

POOBSEVALNA KSEROSTOMIJA IN NJENO ZDRAVLJENJE Z ALOGENSKIMI MEZENHIMSKIM STROMALNIMI MATIČNIMI CELICAMI: REZULTATI PILOTNE ŠTUDIJE

Primož Strojan^{1,2}, Marko Kokalj¹, Gaber Plavc^{1,2}, Goran Mitrović¹, Olga Blatnik¹, Luka Ležaič^{2,3}, Aljaž Sočan³, Aljosa Bavec², Nataša Tesić⁴, Katrina Hartman⁴, Urban Švajger^{2,4}

¹ Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta in Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, Slovenija

³ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za nuklearno medicino, Ljubljana, Slovenija

⁴ Zavod RS za transfuzijsko medicino, Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: pstrojan@onko-i.si

Kserostomija je stanje, ko ustna sluznica zaradi pomanjkljivega delovanja ali nedelovanja žlez slinavk ni primerno navlažena. Eden najpomembnejših vzrokov za to stanje je radioterapija rakov glave in vratu. V Sloveniji za temi raki zboli 450-500 bolnikov letno in kar 80 % je zdravljenih (tudi) z radioterapijo. Kserostomija stopnje 2 (spremenjena prehrana, tj. lubrikanti, mehka hrana) oz. 3 (potrebno je hranjenje po sondi ali popolna parenteralna prehrana) po lestvici CTCAE v5.0 ameriškega Nacionalnega inštituta za raka (NCI) se je ob uporabi starejših obsevalnih tehnik razvila pri 60-70 % bolnikov in po IMRT/VMAT pri okoli 40 % bolnikov. Obstoječe možnosti zdravljenja kserostomije (holinergični agonisti, stimulansi, substituti, lubrikanti, HBO, električna živčna stimulacija, akupunktura) so neučinkovite.

p32

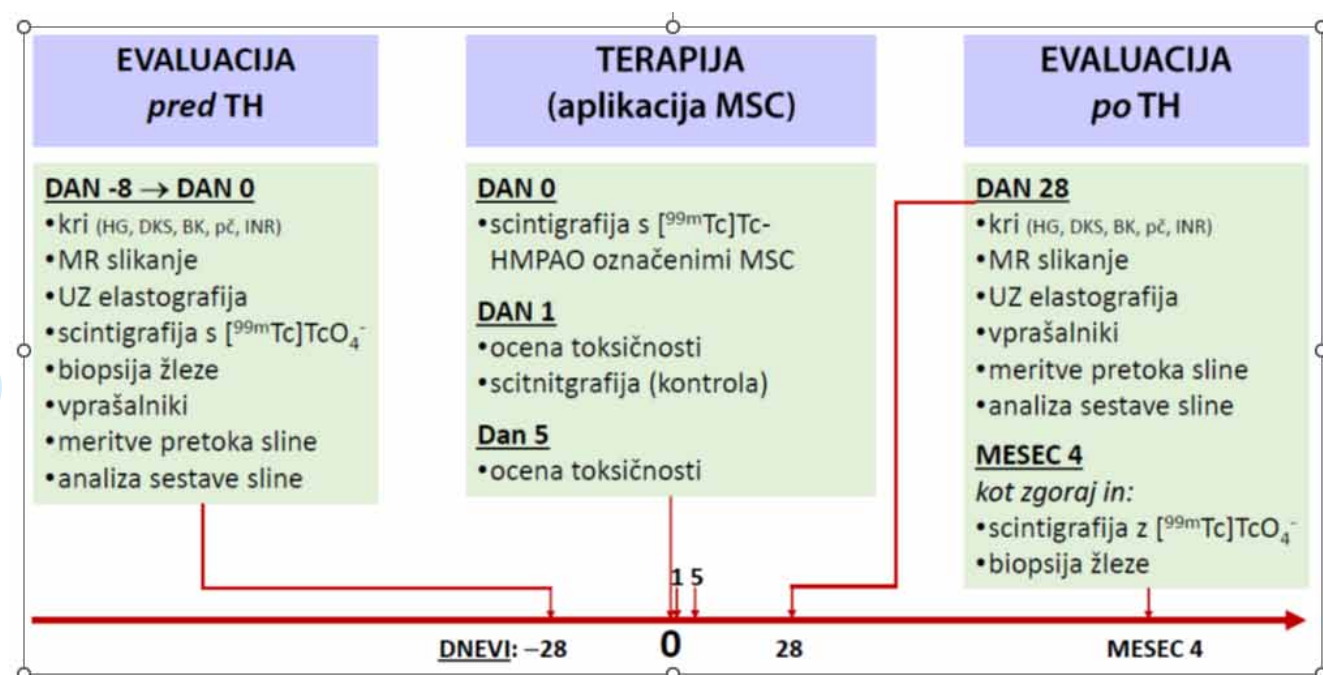
Zdravljenje z mezenhimskimi stromalnimi matičnimi celicami (MSC) se je na živalskih modelih in kasneje pri ljudeh izkazalo za varno, pri živalih tudi kot učinkovito. Pri bolnikih s poobsevalno kserostomijo je bilo opravljenih le nekaj raziskav faze I ali II, kjer so uporabili bodisi autologne matične celice, pridobljene iz maščobnega tkiva ali iz kostnega mozga, bodisi alogene matične celice iz maščobnega tkiva.

Z namenom preveriti varnost in preliminarno učinkovitost zdravljenja poobsevalne kserostomije z alogenskimi MSC, pridobljenimi iz tkiva popkovnice, je bila leta 2023 zastavljena nerandomizirana, enocentrična in odprta raziskava faze I, ki je preverjala hipotezo, da je zdravljenje kserostomije po (kemo)radioterapiji ploščatoceličnega karcinoma orofarinksa z alogenskimi MSC tkiva popkovnice varno in učinkovito. Primarni cilj raziskave je bila ocena varnosti intervencije, skundarni cilji pa ocena njene učinkovitosti in sprememb v slinavkah po intervenciji. Protokol raziskave je prikazan na sliki. Vključitveni kriteriji so bili: bolniki obeh spolov, stari 18-75 let; ≥ 2 leti po zdravljenju ploščatoceličnega karcinoma orofarinksa UICC stadija $cT_{1-2}N_{0-3}M_0$ ali $cT_{1-3}N_{0-3}M_0$ z radio(kemo)terapijo s kurativnim namenom; nekadilci ali bivši kadilci (≥ 2 leti); kserostomija stopnje 2 oz. 3 (CTCAE v5.0) ali pretok sline 0.05-0.20 ml/min; povprečna doza sevanja na vsako od parotidnih žlez > 26 Gy in submandibularnih žlez > 35 Gy. Intervencija je vključevala UZ vodeno aplikacijo 50×10^6 MSC v dve področji znotraj vsake izmed parotidnih žlez in aplikacijo 25×10^6 MSC v vsako izmed submandibularnih žlez. Kontrolno skupino je sestavljalo 10 zdravih prostovoljcev, primerljivih z bolniki po starosti in spolu: pri njih so bili opravljeni samo slinski testi in analiza sestave sline.

V obdobju od 18. 1. 2024 do 22. 5. 2025 je bilo vključenih 10 bolnikov, 9 moških in 1 ženska, starih 42,4-73,5 let (mediana, 55,3). Šest je bilo bivših kadilcev, 4 nekadilci; 6 tumorjev je bilo p16/HOPV pozitivnih. Interval med zaključkom onkološkega zdravljenja in aplikacijo MSC je znašal 2,1-6,3 leta (mediana, 2,9). Povprečna doza na desno in levo parotidno žlezo je bila 40,6 Gy (rang, 26,3-61) oz. 33,3 Gy (rang, 26-46,6) ter na desno in levo submandibularno žlezo 64,5 (rang, 48,9-70,7) oz. 63,1 (rang, 49,8-70,4). Klinična ocena stopnje kserostomije pred intevencijo je bila pri vseh bolnikih 2. Interval od vključitve v raziskavo do aplikacije MSC je znašal 6-28 dni (mediana, 17); od intevencije

do prve in druge evaluacije je minilo 27-35 dni (mediana, 29.5) oz. 3,8-4,2 mesecev (mediana, 4,1). Zaradi tehničnih težav pri nobenem bolniku ni bilo mogoče izvesti scintigrafske ocene presaditve, retence in migracije alogenskih MSC, označenih s [^{99m}Tc]Tc-exametazime (HMPAO, Inštitut za nuklearno medicino, UKC Ljubljana). Pri enem bolniku zaradi kovinskega tujka brez znane specifikacije materiala ni bilo izvedeno slikanje z MR. Zadnji pregled z evaluacijskimi preiskavami (4 mesece po intervenciji) je opravilo 8/10 bolnikov.

V predavanju bodo predstavljeni prvi delni rezultati raziskave, ki je potekala po shemi predstavljeni v Sliki 1.



Slika 1: Shema zdravljenja poobsevalne kserostomije z alogenskimi mezenhimskimi stromalnimi matičnimi celicami (MSC). TH: terapija