepienia allogenicznymi komórkami krwiotwórczymi (HSCT). U pacjentów w wyniku licznych transfuzji KKCz stwierdzono przeładowanie ustroju żelazem. 41 pacjentów grupy badanej (DFX) otrzymało terapię chelatującą doustnym preparatem deferyzyroks, natomiast 41 chorych grupy kontrolnej (CTRL), mimo stwierdzonych cech IOL, leczenia chelatującego nie otrzymało. U wszystkich pacjentów poddałam analizie parametry laboratoryjne oceny gospodarki żelazem, tj. osoczowe stężenia ferrytyny, żelaza, transferyny oraz całkowitą zdolność wiązania żelaza (TIBC) na poszczególnych etapach obserwacji pacjentów po HSCT, w tym w czasie leczenia chelatującego deferyzyrokssem. U części chorych wykonałam badania obrazowe: USG elastografię oraz rezonans magnetyczny (MRI), które dopełniły diagnostykę IOL.

Przy użyciu testów statystycznych porównałam parametry obu grup. Z wykorzystaniem testu Mann-Whitney'a oceniłam zależności pomiędzy stężeniami ferrytyny w analizowanych

grupach (DFX i CTRL) na początku obserwacji (PO), tj. w chwili rozpoznania IOL oraz na końcu obserwacji (KO). Stwierdziłam obecność istotnych statystycznie różnic w stężeniach ferrytyny pomiędzy grupami DFX PO vs. CTRL PO, DFX KO vs. CTRL KO, DFX PO vs. DFX KO oraz CTRL PO vs. CTRL KO ($p < 0,0001$ dla wszystkich). Testem Pearsona wykazałam silną dodatnią korelację między LIC MRI a stężeniem ferrytyny ($r = 0,9566$, $p < 0,0001$). Przy użyciu testu nieparametrycznego Dunna oceniłam różnice w stężeniach ferrytyny w grupie DFX w licznych punktach czasowych. Wykazałam występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy punktami M0 vs. M6 ($p < 0,0001$), oraz kolejno M0 vs. M9, M0 vs. M12, M0 vs. M24, M0 vs. M36, M0 vs. M48 oraz M0 vs. OW ($p < 0,0001$ dla wszystkich). Zależność wskazywała na ewidentny, dynamiczny spadek stężenia ferrytyny od 6 miesiąca obserwacji. Po przekroczeniu punktu M9 nie zaobserwowałam istotnych statystycznie spadków stężeń ferrytyny w odniesieniu do pozostałych analizowanych punktów czasowych. W przypadku grupy kontrolnej zależność wskazywała na widoczny spadek stężenia ferrytyny dopiero od 9 miesiąca obserwacji, a o przekroczeniu punktu M9 nie obserwowałam istotnych statystycznie spadków stężeń ferrytyny w odniesieniu do pozostałych analizowanych punktów czasowych. Nieparametrycznym testem Mantel-Cox wykazałam, że pacjenci grupy DFX istotnie statystycznie szybciej od pacjentów grupy CTRL osiągnęli docelową wartość stężenia ferrytyny, czyli $< 1000 \mu\text{g/l}$ ($p < 0,0001$).

W oparciu o uzyskane rezultaty wnioskuję, że monitorowanie przeładowania ustroju żelazem powinno być realizowane regularnie u dzieci po HSCT. Wśród parametrów laboratoryjnych gospodarki żelazem użyteczne jest wyłącznie stężenie ferrytyny. Uzyskane wyniki sugerują potrzebę poszerzenia diagnostyki IOL o badania obrazowe, w tym MRI. Ponadto, terapia deferyzyroksem u chorych, u których stwierdzono przeładowanie organizmu żelazem w wyniku transfuzji KKCz jest skuteczna i dobrze tolerowana. Działania niepożądane prowadzonej terapii deferyzyroksem mają charakter łagodny i przejściowy.

Streszczenie w języku angielskim

Analysis of iron overload in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation

Allogeneic hematopoietic cell transplantation is a therapeutic procedure used in cancer and non-cancerous hematological diseases, immunological and metabolic disorders. Despite the excellent technique of the method itself, as well as supportive therapies, it is still associated with a high risk of complications. In the last decade, a lot of attention has been devoted to the distant consequences of oncological treatment, and one of the issues discussed is iron overload as a result of transfusion of **red blood cells or packed rbc (RBC)**. A transfusion of 1 IU **RBC** provides the body with 200-250 mg of iron. Its accumulation as a result of repeated transfusions is individual, although it is believed that the first symptoms of iron overload (IOL) appear after transfusion of 10-20 IU **RBC** or 100 ml / kg bw. The human body does not have mechanisms that actively remove excess iron, hence its accumulation in the body leads to severe, often irreversible damage to tissues and organs overloaded with it.

The aim of the study was to analyze IOL diagnostic methods in children after allogeneic hematopoietic cell transplantation, and to evaluate effectiveness of deferasirox therapy and its side effects.

The study included a group of 82 patients who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation (HSCT). Patients due to numerous **PRBC** transfusions developed iron overload. 41 patients in the study group (DFX) received chelation therapy with oral deferasirox, while 41 patients in the control group (CTRL), despite known IOL features, did not receive chelating treatment. I analyzed laboratory parameters of iron management, *i.e.* plasma concentrations of ferritin, iron, transferrin and total iron binding capacity (TIBC) at all stages of observation of patients after HSCT, including chelating treatment in all patients. In some patients I performed imaging examinations: ultrasound elastography and magnetic resonance imaging (MRI), which fulfilled the diagnosis of IOL.

By usage of statistical tests, I compared the parameters of both groups. Using the Mann-Whitney test, I assessed the relationship between ferritin concentrations in the analyzed groups (DFX and CTRL) at the beginning of the observation (PO), *i.e.* at the time of diagnosis of IOL and at the end of the observation (KO). I found statistically significant differences in ferritin concentrations between groups DFX PO *vs.* CTRL PO, DFX KO *vs.* CTRL KO, DFX PO *vs.* DFX KO and CTRL PO *vs.* CTRL KO ($p < 0.0001$ for all). By Pearson test I showed a strong positive correlation between LIC MRI and ferritin concentration ($r = 0,9566$, $p < 0,0001$). Using

a non-parametric Dunn test, I evaluated differences in ferritin concentrations in the DFX group at multiple time points. I showed statistically significant differences between points M0 vs. M6 ($p < 0.0001$), and M0 vs. M9, M0 vs. M12, M0 vs. M24, M0 vs. M36, M0 vs. M48 and M0 vs. OW ($p < 0.0001$ for all). The relationship indicated a clear, dynamic decrease in ferritin concentration from the 6th month of observation. After passing the M9 point, I did not observe statistically significant decreases in ferritin concentrations in relation to the other analyzed time points. In the case of the control group, the relationship indicated a visible decrease in ferritin concentration only from the 9th month of observation, and after passing the M9 point I did not observe statistically significant decreases in ferritin concentration in relation to the other analyzed time points. The non-parametric Mantel-Cox test showed that patients of the DFX group statistically significantly faster than patients of the CTRL group achieved a cure defined as a decrease in ferritin concentration $< 1000 \mu\text{g/l}$ ($p < 0.0001$).

Based on the results obtained, I conclude that monitoring of iron overload should be carried out regularly in children after HSCT. Among the laboratory parameters for iron management, only ferritin is useful. The results obtained suggest the need to extend IOL diagnostics to imaging tests, including MRI. In addition, deferasirox therapy in patients with iron overload due to PRBC transfusion is effective and well tolerated. Adverse reactions to the therapy with deferasirox are mild and transient.