

Liječenje refraktornih hematoloških bolesti alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica u Kliničkom bolničkom centru Zagreb

Taboršak, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:529021>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Tomislav Taboršak

**Liječenje refraktornih hematoloških
bolesti alogeničnom transplantacijom
krvotvornih matičnih stanica u
Kliničkom bolničkom centru Zagreb**

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Tomislav Taboršak

**Liječenje refraktornih hematoloških
bolesti alogeničnom transplantacijom
krvotvornih matičnih stanica u
Kliničkom bolničkom centru Zagreb**

Diplomski rad

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom doc.dr.sc. Zinaide Perić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS UPORABLJENIH KRATICA:

| | |
|-------|---|
| ALL | akutna limfoblastična leukemija |
| AML | akutna mijeloična leukemija |
| ATG | anti-T-stanični imunoglobulin, engl. <i>anti-T-cell immunoglobulin</i> |
| CML | kronična mijeloična leukemija, engl. <i>chronic myeloproliferative leukemia</i> |
| CR1 | prva kompletna remisija, engl. <i>first complete remission</i> |
| CR | kompletna remisija, engl. <i>complete remission</i> |
| DLI | infuzija limfocita davatelja, engl. <i>donor lymphocyte infusion</i> |
| DLBCL | difuzni B-velikostanični limfom, engl. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> |
| EBMT | Europska grupa za transplantaciju krvi i srži, engl. <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i> |
| G-CSF | granulocit-stimulirajući faktor, engl. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> |
| GvHD | bolest presatka protiv primatelja, engl. <i>graft versus host disease</i> |
| GvL | učinak transplantata protiv leukemije, engl. <i>graft versus leukemia</i> |
| HLA | humani leukocitni antigeni |
| IPSS | Međunarodni prognostički scoring sustav, engl. <i>International Prognostic Scoring System</i> |
| KMS | krvotvorne matične stanice |
| KBC | Klinički bolnički centar |
| MRD | podudarni srodni davatelj, engl. <i>matched related donor</i> |
| MUD | podudarni nesrodni davatelj, engl. <i>matched unrelated donor</i> |
| MAC | mijeloablativno kondicioniranje, engl. <i>myeloablative conditioning</i> |
| MDS | mijelodisplastični sindrom |
| NHL | non-Hodgkin limfom |
| NRM | bezrelapsni mortalitet, engl. <i>non-relapse mortality</i> |
| NRM1 | mutacija gena za nukleofosmin-1, engl. <i>nucleophosmin-1 receptor mutation</i> |
| OS | ukupno preživljenje, engl. <i>overall survival</i> |
| RFS | preživljenje bez relapsa, engl. <i>relapse-free survival</i> |
| RIC | kondicioniranje smanjenog inteziteta, engl. <i>reduced intensity conditioning</i> |
| TKMS | transplantacija krvotvornih matičnih stanica |
| TBI | potpuno ozračenje tijela, engl. <i>total body irradiation</i> |

Sadržaj

| | |
|--|----|
| Sažetak | |
| Summary | |
| 1. Uvod | 1 |
| 1.1. Povijesni pregled | 1 |
| 1.2. Alogenična TKMS..... | 2 |
| 1.3. Tipovi alogenične TKMS | 3 |
| 1.4. Izbor davatelja i priprema za transplantaciju..... | 4 |
| 1.5. Antileukemijski učinak transplantata (GvL)..... | 5 |
| 1.6. Toksičnost alogenične TKMS | 5 |
| 1.7. Bolest presatka protiv primatelja (GvHD) | 6 |
| 2. Hipoteza | 7 |
| 3. Ciljevi istraživanja | 7 |
| 4. Ispitanici i metode | 7 |
| 4.1. Statistička analiza podataka | 8 |
| 4.2. Etička pitanja | 8 |
| 5. Alogenična TKMS u liječenju hematoloških bolesti..... | 9 |
| 5.1. Akutne leukemije..... | 9 |
| 5.1.1. Liječenje AML-a..... | 9 |
| 5.1.2. Liječenje ALL-a | 10 |
| 5.1.3. Liječenje akutnih leukemija u KBC-u Zagreb..... | 11 |
| 5.1.4. Liječenje refraktornih i relapsnih akutnih leukemija | 13 |
| 5.1.5. Liječenje refraktornih i relapsnih akutnih leukemija u KBC-u Zagreb | 14 |
| 5.2. Kronične mijeloproliferativne bolesti..... | 16 |
| 5.2.1. Liječenje CML-a..... | 17 |
| 5.2.2. Liječenje CML-a u KBC-u Zagreb | 18 |
| 5.2.3. Liječenje mijelofibroze..... | 20 |
| 5.2.4. Liječenje mijelofibroze u KBC-u Zagreb | 21 |
| 5.2.5. Liječenje MDS-a | 23 |
| 5.2.6. Liječenje MDS-a u KBC-u Zagreb..... | 24 |
| 5.3. Kronične limfoproliferativne bolesti | 26 |
| 5.3.1. Liječenje non-Hodgkinovih limfoma | 26 |
| 5.3.2. Liječenje non-Hodgkinovih limfoma (NHL) u KBC-u Zagreb | 29 |

| | |
|---|----|
| 5.3.3. Liječenje Hodgkinovih limfoma (HL) | 31 |
| 5.3.4. Liječenje HL-a u KBC-u Zagreb | 32 |
| 6. Rasprava | 34 |
| 7. Zaključak..... | 38 |
| 8. Popis literature | 39 |
| 9. Zahvale | 50 |
| 10. Životopis | 51 |

Sažetak

Liječenje refraktornih hematoloških bolesti alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica u Kliničkom bolničkom centru Zagreb

Tomislav Taboršak

Alogenična TKMS je terapijska metoda koja pruža mogućnost izliječenja brojnih malignih i nemalignih hematoloških bolesti, a danas ima sve veću ulogu i u liječenju kongenitalnih imunodeficijencija, genetski uvjetovanih autoimunih i metaboličkih bolesti te drugih oboljenja.

Cilj ovog retrospektivnog istraživanja bio je procijeniti učinkovitost alogenične TKMS u liječenju naše populacije od 306 bolesnika s refraktornim i relapsnim hematološkim bolestima, koji su transplantirani u KBC-u Zagreb u razdoblju između 19.01.2011. i 19.12.2017., prema parametrima poput ukupnog preživljenja, akutnog i kroničnog GvHD-a te relapsa bolesti.

Rezultati su pokazali da je alogenična TKMS vrlo učinkovita u liječenju naših bolesnika; ukupno preživljenje svih 306 bolesnika na 42 mjeseca od transplantacije iznosilo je 52%. Ukupno preživljenje na 42 mjeseca od transplantacije bilo je najbolje u skupini bolesnika s CML-om i HL-om; 71% i 76%. Skupine bolesnika s MDS-om i mijelofibrozmom imale su ukupno preživljenje na 42 mjeseca od transplantacije 56%, dok je skupina bolesnika s akutnim leukemijama imala ukupno preživljenje na 42 mjeseca od transplantacije 52%. Ukupno preživljenje bolesnika s refraktornim i relapsnim akutnim leukemijama na 36 mjeseci od alogenične TKMS bilo je 31%, dok su bolesnici s NHL-om na 24 mjeseca od transplantacije imali najlošije ukupno preživljenje koje je iznosilo 29%. Incidencija akutnog GvHD-a bila je najveća u skupini bolesnika s NHL-om te je iznosila 58%. Kronični GvHD je najčešće dijagnosticiran u skupini bolesnika s mijelofibrozmom, u njih 57%. Do relapsa bolesti je najčešće došlo u skupini bolesnika s HL-om, kod njih 36%.

Naši podaci pokazuju da je alogenična TKMS učinkovita metoda liječenja refraktornih hematoloških bolesti, koja, s razvojem novih lijekova te novih pristupa transplantaciji, još ima prostora za napredak.

Ključne riječi: alogenična transplantacija, refraktorne hematološke bolesti, ukupno preživljenje

Summary

Treatment of refractory hematological diseases with allogeneic transplantation of hematopoietic stem cell at the University Hospital Center Zagreb

Tomislav Taboršak

Allogeneic SCT is a therapeutic method that provides the possibility of curing many malignant and non-malignant hematological diseases, and today it has increasing power in the treatment of congenital immunodeficiencies, genetically conditioned autoimmune and metabolic diseases and other diseases.

The aim of this retrospective study was to evaluate the effectiveness of allogeneic SCT in the treatment of our population of 306 patients with refractory and relapsed hematological diseases, who were transplanted at the UHC Zagreb in the period between 19.01.2011. and 19.12.2017, according to the parameters like overall survival, acute and chronic GvHD and relapse of the disease.

The results showed that allogeneic SCT is very useful in the treatment of our patients; the overall survival of all 306 patients at 42 months post-transplantation was 52%. Overall survival at 42 months post-transplantation was best in the group of patients with CML and HL; 71% and 76%. The group of patients with MDS and myelofibrosis had an overall survival at 42 months post-transplantation of 56%, whereas the group of patients with acute leukemias had overall survival of 52% at 42 months post-transplantation. Overall survival of patients with refractory and relapsing acute leukemias at 36 months post-allogeneic SCT was 31%, whereas patients with NHL at 24 months post-transplantation had overall survival of 29%. The incidence of acute GvHD was the highest in the NHL group and was 58%. Chronic GvHD was most commonly diagnosed in the group of patients with myelofibrosis; in 57% of them. Relapse of the disease was most common in the group of patients with HL; in 36% of them.

Our data show that allogeneic SCT is an useful method of treating refractory hematological diseases, but, with the development of new drugs and new approaches to the transplantation, there is still room for improvement.

Key words: allogeneic transplantation, refractory haematological diseases, overall survival

1. Uvod

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) je terapijska metoda koja pruža mogućnost izlječenja brojnih malignih i nemalignih hematoloških bolesti, a danas ima sve veću ulogu i u liječenju kongenitalnih imunodeficijencija, genetski uvjetovanih autoimunih i metaboličkih bolesti te drugih oboljenja.

Alogenična TKMS označava infuziju krvotvornih matičnih stanica (KMS) davatelja bolesniku nakon imunosupresivne kemoterapije ili kemoradioterapije s ciljem zamjene nedostatne ili promijenjene hematopoeze te imunosnih funkcija onima podrijetla zdravog davatelja. Novi imunosni sustav podrijetla davatelja ima važnu ulogu u procesu prihvatanja alogeničnog presatka, eliminaciji maligne bolesti, ali je i važan uzrok toksičnosti. KMS su nezrele ishodišne krvne stanice koje se diferenciraju u usmjerene prekursore mijeloidnog i limfoidnog sustava, a potom proliferiraju i sazrijevaju u morfološki prepoznatljive stanice pojedinih krvnih loza. One imaju sposobnost samoobnavljanja, a njihova stalna prisutnost je ključna za kontinuiranu obnovu krvnih stanica koje, uglavnom, imaju kratak životni vijek. (1) Međutim, potrebno je naglasiti da su u alogeničnom presatku od ključne važnosti limfociti; i u pogledu učinkovitosti i u pogledu toksičnosti.

Autologna TKMS, u kojoj se koriste prethodno krioprezervirane KMS samog bolesnika, također ima kurativni potencijal u liječenju malignih hematoloških bolesti, ali rezultati nedavnih istraživanja pokazuju da učinkovitost ovog terapijskog pristupa sve više opada u usporedbi s konvencionalnim pristupima liječenja.

1.1. Povijesni pregled

TKMS se spominje kao potencijalna nova metoda liječenja prije više od pola stoljeća. Početkom pedesetih godina prošlog stoljeća objavljene su prve pretkliničke studije koje su pokazale da je eksperimentalne životinje moguće zaštititi od smrtonosnog oštećenja koštane srži izazvanog zračenjem ukoliko im se transplantiraju stanice koštane srži zdrave životinje (2, 3), a 1956. godine prvi je put uočen antileukemijski učinak transplantiranih stanica (GvL, engl. *graft versus leukemia effect*) na mišjim modelima te je zaključeno kako bi transplantat koštane srži mogao imati terapijski učinak. (4) Tako je prva alogenična TKMS izvedena 1957. u bolesnika s uznapredovalom leukemijom. (5) Međutim, tek je otkrićem humanih leukocitnih antigena (HLA) omogućeno usklađivanje davatelja i primatelja te je prva

uspješna alogenična TKMS izvedena 1968. godine u dvoje bolesnika s teškom kombiniranom imunodeficijencijom. (6-8)

Kroz godine istraživanja, TKMS je napredovala od eksperimentalne metode za rijetke slučajeve refraktornih akutnih leukemija, kombiniranih imunodeficijencija i aplastičnih anemija do standarda liječenja bolesnika s različitim kongenitalnim ili stečenim poremećajima hematopoetskog sustava. (9, 10) Važnost i uloga ove metode liječenja u današnjoj medicini najbolje se vide u njezinoj učestalosti provođenja širom svijeta. Više od 60 000 transplantacija izvede se svake godine. (11, 12) Zahvaljujući godišnjem pregledu TKMS-a od strane Europske grupe za transplantaciju krvi i koštane srži (EBMT, engl. *European Group for Blood and Marrow Transplantation*) dostupni su nam podaci o trenutnom provođenju TKMS-a, ali i podaci o provođenju TKMS-a prošlih godina.

1.2. Alogenična TKMS

Alogenična TKMS je metoda liječenja u kojoj se KMS davatelja daju bolesnicima s ciljem kompletne ili djelomične zamjene hematopoetskog sustava samog bolesnika.

TKMS je dio obrasca liječenja mnogih hematoloških malignih bolesti. Kod onih bolesti koje su izlječive primjenom konvencionalnih doza standardnog liječenja, poput agresivnih limfoma te akutnih leukemija niskog rizika, alogenična TKMS je rezervirana za liječenje relapsa bolesti. Za hematološke maligne bolesti koje nisu izlječive konvencionalnim dozama kemoterapije, poput akutnih leukemija visokog rizika alogenična TKMS predstavlja terapiju izbora a za bolesti kao što je mijelodisplastični sindrom i mijelofibroza alogenična TKMS postaje terapija izbora u trenutku kada se procijeni da ukupno preživljenje bolesnika nije zadovoljavajuće. Alogenična TKMS je kurativna terapija i za brojne nemaligne bolesti koje dovode do poremećaja pojedinih loza krvnih stanica, poput aplastične anemije i drugih autoimunih poremećaja te različitih nasljednih bolesti poput hemoglobinopatija i imunodeficijencija. Za antitumorsku aktivnost alogenične TKMS odgovorni su i pretransplantacijski protokol kondicioniranja, koji pruža cjelokupni učinak autologne TKMS, i učinak alogeničnog presatka protiv leukemije.

1.3. Tipovi alogenične TKMS

Alogenična TKMS može se podijeliti s obzirom na to jesu li KMS davatelja prikupljene iz koštane srži ili iz periferne krvi. Iako se zbog kompleksnog procesa prikupljanja KMS iz koštane srži, koji zahtijeva multiple punkcije zdjelične kosti u operacijskoj sali pod anestezijom, znatno jednostavnijim čini prikupljanje KMS iz periferne krvi; i to je jedan kompleksan proces koji od davatelja zahtijeva petodnevno primanje čimbenika rasta te 6 do 12 sati priključenosti na aparat za aferezu. Također, kao treći izvor KMS u kliničkoj praksi koristi se krv iz posteljice i iz pupkovine. (1) Sve u svemu, danas se postiže približno jednako preživljenje primatelja bez obzira na izvor KMS presatka.

Nadalje, alogenična TKMS se može klasificirati i s obzirom na intenzitet i vrstu protokola kondicioniranja bolesnika. U početku primjene alogenične TKMS, većina bolesnika je primala visoke doze citotoksičnog liječenja, čiji intenzitet je bio određen postizanjem najviše moguće neletalne doze liječenja, odnosno doze čiji toksični učinak se mogao nadvladati transplantiranim KMS. U sklopu ovog, takozvanog mijeloablativnog kondicioniranja (MAC, engl. *myeloablative conditioning*), najčešće se koriste busulfan ili kompletno ozračenje tijela (TBI, engl. *total body irradiation*), obično u kombinaciji s visokim dozama ciklofosfamida. (13, 14) S vremenom je postalo jasno da nekoliko imunosupresivnih lijekova poput ciklofosfamida i fludarabina, obično u kombinaciji s busulfanom, anti-T-staničnim imunoglobulinom (ATG, engl. *anti-T-cell immunoglobulin*) ili nekim drugim lijekom, mogu omogućiti proces prihvatanja presatka i bez mijeloablacije. (15, 16) Ovakav nemijeloablativni protokol kondicioniranja, koji se još zove i kondicioniranje smanjenog intenziteta (RIC, engl. *reduced intensity conditioning*) može se primijenjivati kod starijih bolesnika te onih koji zbog nekog drugog razloga nisu kandidati za mijeloablativno kondicioniranje. Međutim, iako je toksičnost MAC-a veća te je broj teških komplikacija u ranoj posttransplantacijskoj fazi veći u usporedbi s RIC-om, kondicioniranje MAC-om povezano je s nižom incidencijom relapsa. (17)

Prije nekoliko godina započeta je primjena takozvanog sekvencijskog kondicioniranja koje se sastoji od citoreduktivne kemoterapije nakon koje se provodi RIC protokol, kao što su FLAMSA-RIC i TEC-RIC protokol. (18, 19) FLAMSA-RIC protokol obuhvaća sekvencijsko davanje fludarabina, citarabina i amsakrina nakon kojih se primjenjuje TBI, ciklofosfamid i ATG, dok TEC-RIC protokol čini kombinacija indukcijske kemoterapije tiotepom, etopozidom i ciklofosfamidom te nakon nje RIC protokola. Ovim pristupom postižu se znatno bolji rezultati kod bolesnika s refraktornim hematološkim bolestima. (18)

1.4. Izbor davatelja i priprema za transplantaciju

Jednom kad je postavljena indikacija za alogeničnu TKMS, potrebno je naći davatelja. Najprije je potrebno napraviti tipizaciju bolesnikove krvi, odnosno saznati uzorak HLA ekspresije kod bolesnika. HLA antigeni su kodirani kompleksom gena na p kraku 6. para kromosoma, tako da bolesnik naslijeđuje jedan set HLA antigena klase I (A, B i C lokusi) i jedan set HLA antigena klase II (DR, DP i DQ lokusi) od svakog roditelja.

Alogenična TKMS s HLA-podudarnim srodnim davateljem (MRD, engl. *matched related donor*) povezana je s najnižom stopom bolesti presatka protiv primatelja (GvHD, engl. *graft versus host disease*), i to zbog toga što su i davatelj i primatelj naslijedili isti HLA haplotip od svakog roditelja. GvHD se ipak razvija kod transplantacije s MRD-om zbog prisutnosti različitih genetskih polimorfizama. Vjerojatnost pronalaska MRD-a može se izračunati prema formuli $1 - (0,75)^n$, gdje je n broj braće ili sestara. Tako, možemo zaključiti da ako bolesnik ima jednog brata ili sestru, vjerojatnost potpune podudarnosti je 25%.

HLA-podudarni nesrodni davatelj (MUD, engl. *matched unrelated donor*) također ima isti HLA haplotip kao i primatelj, ali je alogenična TKMS s MUD-om povezana s višim stopama GvHD-a, prvenstveno zbog većeg broja genetskih polimorfizama. Potrebno je i naglasiti da traženje MUD-a kroz nacionalne i internacionalne registre može potrajati i do nekoliko mjeseci. Nadalje, djelomično podudarni ili haploidentični srodni davatelji su svi krvni srodnici u prvom koljenu (roditelji, braća, sestre, djeca) koji dijele velik dio HLA haplotipa s bolesnikom. Transplantacija s ovakvim davateljima, kroz povijest je često rezultirala neprihvatljivo visokim stopama GvHD-a. Međutim, u zadnjih nekoliko godina postigao se velik napredak u pogledu prevencije GvHD-a te je liječenje alogeničnom TKMS s haploidentičnim davateljem postalo sigurno i izvedivo. Transplantacija KMS podrijetla jednojajčanog blizanca, koja se još naziva i singenična TKMS, ponaša se kao i autologna TKMS jer ne dolazi ni do GvL učinka ni do GvHD-a.

Jednom kad se pronade davatelj, potrebno je detaljno procijeniti opće zdravstveno stanje, stanje pojedinih organa te moguću prisutnost pojedinih zaraznih bolesti i u davatelja i u primatelja te njihovu sposobnost za sam postupak transplantacije.

1.5. Antileukemijski učinak transplantata (GvL)

Sposobnost imunskog sustava da kontrolira malignu bolest najbolje se uočava kroz GvL učinak do kojeg dolazi nakon alogenične TKMS. GvL učinak posredovan je T-limfocitima davatelja koji su inicijalno aktivirani aloantigenima primatelja iskprimiranima na antigen-prezentirajućim stanicama (20, 21). Za razvoj GvL učinka, neophodna je ekspresija aloantigena na tri imunološki različita mjesta; na antigen-prezentirajućim stanicama, na tkivima primatelja te na malignim stanicama (22, 23). Nekoliko istraživanja pokazalo je da je upravo ekspresija aloantigena na antigen-prezentirajućim stanicama primatelja ključna za inicijaciju GvL učinka (24). Proširivanje razumijevanja o tome kako aloantigeni primatelja utječu na patofiziologiju GvL učinka, ključno je u razvijanju učinkovitijih metoda liječenja hematoloških malignih bolesti.

1.6. Toksičnost alogenične TKMS

Potencijalna toksičnost alogenične TKMS u određenom stupnju ovisi o specifičnom tipu kondicioniranja. S MAC-om se javljaju: mučnina, povraćanje, alopecija i aplazija koštane srži. Nešto ozbiljnije komplikacije, uključujući mukozitis, sinusoidalni opstruktivski sindrom i pulmonarnu fibrozu, razvijaju se i do u jedne trećine bolesnika kondicioniranih MAC-om te mogu završiti fatalno. Kasni učinci protokola kondicioniranja uključuju moguć razvoj katarakte, sterilnost, hipotiroidizam i poremećaj rasta u djece. Incidencija ovih, s kondicioniranjem povezanih toksičnosti, mnogo je manja kod nemijeloablativnih protokola kondicioniranja. Neovisno o intenzitetu protokola kondicioniranja, svi bolesnici koji prime alogeničnu TKMS prolaze određeno duge periode imunosupresije koji nastaju kao posljedica kondicioniranja i posttransplantacijske profilakse GvHD-a. Tako su bolesnici pod rizikom razvitka oportunističkih infekcija uključujući citomegalovirusnu pneumoniju, herpes zoster, virusni hemoragični cistitis i gljivične infekcije. Profilaktička primjena antibiotika specifično usmjerenih na ograničavanje svake od ovih oportunističkih infekcija danas je rutinski postupak.

Mortalitet kao posljedica komplikacija kondicioniranja nekoliko je puta veći kod MAC-a nego kod nemijeloablativnih protokola kondicioniranja. Bolesnici s uznapredovalom bolešću te oni s lošijim zdravstvenim stanjem u vrijeme transplantacije pod najvećim su rizikom razvitka pojedinih komplikacija kondicioniranja.

1.7. Bolest presatka protiv primatelja (GvHD)

GvHD je imunološka reakcija koja nastaje kao posljedica razlika HLA-antigena primatelja i davatelja koju je vrlo teško jasno odvojiti od GvL-a. Najčešća je ozbiljna komplikacija alogenične TKMS te najvažniji uzrok nerelapsnog mortaliteta (NRM).

Razlikujemo akutni i kronični GvHD, a dogovorna vremenska granica je 100 dana nakon transplantacije. Međutim, razlike su vidljive i u kliničkoj slici jer, dok akutni GvHD pogađa najčešće kožu, jetru i/ili gastrointestinalni trakt te se prezentira osipom, mučninom, povraćanjem, proljevom i abnormalnim jetrenim testovima, kronični GvHD, koji se najčešće javlja 4 do 24 mjeseca nakon alogenične TKMS, karakteriziran je razvojem bolesti koje nalikuju autoimunima, a najčešće zahvaćaju oči, oralnu sluznicu, pluća i jetru, čime značajno smanjuje kvalitetu života bolesnika i, uz relaps, postaje glavni uzrok kasnog morbiditeta i NRM-a. (25)

Primarno liječenje GvHD-a, bilo akutnog ili kroničnog, uključuje primjenu kortikosteroida i drugih imunosupresiva. Kortikosteroidima se postiže dobar početni klinički odgovor GvHD-a, koji se kod akutnog GvHD-a kreće i do 90%. Nadalje, imunosupresija se, ako se ne kontrolira u kontinuitetu, može komplicirati oportunističkim infekcijama, hiperglikemijom, psihijatrijskim poremećajima, zatajenjem bubrega i osteoporozom.

Akutni GvHD se stupnjuje u četiri stupnja, ovisno o razmjeru zahvaćenosti kože, stupnju hiperbilirubinemije i volumenu stolice te postoji obrnuto proporcionalna povezanost između stupnja akutnog GvHD-a i preživljenja. Stupanj I i II akutnog GvHD-a imaju relativno dobru prognozu, dok stupnjevi III i IV predstavljaju tešku, po život opasnu, multiorgansku bolest. (26) Teški kronični GvHD također utječe na preživljenje, no za njega ne postoji određeno stupnjevanje.

Zbog visoke incidencije GvHD-a, pridružene mu toksičnosti te relativno neučinkovitog liječenja, danas se rutinski primjenjuje profilaktičko liječenje. Najčešće se primjenjuje kombinacija metotreksata i takrolimusa ili ciklosporina, no kako ta kombinacija smanjuje učinkovitost transplantacije s djelomično podudarnim ili haploidentičnim davateljem, testiraju se i druge kombinacije. Međutim, kako bi strategija koja u potpunosti sprečava razvoj GvHD-a, vjerojatno spriječila ili oslabila GvL učinak, veći se naglasak stavlja na modulaciju težine GvHD-a, nego na njegovu potpunu prevenciju.

2. Hipoteza

Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica učinkovit je način liječenja refraktornih hematoloških bolesti.

3. Ciljevi istraživanja

Glavni cilj ovog istraživanja je procijeniti učinkovitost liječenja bolesnika s refraktornim ili relapsnim hematološkim bolestima alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica u KBC-u Zagreb.

Sekundarni ciljevi ovog istraživanja uključuju:

1. Analizu demografskih i kliničkih značajki bolesnika
2. Utvrđivanje incidencije akutnog i kroničnog GvHD-a nakon alogenične TKMS
3. Utvrđivanje incidencije relapsa bolesti nakon alogenične TKMS
4. Usporedba rezultata liječenja alogeničnom TKMS s dosad poznatim podacima iz literature

4. Ispitanici i metode

Ovo retrospektivno istraživanje napravljeno je na Zavodu za hematologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Zinaide Perić. Prikupljeni su podaci 306 bolesnika transplantiranih u razdoblju od 19.1.2011. do 19.12.2017. Podaci su, uz primarne podatke pacijenata, uključivali znakove relapsa te znakove akutnog i kroničnog GvHD-a. Glavni izvor tih podataka bio je Bolnički informatički sustav (BIS).

Primarni podaci dobiveni su iz otpusnih pisama, a uključivali su dob, spol, dijagnozu, status bolesti u vrijeme transplantacije, protokol kondicioniranja, vrijeme transplantacije, srodnost davatelja te izvor krvotvornih matičnih stanica.

Dijagnoza i stupnjevanje akutnog GvHD-a postavljeni su prema utvrđenim kriterijima. (26) Protokoli kondicioniranja su klasificirani kao MAC ako je u kondicioniranje uključeno totalno zračenje tijela u vrijednosti od 12 Gy, intravenski primijenjen busulfan u dozi od 12,8 mg/kg ili ciklofosamid u dozi od 120 mg/kg; za razliku od njih, protokoli su klasificirani kao RIC prema definiciji Internacionalnog centra za istraživanje transplantacija krvi i koštane srži. (27) Bolesnici su prema dobi svrstani u stariju ($\text{dob} \geq 50$)

i mlađu (dob<50) dobnu skupinu. Akutna mijeloična leukemija (AML, engl. *acute myeloid leukemia*) i akutna limfoblastična leukemija (ALL, engl. *acute lymphoblastic leukemia*) u prvoj ili drugoj remisiji, kronična mijeloična leukemija (KML, engl. *chronic myeloid leukemia*) u prvoj ili drugoj kroničnoj fazi te mijelodisplastični sindrom (MDS) definirani su kao bolesti standardnog rizika, dok su druge maligne bolesti definirane kao bolesti visokog rizika.

4.1. Statistička analiza podataka

Nakon unosa svih varijabli u Microsoft Excel tablicu napravljena je statistička analiza u svrhu dobivanja podataka. Svi podaci izračunati su uz pomoć statističkih računalnih programa Microsoft Office Excel 2007, verzija 12.0 te R paketa. Ukupno preživljenje je procjenjivano Kaplan-Meierovom metodom.

4.2. Etička pitanja

S obzirom da je riječ o retrospektivnom istraživanju, informirani pristanak se nije tražio. U svrhu zaštite identiteta ispitanika, podaci su se unosili u tablice koje su sadržavale samo inicijale i šifru bolesnika, dok se u posebnu tablicu unosila šifra uz ime i prezime. Tablica se nije slala elektronskim putem niti su se činile kopije tablica, osim rezervne kopije koja je pohranjena na osobno računalo glavnog istraživača.

5. Alogenična TKMS u liječenju hematoloških bolesti

5.1. Akutne leukemije

5.1.1. Liječenje AML-a

Kroz zadnjih nekoliko desetljeća, AML predstavlja ozbiljnu hematološku bolest povezanu sa značajnim morbiditetom i mortalitetom, unatoč napretku u području dijagnostike i liječenja. (29, 30) Uobičajeni kemoterapijski protokoli liječenja u većini slučajeva dovedu do kompletne remisije (CR, engl. *complete remission*) ali pokazuju slabu učinkovitost u dugoročnoj kontroli leukemije, na što ukazuje velika incidencija relapsa. (31)

Tako AML predstavlja najčešću indikaciju za alogeničnu TKMS u Europi te bi se svi odrasli bolesnici s AML-om uvijek trebali razmatrati za alogeničnu TKMS, koja se onda primjenjuje kod prve kompletne remisije (CR1, engl. *first complete remission*), ako se ona uspije postići. Međutim sama odluka o njoj primjeni treba se temeljiti, između ostalog, na procjeni odnosa između rizika za relapsom i mortaliteta povezanog sa samom transplantacijom kod svakog pojedinog bolesnika. (32, 33)

Tako je alogenična TKMS preferirani postremisijski modalitet liječenja kod bolesnika s visokorizičnom AML u CR1, dok se kod AML-a srednjeg rizika o opravdanosti njezine primjene još vode rasprave, iako se, unapređivanjem transplantacije, dobiva sve više rezultata koji govore u prilog alogenične TKMS. (29, 30, 34) Kod bolesnika s niskorizičnom AML, rizik za relaps može biti dovoljno nizak, odnosno stopa preživljenja dovoljna visoka da se transplantacija odgodi do stanja druge remisije bolesti. Međutim, zbog velikog napretka u ranom otkrivanju relapsa, alogenična TKMS ima sve veću ulogu i kod niskorizičnih AML-a u CR1. Rezultati nekoliko prethodnih istraživanja pokazali su značajnu prednost alogenične TKMS u odnosu na kemoterapijsko liječenje AML-a, prije svega u pogledu OS-a te preživljenja bez relapsa (RFS, engl. *relapse-free survival*). (35)

Nadalje, otkriveno je nekoliko citogenetskih markera, poput mutacije gena za nukleofosmin 1 (NRM-1, engl. *nucleophosmin-1*), translokacije 8. i 21. kromosoma i drugih, koji bi, između ostalog, mogli pomoći u ranom otkrivanju relapsa te u procjeni odgovora na određeno liječenje. Tako su u prospektivnom kliničkom istraživanju, Roellig i suradnici (36) usporedili ishode bolesnika s AML-om koje su imale NRM1 mutaciju u CR1 liječenih alogeničnom TKMS s ishodima bolesnika koji su liječeni autolognom TKMS ili kemoterapijom; trogodišnje RFS bilo je značajno bolje u bolesnika koji su liječeni alogeničnom TKMS (71% vs.47%, p=0.005).

Preferirani davatelj KMS za bolesnika s AML-om u CR1 je MRD, iako se i transplantacijama s haploidentičnim davateljem dobivaju vrlo slični rezultati te predstavljaju odličan alternativni izbor postremisijskog liječenja. (37, 38) U zadnjih nekoliko godina, rezultati nekoliko kliničkih istraživanja čak pokazuju da alograftovi od haploidentičnih davatelja mogu dovesti do jačeg GvL učinka. (39, 40)

5.1.2. Liječenje ALL-a

ALL je agresivna hematološka maligna bolest koja čini oko 5% adultnih limfoidnih malignih bolesti. Uz krv, koštanu srž, limfno tkivo, može zahvatiti i jetru, testise i središnji živčani sustav.

U 90% odraslih osoba s ALL-om uspije se postići CR s standardnim indukcijskim protokolima, međutim u čak 30 do 60% dolazi do relapsa bolesti te je petogodišnje preživljenje nakon relapsa manje od 10%. (41) U zadnjih nekoliko godina područje liječenja ALL doživljava veliki napredak, prvenstveno zbog pedijatrijskih kemoterapijskih protokola čija primjena pokazuje obećavajuće rezultate. (42) Alogenična TKMS najpotentniji je oblik liječenja u konsolidaciji remisije kod ALL-a.

Oko 25% bolesnika s ALL-om ima translokaciju 9. i 22. kromosoma, poznatu kao Philadelphia kromosom-pozitivnu ALL (Ph-pozitivnu ALL). Philadelphia kromosom predstavlja loš prognostički čimbenik ALL-a te je petogodišnji RFS kod ovih bolesnika manji od 20%. (43)

Uvođenjem inhibitora tirozin-kinaze u indukcijske protokole, CR se uspijeva postići u više od 90% bolesnika s Ph-pozitivnom ALL. Međutim, bez alogenične TKMS u većine bolesnika dolazi do relapsa bolesti. Kombinacijom inhibitora tirozin-kinaze i alogenične TKMS primijenjene u CR1, petogodišnji RFS kod bolesnika s Ph-pozitivnom ALL povećao se na 38%. (44) Alogenična TKMS i dalje je jedina kurativna opcija liječenja bolesnika s Ph-pozitivnom ALL te bi trebala biti ponuđena svim bolesnicima koji su u stanju primiti takav oblik liječenja.

Transplantacijom s MRD-om dobivaju se najbolji rezultati; smanjena je incidencija relapsa, akutni GvHD se razvija u manjem broju slučajeva u odnosu na transplantaciju s MUD-om. (45) Međutim, samo u trećini slučajeva je moguće naći MRD. Nadalje, razvitkom suportivnog liječenja i HLA-matchinga, danas i transplantacije s MUD-om imaju rezultate slične onima s MRD-om. Tako su bolesnici s Ph-negativnom ALL, koji su primili alogeničnu TKMS s MUD-om u CR1, u studiji Dhédina i suradnika (46), imali trogodišnje OS 70% te bezrelapsni mortalitet (NRM, engl. *non-relapse mortality*) 18%. Treba spomenuti i razvoj haploidentične transplantacije koja je omogućila velik napredak i u području ALL-a te se u današnje vrijeme sve češće primjenjuje.

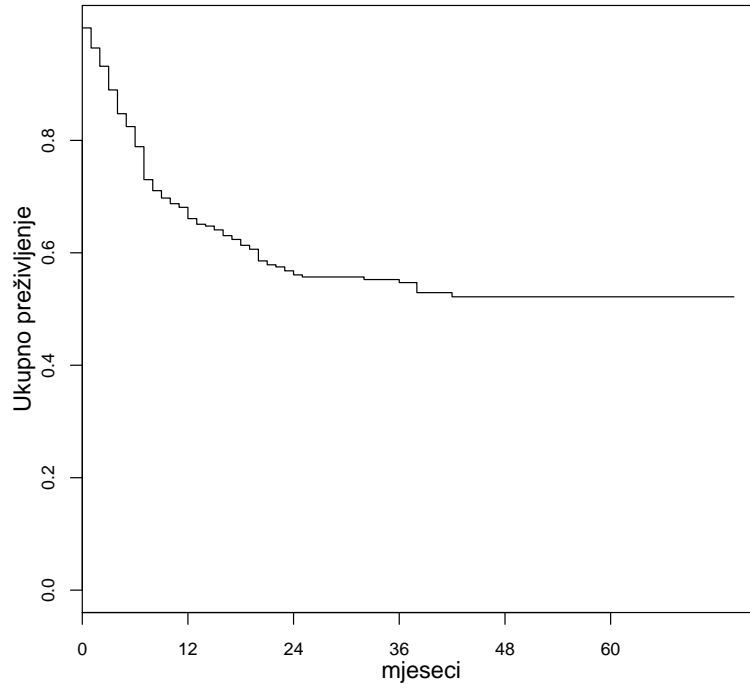
5.1.3. Liječenje akutnih leukemija u KBC-u Zagreb

Retrospektivno istraživanje u sklopu ovog rada obuhvatilo je 194 bolesnika s akutnom leukemijom koji su liječeni alogeničnom TKMS, od kojih 86 (44%) žena te 108 (56%) muškarca, s medijanom dobi u vrijeme transplantacije od 46 godina (raspon od 18 do 67 godina). Od ukupnog broja od 194 bolesnika njih 108 (56%) kondicionirano je RIC protokolom dok je kod preostalih 86 (44%) korišten MAC protokol. Medijan razdoblja praćenja bolesnika je 25 (1-74) mjeseci. 107 (55%) davatelja bilo je nesrodno, 70 (36%) ih je bilo srodno te 17 (9%) haploidentično. Transplantirane KMS su kod 122 (63%) bolesnika bile podrijetla periferne krvi, dok su kod njih 72 (37%) bile podrijetla koštane srži. Akutni GvHD razvio se u 74 (38%) bolesnika; među njima, 45 (23%) ih je imalo stadij I-II, dok ih je 29 (15%) imalo stadij III-IV akutnog GvHD-a. Nadalje, 32 (17%) bolesnika razvilo je kronični GvHD. U 53 (27%) bolesnika je nakon alogenične TKMS došlo do relapsa bolesti. (**Tablica 1.**)

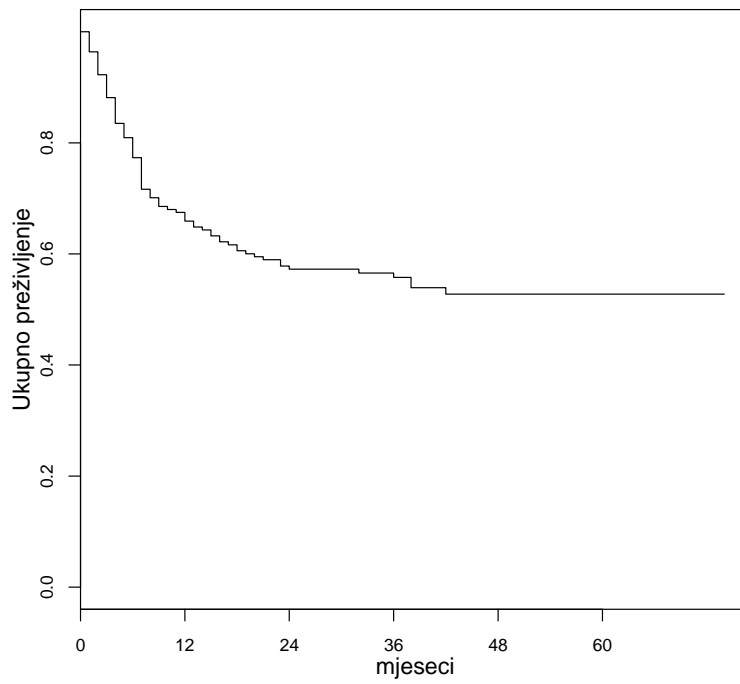
Ukupno preživljenje 194 bolesnika s akutnim leukemijama na 42 mjeseca od alogenične TKMS bilo je 52% (95% CI 45-61%). (**Slika 2.**)

Tablica 1: Karakteristike bolesnika s akutnom leukemijom koji su primili alogeničnu TKMS

| Karakteristike | n (%) n= 194 |
|-------------------------|-----------------|
| Spol pacijenata | |
| Muškarci | 108 (56) |
| Žene | 86 (44) |
| Dob pacijenata | |
| <50 | 119 (61) |
| 50≤ | 75 (39) |
| Kondicioniranje | |
| RIC protokol | 108 (56) |
| MAC protokol | 86 (44) |
| Vrsta davatelja | |
| MRD | 70 (36) |
| MUD | 107 (55) |
| Haploidentičan davatelj | 17 (9) |
| Izvor KMS | |
| Koštana srž | 72 (37) |
| Krv iz periferne krvi | 122 (63) |
| Akutni GvHD | 74 (38) |
| Stupanj I-II | 45 (23) |
| Stupanj III-IV | 29 (15) |
| Kronični GvHD | 32 (17) |
| Relaps bolesti | 53 (27) |



Slika 1. Ukupno preživljenje svih transplantiranih bolesnika na 42 mjeseca od alogenične TKMS, n=306, OS= 52%, 95% CI 46-59 %.



Slika 2. Ukupno preživljenje bolesnika s akutnom leukemijom na 42 mjeseca od alogenične TKMS, n= 194, OS= 52%, 95% CI 45-61%.

5.1.4. Liječenje refraktornih i relapsnih akutnih leukemija

Alogenična TKMS najpotentniji je modalitet liječenja refraktornih i relapsnih akutnih leukemija. Međutim, ishodi transplantacije još su uvijek dosta loši te se najbolji rezultati postižu kod bolesnika kod kojih se uspjela postići CR prije samog postupka transplantacije. (47) Vodeći se tim saznanjima, kroz brojna klinička istraživanja nastojalo se optimizirati salvage protokole liječenja kako bi se prije transplantacije inducirala remisija. (48) U indukciji remisije učinkovitima su se pokazale različite kombinacije intenzivne kemoterapije i imunoterapije, koje se kontinuirano unaprjeđuju.

Kombinacija intenzivne salvage kemoterapije i alogenične TKMS daje najbolje rezultate, prvenstveno u pogledu većeg OS-a te se zbog toga i preporuča njena primjena kod bolesnika s refraktornom AML ili AML u ranom relapsu. (49) Fludarabin, granulocit-stimulirajući faktor (G-CSF, engl. *granulocyte colony-stimulating factor*) i citarabin (FLAG protokol) s ili bez idarubicina induciraju CR u 30-50% slučajeva refraktornih AML. (50) Kod bolesnika koji nisu sposobni za ovakav agresivan način liječenja, primjenjuju se hipometilirajući agensi, poput azacitidina i decitabina koji induciraju CR u oko 20% slučajeva s medijanom preživljenja od 7 do 9 mjeseci. (51, 52) Također, primjena sekvencijskog kondicioniranja daje obećavajuće rezultate, pogotovo u području refraktorne AML (18). TEC-RIC protokol kondicioniranja, koji su Dulery i suradnici (53) primijenili na 51 bolesniku s refraktornim i relapsnim akutnim leukemijama, pokazao se sigurnim i učinkovitim pristupom u okviru haploidentične alogenične TKMS; OS na 2 godine od transplantacije bio je 55%, dok se akutni GvHD javio u 11% bolesnika.

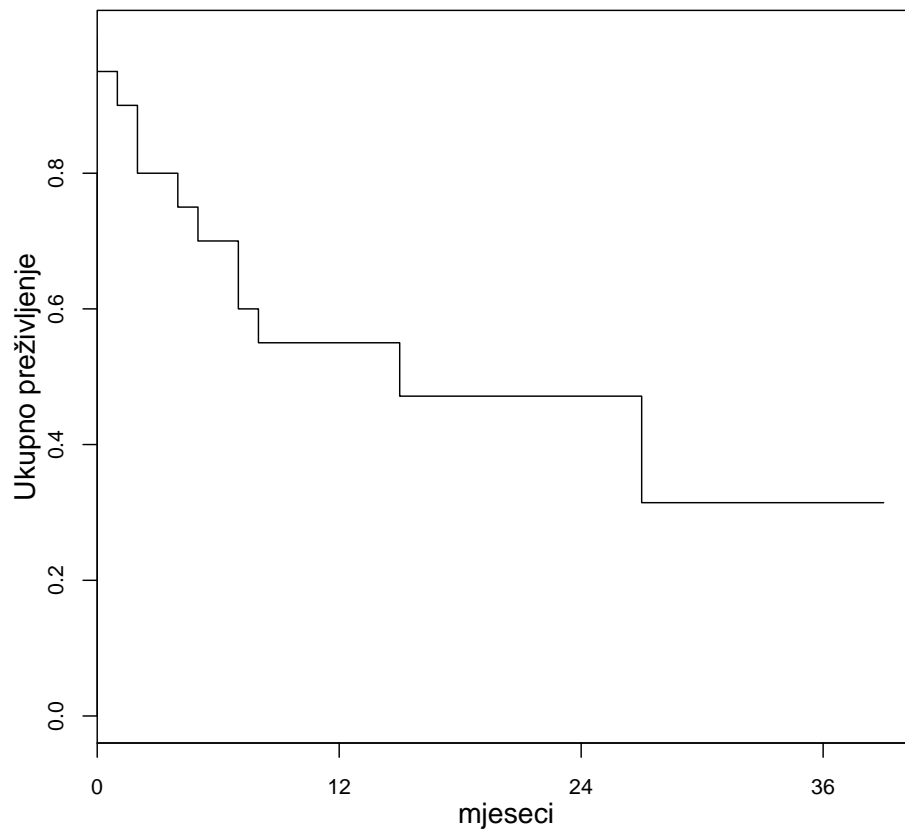
5.1.5. Liječenje refraktornih i relapsnih akutnih leukemija u KBC-u Zagreb

Retrospektivno istraživanje u sklopu ovog rada obuhvatilo je 21 bolesnika s refraktornom ili relapsnom akutnom leukemijom koji su liječeni alogeničnom TKMS, od kojih 13 (62%) žena te 8 (38%) muškarca, s medijanom dobi u vrijeme transplantacije od 45 godina (raspon od 20 do 66 godina). Od ukupnog broja od 21 bolesnika njih 17 (%) kondicionirano je TEC-RIC protokolom dok je kod preostalih 4 (%) korišten FLAMSA-RIC protokol. Medijan razdoblja praćenja bolesnika je 10,5 (1-39) mjeseci. 12 (57%) davatelja bilo je nesrodno, 6 (26%) ih je bilo srodno te 3 (17%) haploidentično. Transplantirane KMS su kod svih 21 (100%) bolesnika bile podrijetla periferne krvi. Akutni GvHD razvio se u 8 (38%) bolesnika; među njima 5 (24%) ih je imalo stadij I-II, dok ih je 3 (14%) imalo stadij III-IV akutnog GvHD-a. Nadalje, 3 (14%) bolesnika razvilo je kronični GvHD. U 6 (29%) bolesnika je nakon alogenične TKMS došlo do relapsa bolesti. (**Tablica 2.**)

Ukupno preživljenje 21 bolesnika s refraktornom ili relapsnom akutnom leukemijom na 36 mjeseci od alogenične TKMS bilo je 31% (95% CI 12-81). (**Slika 3.**)

Tablica 2: Karakteristike bolesnika s refraktornom ili relapsnom akutnom leukemijom koji su primili alogeničnu TKMS

| Karakteristike | n (%) |
|-------------------------|----------|
| n= 21 | |
| Spol pacijenata | |
| Muškarci | 8 (38) |
| Žene | 13 (62) |
| Dob pacijenata | |
| <50 | 11 (52) |
| 50≤ | 10 (48) |
| Kondicioniranje | |
| FLAMSA-RIC protokol | 4 (19) |
| TEC-RIC protokol | 17 (81) |
| Vrsta davatelja | |
| MRD | 6 (26) |
| MUD | 12 (57) |
| Haploidentičan davatelj | 3 (17) |
| Izvor KMS | |
| Koštana srž | 0 (0) |
| Krv iz periferne krvi | 21 (100) |
| Akutni GvHD | 8 (38) |
| Stupanj I-II | 5 (24) |
| Stupanj III-IV | 3 (14) |
| Kronični GvHD | 3 (14) |
| Relaps bolesti | 6 (29) |



Slika 3. Ukupno preživljenje bolesnika s refraktornom i relapsnom akutnom leukemijom na 36 mjeseci od alogenične TKMS, n=21, OS= 31%, 95% CI 12-81%.

5.2. Kronične mijeloproliferativne bolesti

Kronične mijeloproliferativne bolesti su skupina bolesti koje su karakterizirane povećanom proliferacijom jedne ili više loza mijeloidnih stanica, a u užem smislu uključuju policitemiju rubru veru (PRV), esencijalnu trombocitemiju (ET), kroničnu mijeloproliferativnu leukemiju (CML, engl. *chronic myeloproliferative leukemia*) i primarnu mijelofibrozu. Svaki tip mijeloproliferativne neoplazme ima sposobnost transformacije u drugi tip mijeloproliferativne neoplazme, ali i u akutnu leukemiju što čini postavljanje dijagnoze, procjenu rizika te izbor liječenja znatno težima. Također, sama patogeneza ove skupine bolesti još nije u potpunosti jasna te je i liječenje bolesti poput PRV i ET još uvijek isključivo suportivno, odnosno usmjereno je održanju kroniciteta bolesti. Očekivano trajanje života bolesnika s ET-om je podjednako njihovim zdravim vršnjacima, dok je OS bolesnika s PRV-om i bolesnika s primarnom mijelofibrozom nešto lošije. Glavni ciljevi liječenja bolesnika s mijeloproliferativnim bolestima većinom su usmjereni na olakšanje simptoma, prevenciju tromboze te prevenciju transformacije u mijelofibrozu ili akutnu leukemiju. Tek u slučaju nemogućnosti kontrole simptoma ili transformacije u mijelofibrozu ili akutnu leukemiju, postavlja se indikacija za daljnjim linijama liječenja, među kojima važnu ulogu ima alogenična TKMS. Za budućnost liječenja mijeloproliferativnih bolesti, ostaju dva glavna izazova; razvoj specifičnog liječenja prema genetskom profilu bolesti te prepoznavanje bolesnika koji su pod najvećim rizikom transformacije bolesti.

5.2.1. Liječenje CML-a

Razvojem novih oblika liječenja te unaprijeđenjem postojećih kroz brojna klinička istraživanja, očekivano trajanje života bolesnika s CML-om danas je približno jednako onom opće populacije. Uz povećanje trajanja života, danas se naglasak liječenja CML-a sve više stavlja i na postizanje dobre kvalitete života. (54)

Kao prva linija liječenja CML-a, danas se primjenjuju inhibitori tirozin-kinaze koji pokazuju izvrsne rezultate. Trenutno su odobrena četiri inhibitora tirozin-kinaze; imatinib, dasatinib, nilotinib i bosutinib. Oni su široko dostupni, a među njima postoje određene razlike u indikacijama te doziranju. Unatoč odličnim rezultatima, velik problem predstavlja visoka cijena liječenja inhibitorima tirozin-kinaze te potreba za doživotnim liječenjem u velike većine bolesnika. (55) Također, oni su teratogeni te kao takvi kontraindicirani u trudnoći. U slučaju neuspjeha prve linije liječenja, primjenjuju se inhibitori tirozin-kinaze druge linije te je potrebno istražiti moguće postojanje mutacija. Izbor inhibitora u tom slučaju gotovo u potpunosti ovisi o karakteristikama bolesnika.

U rijetkim slučajevima gdje je bolest rezistentna na više linija inhibitora tirozin-kinaze te kod rijetkih bolesnika s neadekvatnim postterapijskim oporavkom hematopoeze, važnu ulogu u liječenju ima alogenična TKMS. Alogenična TKMS također ima prednost u liječenju CML-a u slabije razvijenim zemljama jer je puno jeftinija od cijeloživotnog liječenja inhibitorima tirozin-kinaze.

Nadalje, bolesnici kod kojih je došlo do akutizacije CML-a trebaju se tretirati kao visokorizični bolesnici te se odmah razmatrati za alogeničnu TKMS. Također, kod bolesnika koji se prezentiraju u blastičnoj fazi CML-a ili progrediraju prema njoj, liječenje bilo kojim trenutno dostupnim inhibitorom tirozin-kinaze pokazalo se kao vrlo slabo uspješno (56) te bi se kod njih isto tako trebala primijeniti alogenična TKMS. Ishodi liječenja alogeničnom TKMS uvelike se poboljšavaju ako se bolesnik uspije vratiti u kroničnu fazu CML-a prije same transplantacije, a u postizanju kronične faze najboljim se pokazala kombinacija kemoterapijskih protokola za AML i ALL i inhibitora tirozin-kinaze. (57)

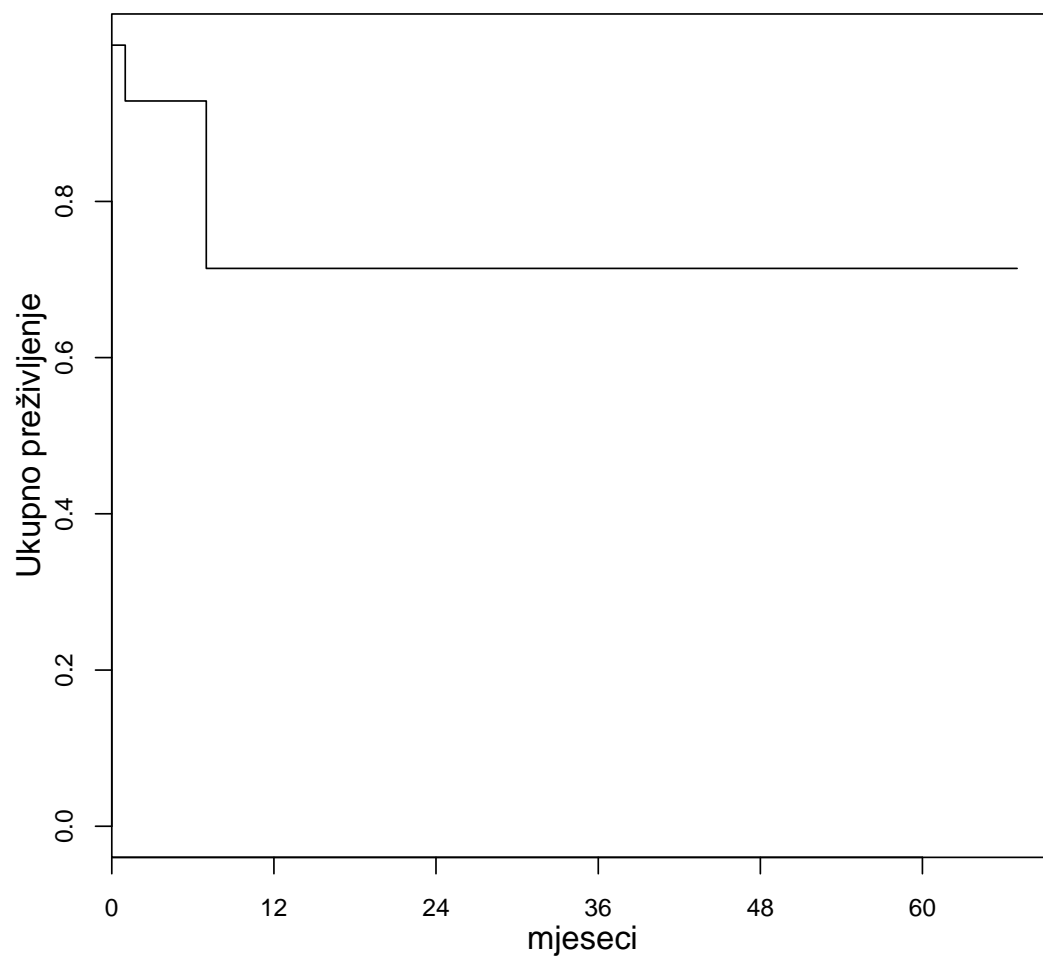
5.2.2. Liječenje CML-a u KBC-u Zagreb

Tijekom istraživanog razdoblja u KBC-u Zagreb 14 bolesnika s CML-om liječeno je alogeničnom TKMS. Od njih 14, bilo je 5 (36%) žena te 9 (64%) muškaraca s medijanom dobi u vrijeme transplantacije od 47,5 godina (raspon od 25 do 63 godine). Od ukupno 14 bolesnika, njih 8 (57%) kondicionirano je RIC protokolom dok je kod preostalih 6 (43%) korišten MAC protokol. Medijan razdoblja praćenja bolesnika je 43 (1-67) mjeseca. 12 (86%) davatelja bilo je nesrodno, 1 (7%) je bio srodan te 1 (7%) haploidentičan. Transplantirane KMS su kod 10 (71%) bolesnika bile podrijetla periferne krvi, dok su kod njih 4 (29%) bile podrijetla koštane srži. Akutni GvHD razvilo je 6 (43%) bolesnika; među njima, 2 (14%) ih je imalo stadij I-II, dok ih je 4 (29%) imalo stadij III-IV akutnog GvHD-a. Nadalje, 3 (21%) bolesnika razvilo je kronični GvHD. Relapsa bolesti u ovoj skupini bolesnika nije bilo. (**Tablica 3.**)

Ukupno preživljenje bolesnika s CML-om na 42 mjeseca od alogenične TKMS bilo je 71% (95% CI 55-99%). (**Slika 4.**)

Tablica 3: Karakteristike bolesnika s CML-om koji su primili alogeničnu TKMS

| Karakteristike | n (%) |
|-------------------------|---------|
| | n= 14 |
| Spol pacijenata | |
| Muškarci | 9 (64) |
| Žene | 5 (36) |
| Dob pacijenata | |
| <50 | 7 (50) |
| 50≤ | 7 (50) |
| Kondicioniranje | |
| RIC protokol | 8 (57) |
| MAC protokol | 6 (43) |
| Vrsta davatelja | |
| MRD | 1 (7) |
| MUD | 12 (86) |
| Haploidentičan davatelj | 1 (7) |
| Izvor KMS | |
| Koštana srž | 4 (29) |
| Krv iz periferne krvi | 10 (71) |
| Akutni GvHD | 6 (43) |
| Stupanj I-II | 2 (14) |
| Stupanj III-IV | 4 (29) |
| Kronični GvHD | 3 (21) |
| Relaps bolesti | 0 (0) |



Slika 4. Ukupno preživljenje bolesnika s CML-om na 42 mjeseca od alogenične TKMS, n=14, OS= 71%, 95% CI 51-99%.

5.2.3. Liječenje mijelofibroze

Mijelofibroza je bolest heterogena i u pogledu fenotipa i u pogledu genotipa. U njezinom liječenju danas se primjenjuju brojni novi modaliteti liječenja, poput antifibroznih i imunomodulirajućih lijekova, ali alogenična TKMS ostaje jedini kurativni pristup. (58) Glavnu ulogu u odlučivanju primjene alogenične TKMS imaju klinički prognostički scoring sustavi među kojima je Međunarodni prognostički scoring sustav (IPSS, prema engl. *International Prognostic Scoring System*), koji procjenjuje OS od trenutka postavljanja dijagnoze, najčešće primjenjivan. Prema njemu se bolesnici s mijelofibrozom, s obzirom na postojanje rizičnih čimbenika, dijele u 4 skupine; bolesnici niskog rizika, nižeg-umjerenog, višeg-umjerenog te visokog rizika. (59) Prema trenutnim smjericama EBMT-a, bolesnici s mijelofibrozom višeg-umjerenog i visokog rizika te dobi manjom od 70 godina, trebaju se razmatrati za alogeničnu TKMS. Bolesnici s mijelofibrozom nižeg-umjerenog rizika te dobi manjom od 65 godina kandidati su za alogeničnu TKMS ako se prezentiraju s refraktornom anemijom ili postotkom blasta u perifernoj krvi većim od 2%. (60) Međutim, transplantacija u skupini bolesnika s mijelofibrozom nižeg-umjerenog rizika predmet još je predmet brojnih rasprava.

U odlučivanju o primjeni alogenične TKMS važnim se pokazalo i profiliranje mutacija u bolesnika s mijelofibrozom, koje ima i važan prognostički značaj. Prognostički najznačajnijima pokazale su se *JAK2*, *MPL*, *CALR* mutacije, odnosno nedostatak istih. Naime, kroz istraživanja je pokazano da bolesnici s mijelofibrozom bez prethodno navedenih mutacija, imaju lošije preživljenje od onih s prisutnom jednom ili više mutacija. (61)

Alogenična TKMS ostaje jedini kurativni pristup u liječenju bolesnika s mijelofibrozom te bi se sve danas dostupne informacije i scoring sustavi u području mijelofibroze trebali koristiti u ranoj procjeni bolesnika za transplantaciju.

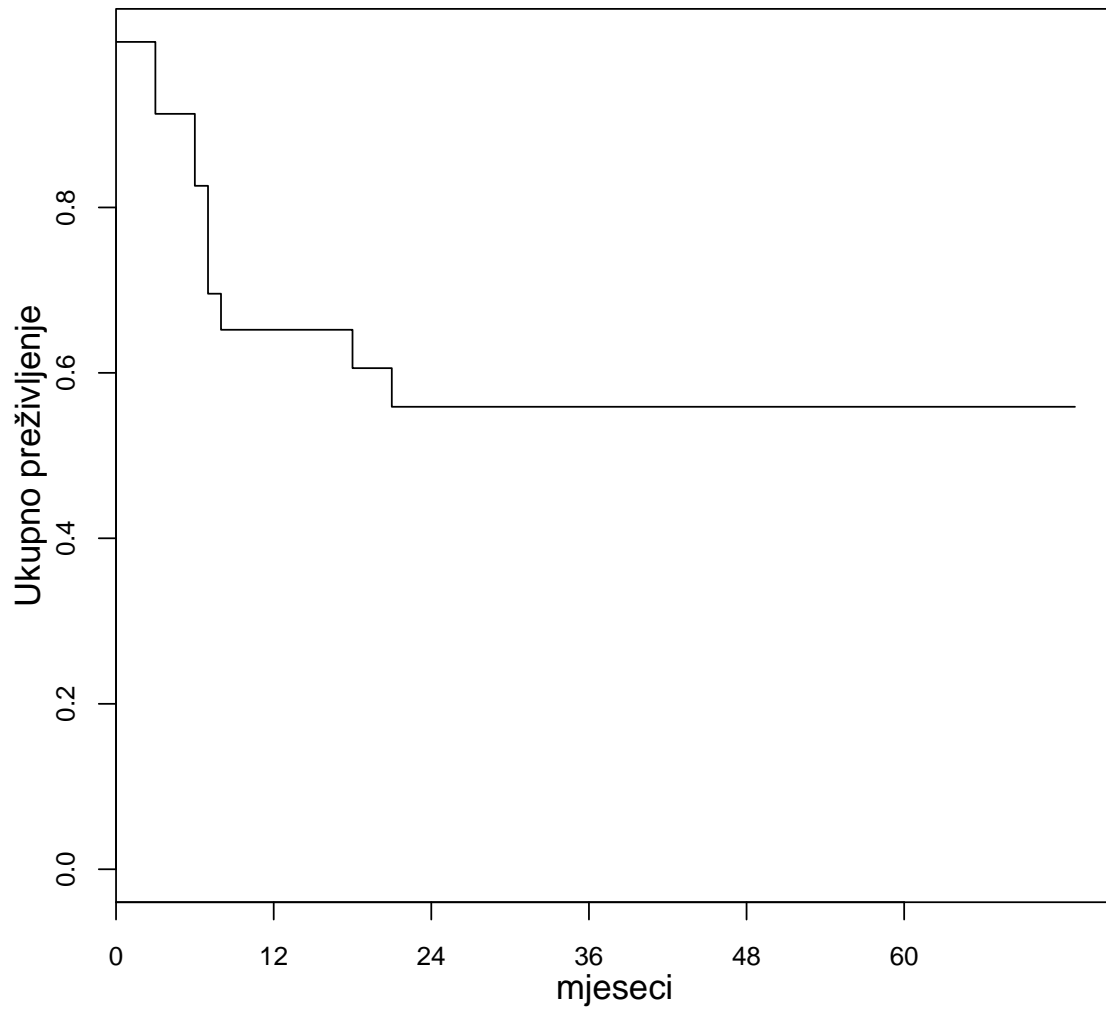
5.2.4. Liječenje mijelofibroze u KBC-u Zagreb

Retrospektivno istraživanje u sklopu ovog rada obuhvatilo je 23 bolesnika s mijelofibrozmom liječenih alogeničnom TKMS, od kojih su 9 (39%) žene te 14 (61%) muškarca. Njihov medijan dobi u vrijeme transplantacije iznosio je 54 godina (raspon od 45 do 62). RIC protokol kondicioniranja primijenjen je kod 18 (78%) bolesnika, dok je kod njih 5 (22%) bolesnika korišten MAC protokol. Medijan razdoblja praćenja bolesnika je 30 (6-43) mjeseci. 17 (74%) bolesnika imalo je nesrodnog davatelja, 5 (22%) je imalo srodnog davatelja te 1 (4%) haploidentičnog davatelja. Transplantirane KMS su kod svih 23 (100%) bolesnika bile podrijetla periferne krvi. Akutni GvHD razvio se u 13 (57%) bolesnika; među njima, 5 (22%) je imalo stadij I-II, dok je 8 (35%) imalo stadij III-IV akutnog GvHD-a. Nadalje, 8 (35%) bolesnika razvilo je kronični GvHD. Također, u 3 (13%) bolesnika je došlo do relapsa bolesti. (**Tablica 4.**)

Ukupno preživljenje bolesnika s mijelofibrozmom na 42 mjeseca od alogenične TKMS bilo je 56% (95% CI 39-81%). (**Slika 5.**)

Tablica 4: Karakteristike bolesnika s mijelofibrozmom koji su primili alogeničnu TKMS

| Karakteristike | n (%) n= 23 |
|-------------------------|----------------|
| Spol pacijenata | |
| Muškarci | 14 (61) |
| Žene | 9 (39) |
| Dob pacijenata | |
| <50 | 10 (43) |
| 50≤ | 13 (57) |
| Kondicioniranje | |
| RIC protokol | 18 (78) |
| MAC protokol | 5 (22) |
| Vrsta davatelja | |
| MRD | 5 (22) |
| MUD | 17 (74) |
| Haploidentičan davatelj | 1 (4) |
| Izvor KMS | |
| Koštana srž | 0 (0) |
| Krv iz periferne krvi | 23 (100) |
| Akutni GvHD | 13 (57) |
| Stupanj I-II | 5 (22) |
| Stupanj III-IV | 8 (35) |
| Kronični GvHD | 8 (35) |
| Relaps bolesti | 3 (13) |



Slika 5. Ukupno preživljenje bolesnika s mijelofibrozmom na 42 mjeseca od alogenične TKMS, n=23, OS= 56%, 95% CI 39-81%.

5.2.5. Liječenje MDS-a

MDS je klonalni hematopoetski poremećaj KMS-a koji se predominantno javlja u starijih osoba. Karakteriziran je neučinkovitom hematopoezom koja dovodi do citopenije jedne ili više loza krvnih stanica te visokim rizikom progresije u AML. Mogućnosti liječenja MDS-a uvelike su se povećale u zadnjih nekoliko godina. (62) Već zadnjih dvadesetak godina bolesnici s MDS-om klasificiraju se prema IPSS scoring sustavu koji se bazira na postotku blasta, razmjeru citopenija te kariotipu u bolesnike s MDS-om visokog rizika i onim niskog rizika. (63)

Liječenje bolesnika s MDS-om niskog rizika uglavnom se temelji na ispravljanju citopenija, pogotovo anemije koja je najčešće vodeći simptom, čime se zapravo popravljaju kvaliteta života. Prva linija liječenja anemija kod MDS-a niskog rizika su agensi koji stimuliraju eritrocitopoezu poput rekombinantnog eritropoetina ili darbepoetina. (64) U slučaju perzistirajuće anemije, kao druga linija liječenja primjenjuju se imunosupresivi poput ATG-a s ili bez ciklosporina koji onda dovode do pozitivnog kliničkog odgovora u velikom broju bolesnika. (65) Kod bolesnika s MDS-om niskog rizika te ozbiljnijim citopenijama rezistentnim na prethodne linije liječenja indicirana je primjena alogenične TKMS, no učinkovitost njezine primjene u ovih bolesnika treba se ispitati kroz prospektivna istraživanja. Međutim, kod velikog broja bolesnika citopenije su blage i asimptomatske te kao takve ne zahtijevaju liječenje, ali unatoč tome potrebno je redovito praćenje bolesti.

U liječenju bolesnika s MDS-om visokog rizika, jedini kurativni oblik liječenja je alogenična TKMS koja produljuje RFS u oko 50% bolesnika. (66) Alogenična TKMS u pravilu se preporuča kod bolesnika do 70 godina ili rijetko i starijima. Kao davatelji se rabe MRD, MUD, odnosno, danas sve češće, haploidentični davatelji. Iako je alogenična TKMS osnovni kurativni oblik liječenja te je dostupnost davatelja znatno povećana, samo mali broj bolesnika s MDS-om visokog rizika u konačnici i bude transplantiran, prvenstveno zbog velikog broja komorbiditeta. Vremenski optimalna primjena alogenične TKMS i pretransplantacijskog liječenja još su predmet brojnih rasprava, ali je općenito prihvaćeno da povećan postotak blasta nosi visok rizik ranog relapsa bolesti. Tako se alogenična TKMS preporuča kod bolesnika s postotkom blasta manjim od 10%, dok je kod onih s postotkom blasta većim od 10%, prije transplantacije potrebno primijeniti neki oblik citoreduktivnog liječenja. Nadalje, i prisutnost somatskih mutacija, poput mutacije TP53 gena ili RAS mutacije, povećava rizik relapsa nakon transplantacije. (67) Međutim, sama prisutnost mutacija nije kontraindikacija za alogeničnu TKMS.

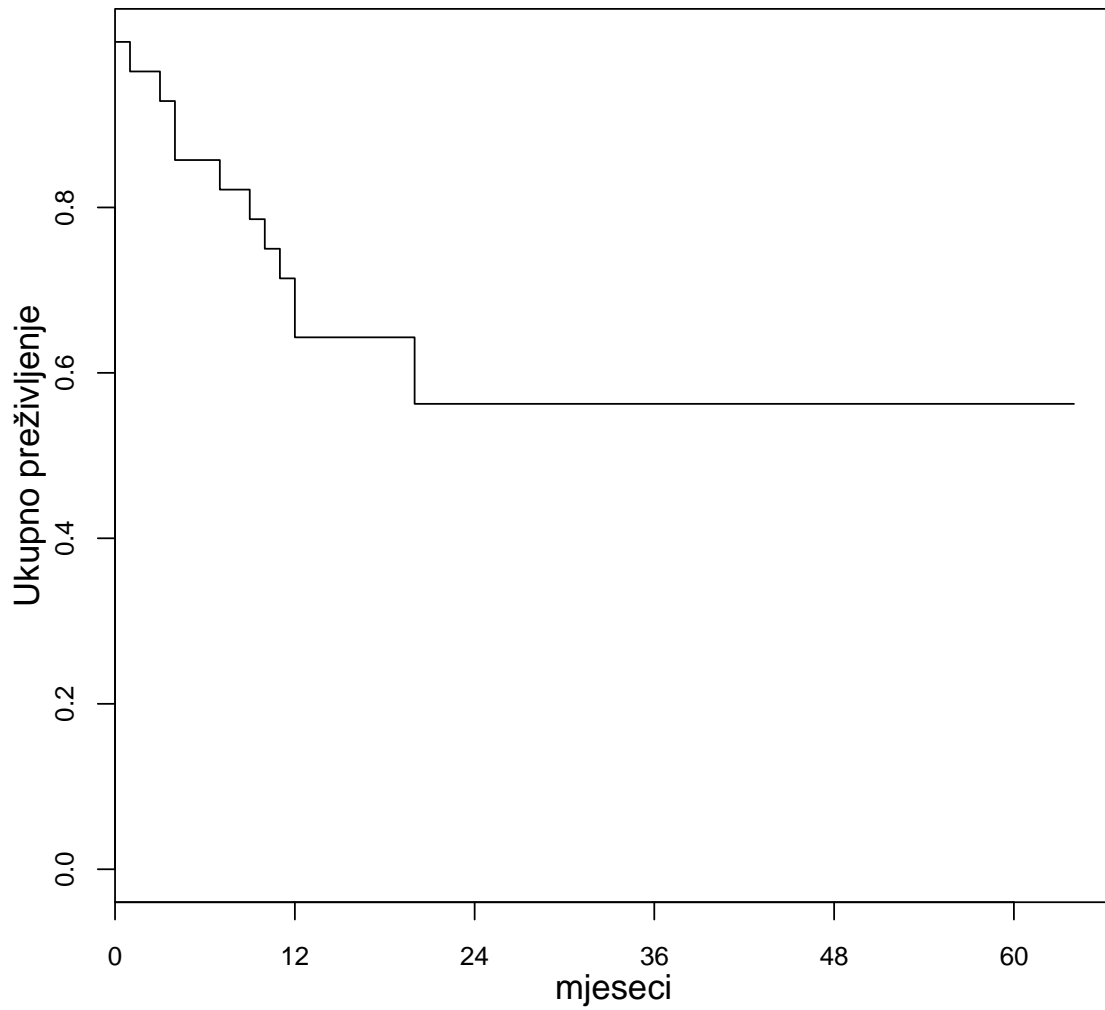
5.2.6. Liječenje MDS-a u KBC-u Zagreb

Ovim istraživanjem obuhvatili smo 28 bolesnika s MDS-om koji su liječeni alogeničnom TKMS, od kojih 11 (39%) žena te 17 (61%) muškaraca, s medijanom dobi u vrijeme transplantacije od 57 godina (raspon od 23 do 67 godina). Od ukupnog broja od 28 bolesnika njih čak 26 (93%) kondicionirano je RIC protokolom dok je kod preostalih 2 (7%) korišten MAC protokol. Medijan razdoblja praćenja bolesnika je 21,5 (1-64) mjesec. 18 (64%) davatelja bilo je nesrodno, 8 (29%) ih je bilo srodno te 2 (7%) haploidentična. Transplantirane KMS su kod 24 (86%) bolesnika bile podrijetla periferne krvi, dok su kod njih 4 (14%) bile podrijetla koštane srži. Akutni GvHD razvio se u 14 (50%) bolesnika; međunjima, 8 (29%) ih je imalo stadij I-II, dok ih je 6 (21%) imalo stadij III-IV akutnog GvHD-a. Nadalje, 7 (25%) bolesnika razvilo je kronični GvHD. U 2 (7%) bolesnika je nakon alogenične TKMS došlo do relapsa bolesti. (**Tablica 5.**)

Ukupno preživljenje bolesnika s MDS-om na 42 mjeseca od alogenične TKMS bilo je 56% (95% CI 40-78%). (**Slika 6.**)

Tablica 5: Karakteristike bolesnika s MDS-om koji su primili alogeničnu TKMS

| Karakteristike | n (%) n= 28 |
|-------------------------|----------------|
| Spol pacijenata | |
| Muškarci | 17 (61) |
| Žene | 11 (39) |
| Dob pacijenata | |
| <50 | 6 (21) |
| 50≤ | 22 (79) |
| Kondicioniranje | |
| RIC protokol | 26 (93) |
| MAC protokol | 2 (7) |
| Vrsta davatelja | |
| MRD | 8 (29) |
| MUD | 18 (64) |
| Haploidentičan davatelj | 2 (7) |
| Izvor KMS | |
| Koštana srž | 4 (14) |
| Krv iz periferne krvi | 24 (86) |
| Akutni GvHD | 14 (50) |
| Stupanj I-II | 8 (29) |
| Stupanj III-IV | 6 (21) |
| Kronični GvHD | 7 (25) |
| Relaps bolesti | 2 (7) |



Slika 6. Ukupno preživljenje bolesnika s MDS-om na 42 mjeseca od alogenične TKMS, n=28, OS=56%, 95% CI 40-78%.

5.3. Kronične limfoproliferativne bolesti

Kronične limfoproliferativne bolesti čine heterogenu skupinu hematoloških malignih bolesti s različitim pristupima liječenja te različitom prognozom. U zadnjih desetak godina došlo je do velikog razvoja lijekova te modaliteta liječenja ovih bolesti s posebnim naglaskom na specifično usmjerenu imunoterapiju. U većine bolesnika s limfoproliferativnom bolešću, primjenom tih novih oblika liječenja postiže se izliječenje tako da je alogenična TKMS indicirana u vrlo malom broju slučajeva.

5.3.1. Liječenje non-Hodgkinovih limfoma

Folikularni limfomi

Folikularni limfom najčešći je non-Hodgkinov limfom te najčešći tip B-staničnog limfoma niskog gradusa. Danas se dosta uspješno liječi različitim kombinacijama radioterapije, kemoterapije te imunoterapije, ovisno o karakteristikama same bolesti te samog bolesnika. Međutim, još ostaju problem oni bolesnici koji se prezentiraju s refraktornim limfomom te oni s ranim relapsom bolesti koji čine 2-3% bolesnika s folikularnim limfomom godišnje. (68) Kod tih 2-3% bolesnika s relapsnim ili refraktornim folikularnim limfomom, kroz više se istraživanja korisnom pokazala primjena autologne TKMS, nakon odgovora na kombinaciju kemoterapije i imunoterapije. Međutim, bolesnici doživljavaju relaps i do 20 godina nakon autologne TKMS. (69)

Kroz EBMT-ovo istraživanje koje je uključivalo 1567 bolesnika s relapsnim ili refraktornim folikularnim limfomom liječenih alogeničnom TKMS dobiveni su odlični rezultati; RFS na pet godina od transplantacije iznosio je 53%, a OS 62%. Također, pokazano je da su rezultati bolji kod bolesnika kondicioniranih RIC protokolom s haploidentičnim davateljem KMS. (70) Sve je više istraživanja koja pokazuju da dodavanje rituximaba nakon alogenične TKMS smanjuje incidenciju relapsa kod bolesnika s folikularnim limfomima i drugim B-staničnim limfomima. (71, 72) S ovakvim rezultatima, alogenična TKMS trenutno je jedina potencijalno kurativna opcija liječenja bolesnika s relapsnim i refraktornim folikularnim limfomima.

Mantle-cell limfomi

Mantle-cell limfom specifičan je klinički entitet s karakteristikama i indolentnih i agresivnih limfoma. Iako se ponekad prezentira indolentno te ne zahtijeva nikakav oblik liječenja pri postavljanju dijagnoze, u određenom broju slučajeva prezentira se vrlo agresivno, kemorezistentno uz čestu pojavu relapsa. Unatoč pozitivnom učinku novih modaliteta liječenja mantle-cell limfoma inhibitorima tirozin-kinaza, inhibitorima proteasoma i imunomodulatorima, njegovo trajanje je izuzetno kratko u usporedbi s ostalim B-staničnim limfoproliferativnim bolestima. (73)

Kroz jedno veliko prospektivno randomizirano istraživanje, kod bolesnika mlađih od 65 godina s mantle-cell limfomom, u liječenju se veoma učinkovitom pokazala kombinacija kemo-imunoterapije koja je uključivala visoke doze citarabina i autologne TKMS. Naime, medijan RFS-a gotovo se dvostruko povećao. Veliki problem ostali su učestali relapsi bolesti čak i nakon dugogodišnje remisije. (74)

Daljnjim istraživanjima naglasak je stavljen na alogeničnu TKMS; rezultati usporedbe autologne i alogenične TKMS pokazali su da je incidencija relapsa i progresije bolesti manja u skupini bolesnika liječenih alogeničnom TKMS. (75) Kao i kod folikularnog limfoma, rezultati liječenja bolesnika s mantle-cell limfomom alogeničnom TKMS pokazali su se bolji kod onih kondicioniranih RIC protokolom s haploidentičnim davateljem KMS. Alogenična TKMS se, kao i u većine ostalih limfoproliferativnih bolesti koje su refraktorne na ostale oblike liječenja, pokazala kao trenutno jedini kurativni oblik liječenja.

Difuzni B-velikostanični limfomi (DLBCL, engl. *diffuse large B-cell lymphoma*)

Većina bolesnika s DLBCL-om izliječi se primjenom kombinacije kemoterapije i imunoterapije. Veliki problem čine učestali relapsi, koji su onda slabo osjetljivi na različite kombinacije liječenja. Unatoč slaboj osjetljivosti relapsnih DLBCL-a na razne kombinacije liječenja, nešto učinkovitijom pokazala se kombinacija *salvage* kemoterapije i konsolidacije autolognom TKMS. (76) Međutim, učinkovitost ovakve kombinacije liječenja moguće je zamijetiti samo kod malog broja bolesnika jer većina ili ponovno relapsira nakon autologne TKMS ili ima izrazito kemorefraktornu bolest. (77) Nadalje, dodatak rituksimaba standardnim kemoterapijskim protokolima dovodi do još lošijeg kliničkog odgovora tako da se njegova primjena ne preporuča. (78)

Unatoč velikoj učinkovitosti novih modaliteta liječenja, još je prisutan mali dio bolesnika s DLBCL-om koji je refraktoran ili relapsira i nakon njihove primjene. Kod njih važnu ulogu ima alogenična TKMS; kroz nekoliko istraživanja pokazan je pozitivan učinak alogenične TKMS primijenjene kod bolesnika s DLBCL-om refraktornim na prethodno navedene oblike liječenja, s tim da su se RFS i OS na 5 godina od transplantacije pokazali značajno bolji u skupini bolesnika kondicioniranih RIC protokolom u usporedbi s onima kondicioniranima MAC protokolom. (79, 80)

T-stanični limfomi

Pod T-stanične limfome spada više kliničkih entiteta koji se međusobno razlikuju po svojoj prevalenciji, agresivnosti i kliničkom odgovoru na različita liječenja. Najčešći su periferni T-limfomi, angioimunoblastični T-limfomi i anaplastični velikostanični T-limfomi te su zbog toga rezultati liječenja T-staničnih limfoma alogeničnom TKMS upravo rezultati liječenja ovih podtipova T-limfoma. Osnova liječenja većine uznapredovalih T-limfoma još je uvijek kemoterapija, unatoč lošijim dugoročnim rezultatima. Bolesnici s T-limfomom koji izražava CD30 antigene pokazuju dobar odgovor

na liječenje kombinacijom kemoterapije i monoklalnog protutijela brentuximab-vedotina, ali da bi se ona primijenila mora se zadovoljiti kriterij ekspresije CD30 antigena u više od 10% stanica limfoma, što u većine bolesnika nije slučaj. (81) Također, u većini se smjernica kod mlađih bolesnika preporuča kombinacija kemoterapije i autologne TKMS iako se njezina učinkovitost preispituje kroz brojna istraživanja. (82)

Nadalje, više retrospektivnih istraživanja pokazalo je učinkovitost alogenične TKMS u liječenju bolesnika s relapsnim T-limfomom. Tako su bolesnici s relapsom T-limfoma te liječeni kombinacijom kemoterapije i alogenične TKMS u istraživanju Corradinija i suradnika (83) imali RFS na 5 godina od transplantacije čak 51%. U sličnom, mnogo većem američkom istraživanju, bolesnici s relapsom T-limfoma, koji su također liječeni kombinacijom kemoterapije i alogenične TKMS, imali su OS i RFS na 2 godine od transplantacije 60%, odnosno 48%. (84) U zadnjih nekoliko godina kroz brojne case-reportove i manja retrospektivna istraživanja dobivaju se odlični rezultati dugogodišnje remisije visoko agresivnih, refraktornih ili relapsnih T-limfoma u bolesnika liječenih alogeničnom TKMS. (85, 86) Kao posljedica takvih rezultata, alogenična TKMS se danas preporuča kao osnovni oblik konsolidacijskog liječenja u bolesnika s T-staničnim limfomom refraktornim na prethodne linije liječenja. (87)

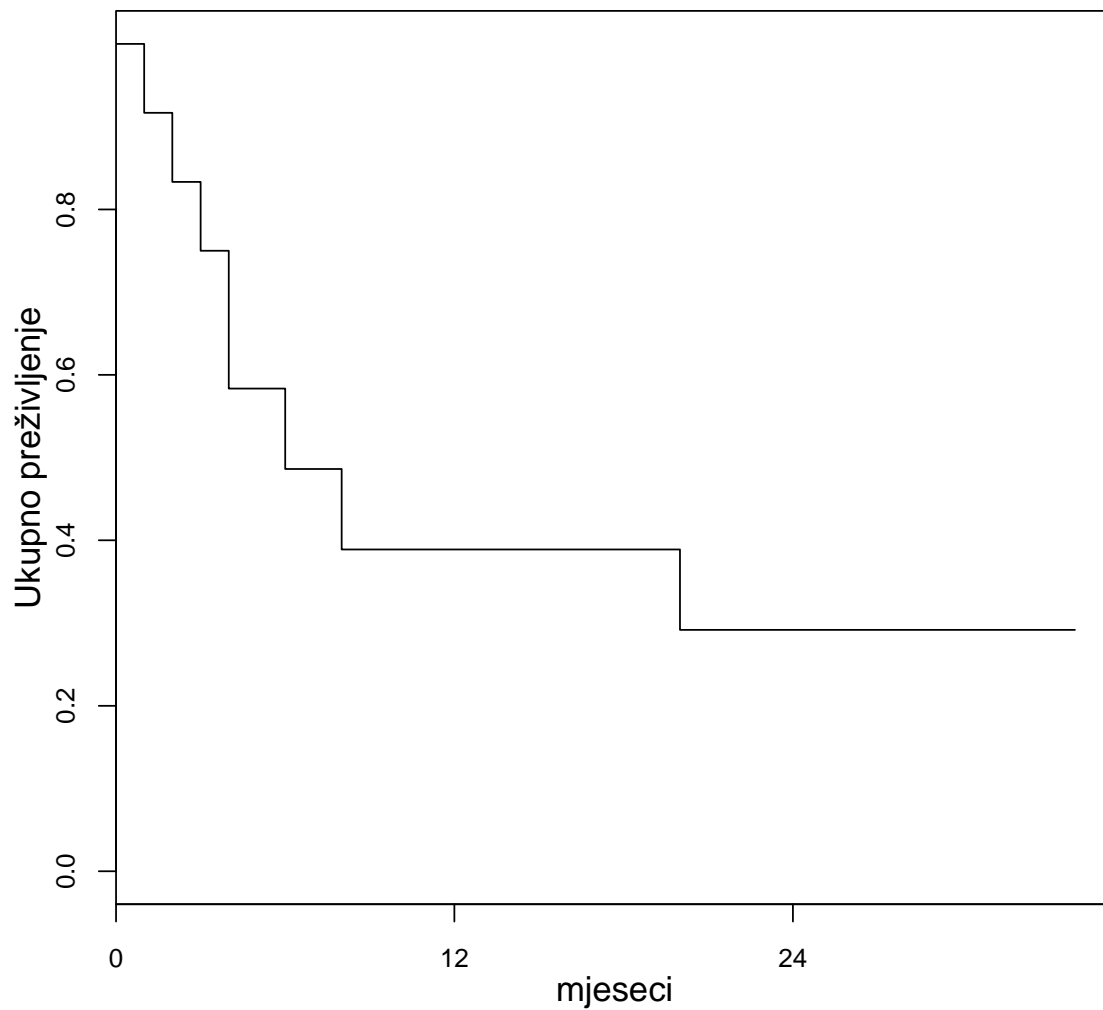
5.3.2. Liječenje non-Hodgkinovih limfoma (NHL) u KBC-u Zagreb

Retrospektivno istraživanje u sklopu ovog rada obuhvatilo je 12 bolesnika s NHL-om liječenih alogeničnom TKMS, od kojih su 3 (25%) žene te 9 (75%) muškaraca. Njihov medijan dobi u vrijeme transplantacije iznosio je 53 godine (raspon od 31 do 64 godine). 10 (83%) bolesnika kondicionirano je RIC protokolom, dok su 2 (17%) kondicionirana MAC protokolom. Medijan razdoblja praćenja bolesnika je 5 (1-34) mjeseci. 5 (42%) bolesnika imalo je nesrodnog davatelja, 3 (25%) su imala srodnog davatelja te njih 4 (33%) haploidentičnog davatelja. Transplantirane KMS su kod 9 (75%) bolesnika bile podrijetla periferne krvi, dok su kod njih 3 (25%) bile podrijetla koštane srži. Akutni GvHD razvio se u 7 (58%) bolesnika; među njima 4 (33%) ih je imalo stadij I-II, dok ih je 3 (25%) imalo stadij III-IV akutnog GvHD-a. Samo 1 (8%) bolesnik razvio je kronični GvHD te je u 1 (8%) bolesnika došlo do relapsa bolesti. (**Tablica 6.**)

Ukupno preživljenje bolesnika s NHL-om na 24 mjeseca od alogenične TKMS bilo je 29% (95% CI 12-74%). (**Slika 7.**)

Tablica 6: Karakteristike bolesnika s NHL-om koji su primili alogeničnu TKMS

| Karakteristike | n (%) |
|-------------------------|---------|
| | n= 12 |
| Spol pacijenata | |
| Muškarci | 9 (75) |
| Žene | 3 (25) |
| Dob pacijenata | |
| <50 | 5 (42) |
| 50≤ | 7 (58) |
| Kondicioniranje | |
| RIC protokol | 10 (83) |
| MAC protokol | 2 (17) |
| Vrsta davatelja | |
| MRD | 3 (25) |
| MUD | 5 (42) |
| Haploidentičan davatelj | 4 (33) |
| Izvor KMS | |
| Koštana srž | 3 (25) |
| Krv iz periferne krvi | 9 (75) |
| Akutni GvHD | 7 (58) |
| Stupanj I-II | 4 (33) |
| Stupanj III-IV | 3 (25) |
| Kronični GvHD | 1 (8) |
| Relaps bolesti | 1 (8) |



Slika 7. Ukupno preživljenje bolesnika s NHL-om na 24 mjeseca od alogenične TKMS, n=12, OS=29%, 95% CI 12-74%.

5.3.3. Liječenje Hodgkinovih limfoma (HL)

HL relativno je čest B-stanični limfom histološki karakteriziran prisutnošću multinuklearnih i velikih mononuklearnih malignih stanica, poznatih i kao Reed-Sternbergove i Hodgkinove stanice. Dijeli se u dvije glavne podskupine; klasični HL koji čini veliku većinu svih HL-a i nodularni limfocit-predominantni HL. Razvojem različitih modaliteta liječenja u zadnjih pedesetak godina, HL je postao visoko izlječiva maligna bolest. (88)

Danas se kod klasičnih HL-a u ranim stadijima odlični rezultati postižu primjenom ABVD kemoterapijskog protokola (adriamicin, bleomicin, vinblastin i dakarbazin) kroz dva do tri ciklusa u kombinaciji s radioterapijom te je stoga to i prva linija liječenja; RFS i OS na deset godina od liječenja iznose preko 85%, odnosno 90%. (89) Unatoč ovim odličnim rezultatima te daljnjem unaprijeđivanju kemoterapijskih protokola, određen postotak bolesnika razvit će relapsni ili refraktorni oblik bolesti.

Većina bolesnika koja ne odgovori na prvu liniju liječenja, svakako zahtijeva drugi oblik sistemnog liječenja. Lokalna *salvage* radioterapija može dovesti do izliječenja samo malog dijela bolesnika s lokaliziranim relapsom bolesti. (90) No, u većine bolesnika se to ipak nije pokazalo učinkovito te se kod njih primjenjuju visoke doze intenzivne *salvage* kemoterapije u kombinaciji s autolognom TKMS. (91) Ova kombinacija standard je liječenja bolesnika s relapsnim ili refraktornim HL. Međutim, oni bolesnici koji su stariji od 65 godina ili oni sa značajnim komorbiditetima nisu kandidati za autolognu TKMS te primajući samo kemoterapiju imaju vrlo lošu prognozu. (92)

Nadalje, čak će u oko 50% bolesnika s relapsnim ili refraktornim HL-om, nakon liječenja kombinacijom intenzivne kemoterapije i autologne TKMS, doći do progresije bolesti ili relapsa. (93) Kao daljnja, treća linija liječenja, kod ovih se bolesnika primjenjuje alogenična TKMS. Kod tih bolesnika, najveći uspjeh se postiže kombinacijom RIC protokola kondicioniranja, primjenom haploidentične alogenične TKMS te profilakse GvHD-a. Naime, haploidentični davatelj se za ove bolesnike može pronaći u vrlo kratkom razdoblju što je od presudne važnosti, dok je broj imunskih komplikacija izrazito smanjen, uz istovremeno očuvanje GvL učinka, primjenom GvHD profilakse. Rezultati ovakvog liječenja su izvrsni, s RFS-om i OS-om preko 50% u velike većine bolesnika, uz prihvatljiv TRM. (94-96) Kod alogenične TKMS s haploidentičnim davateljem, status bolesti prije same transplantacije od ključne je prognostičke važnosti. Također, primjena presatka s KMS podrijetla periferne krvi povezana je s boljim dugoročnim ishodima, prvenstveno zbog niže stope relapsa. (96)

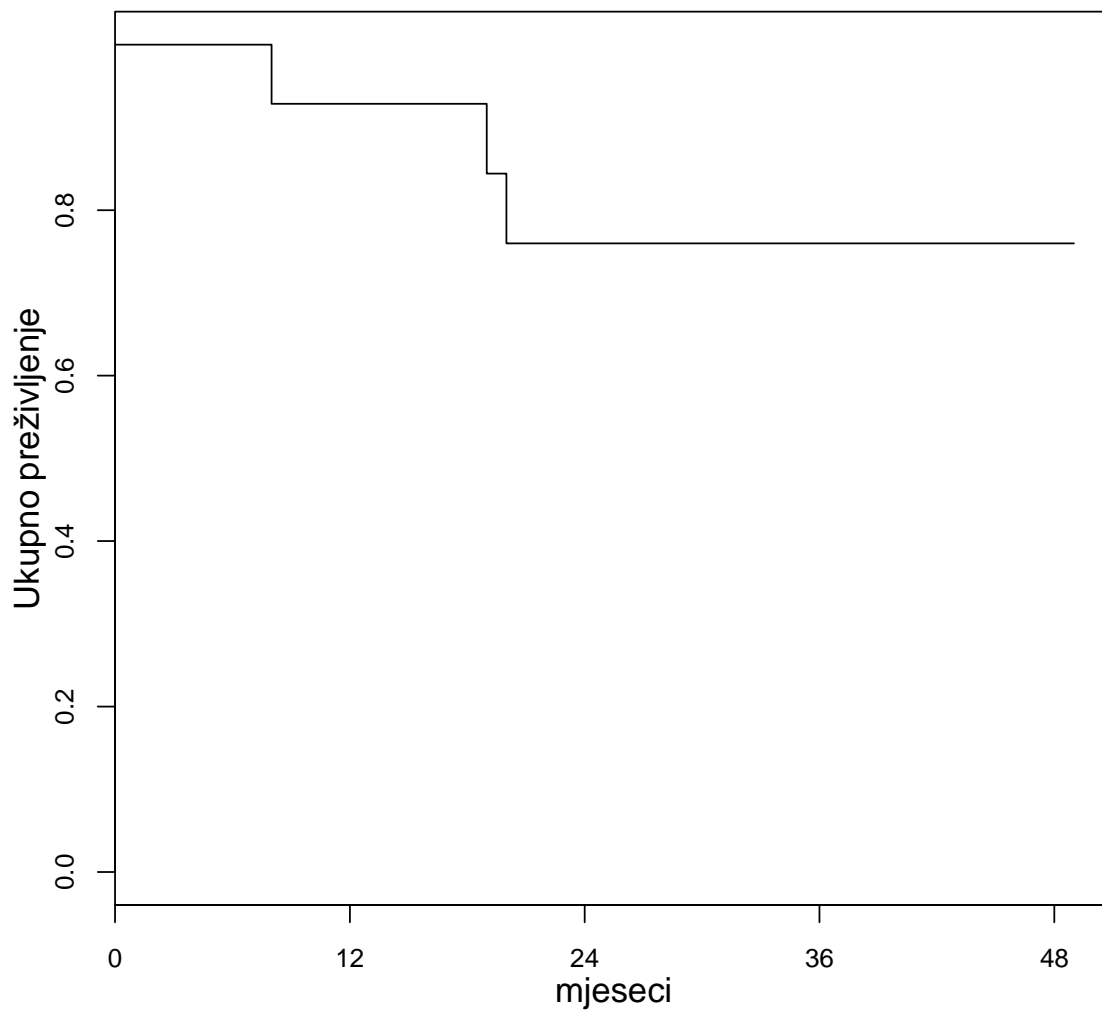
5.3.4. Liječenje HL-a u KBC-u Zagreb

Ovo istraživanje obuhvatilo je 14 bolesnika s HL-om liječenih alogeničnom TKMS, od kojih 6 (43%) žena te 8 (57%) muškaraca, s medijanom dobi u vrijeme transplantacije od 36 godina (raspon od 20 do 62 godine). Svih 14 (100%) bolesnika kondicionirano je RIC kemoterapijskim protokolom. Medijan razdoblja praćenja bolesnika je 26 (14-36) mjeseca. U 6 (43%) bolesnika davatelj je bio srodan, u 1 (7%) nesrodan te u 7 (50%) haploidentičan. Transplantirane KMS su kod 7 (50%) bolesnika bile podrijetla periferne krvi, a u njih 7 (50%) podrijetla koštane srži. Akutni GvHD razvio se u 4 (29%) bolesnika; sva 4 (29%) bolesnika su imala stadij I-II akutnog GvHD-a. 1 (7%) je bolesnik razvio kronični GvHD. U 5 (36%) bolesnika je nakon alogenične TKMS došlo do relapsa bolesti. (**Tablica 7.**)

Ukupno preživljenje bolesnika s HL-om na 42 mjeseca od alogenične TKMS bilo je 76% (95%CI 55-100%). (**Slika 8.**)

Tablica 7: Karakteristike bolesnika s ALL-om koji su primili alogeničnu TKMS

| Karakteristike | n (%) n=14 |
|-------------------------|---------------|
| Spol pacijenata | |
| Muškarci | 8 (57) |
| Žene | 6 (43) |
| Dob pacijenata | |
| <50 | 12 (86) |
| 50≤ | 2 (14) |
| Kondicioniranje | |
| RIC protokol | 14 (100) |
| MAC protokol | 0 (0) |
| Vrsta davatelja | |
| MRD | 6 (43) |
| MUD | 1 (7) |
| Haploidentičan davatelj | 7 (50) |
| Izvor KMS | |
| Koštana srž | 7 (50) |
| Krv iz periferne krvi | 7 (50) |
| Akutni GvHD | 4 (29) |
| Stupanj I-II | 4 (29) |
| Stupanj III-IV | 0 (0) |
| Kronični GvHD | 1 (7) |
| Relaps bolesti | 5 (36) |



Slika 8. Ukupno preživljenje bolesnika s HL-om na 42 mjeseci od alogenične TKMS, n=14, OS=76%, 95% CI 55-100%.

6. Rasprava

Alogenična TKMS u zadnjih se nekoliko desetljeća razvila iz eksperimentalnog oblika liječenja bolesnika s leukemijama u terminalnom stadiju u dobro utvrđen oblik liječenja bolesnika sa širokim spektrom poremećaja imunohematopoetskog sustava. U početnim godinama njezinog provođenja, veliki problem je, između ostalog, predstavljala stroga ograničenost davatelja na MRD. Međutim danas je, razvojem imunološkog usklađivanja davatelja, odnosno omogućavanjem korištenja MUD te pogotovo haploidentičnih davatelja, ali i razvojem prikupljanja KMS iz drugih izvora osim koštane srži, davatelja moguće naći za veliku većinu bolesnika koji imaju indikaciju za alogeničnu TKMS.

Danas alogenična TKMS predstavlja jedno važno područje u hematologiji, ali i medicini općenito. Broj bolesnika koji postaju kandidati za alogeničnu TKMS u stalnom je porastu zahvaljujući poboljšanju transplantacijskih tehnika, povećanju iskustava kliničkih centara koji transplantaciju provode te velikoj dostupnosti davatelja. Iskustvo mnogih kliničkih centara pokazalo je da bi se bolesnici s malignim hematološkim bolestima koji su ujedno i kandidati za alogeničnu TKMS, trebali transplantirati čim prije, odnosno čim se pronađe adekvatan davatelj, kako bi se izbjegla progresija bolesti. Stalnim unaprjeđivanjem procesa transplantacije te sve većim razumijevanjem biologije KMS, sve veći broj bolesnika koji su do sad imali vrlo lošu prognozu pokazuje povoljan klinički odgovor.

Visoke doze kemoterapije i zračenja koje bolesnici prime u sklopu procesa kondicioniranja te sama alogenična TKMS, odnosno imunoposredovani GvL učinak koji uslijedi, čine osnovni mehanizam izliječenja malignih hematoloških bolesti ovim modalitetom liječenja. Važnost pojedinog dijela ovog mehanizma još nije najbolje razjašnjena, međutim sa sve boljim razumijevanjem samog GvL učinka, sve više bolesnika se kondicionira, odnosno priprema za alogeničnu TKMS protokolima koji uključuju niže doze kemoterapije i zračenja. Na taj način naglašava se važnost procesa prihvatanja presatka KMS te smanjenja toksičnosti samog postupka liječenja.

Nadalje, pokazalo se da dugoročni rezultati liječenja malignih hematoloških bolesti alogeničnom TKMS uvelike ovise o dobi bolesnika, tipu davatelja te stadiju same bolesti. Također, bolesnici koji postignu kliničku remisiju bolesti prije alogenične TKMS imaju puno bolje preživljenje u usporedbi s onima koji su transplantirani s nepotpunom remisijom bolesti. Velik napredak je svakako postignut razvojem te kontinuiranim usavršavanjem prikupljanja KMS iz periferne krvi. KMS koje su mobilizirane iz periferne krvi u usporedbi s onima iz koštane srži ubrzavaju sam proces prihvatanja presatka, ali na račun težeg kroničnog GvHD-a, tako da je ovaj dio alogenične TKMS još predmet brojnih istraživanja.

U zadnjih nekoliko godina, veliki uspjesi se postižu i u pogledu procesa kondicioniranja. Mogućnost primjene MAC protokola kondicioniranja izrazito je ograničena zbog relativno visoke incidencije relapsa bolesti te visokog TRM-a. Primjenom RIC protokola kondicioniranja smanjila se toksičnost u

usporedbi s MAC protokolom te se omogućila primjena alogenične TKMS kod starijih osoba i onih s oslabljenom funkcijom pojedinih organa. No, i kod RIC protokola kondicioniranja još postoji mjesta za napredak jer se pokazalo da ne pruža dovoljno dobru kontrolu bolesti koja bi omogućila učinkovit GvL učinak kod bolesnika s refraktornim i relapsnim bolestima, tako da je i on predmet brojnih istraživanja. (97, 98)

Alogenična TKMS standard je liječenja akutnih leukemija u CR1. Također predstavlja i opciju liječenja refraktornih i relapsnih akutnih leukemija, koje je nauspješnije primjenom sekvencijskog kondicioniranja. Naši su rezultati liječenja akutnih leukemija alogeničnom TKMS sa sekvencijskim kondicioniranjem, s prosječnim OS na 42 mjeseca od transplantacije od 52%, usporedivi s rezultatima svjetskih istraživanja; OS 103 bolesnika iz istraživanja Schmida i suradnika (99) na 1 godinu od transplantacije iznosilo je 54%, odnosno 40% na 2 godine od transplantacije, dok je OS 24 bolesnika iz istraživanja Mohtyja i suradnika (100) bilo nešto lošije.

U liječenju refraktornih i relapsnih akutnih leukemija danas se ispituju i brojni novi lijekovi, kao inhibitori tirozin kinaza poput midostaurina, sorafeniba, lestaurtiniba, kvizarteniba, ponatiniba, koji, primjenjeni bilo individualno ili u kombinaciji s drugim oblicima liječenja, pokazuju učinkovit antileukemijski učinak. (101, 102) Primjena inhibitora izocitrat dehidrogenaze, poput enasinediba, kod bolesnika s refraktornom ili relapsnom AML također se pokazala uspješnom, sa stopom CR od oko 20%. (103) Trenutno se procjenjuje učinak još nekoliko skupina molekularnih inhibitora. (104)

Kod liječenja refraktorne i relapsne AML, procjenjuje se i primjena monoklonalnih protutijela na površinske antigene leukemijskih blasta. (105) Rezultati nekoliko prethodnih istraživanja pokazali su da je gemtuzumab-ozogamicin, protutijelo na CD33 stanični receptor, vrlo učinkovit kod bolesnika s AML-om te u kombinaciji s intenzivnom kemoterapijom dovodi do CR u oko 50% bolesnika i time povećava uspješnost primjene alogenične TKMS. (106, 107)

Nadalje, stanična imunoterapija može vrlo učinkovito inducirati remisiju te kao takva čini još jedan modalitet pretransplantacijskog liječenja refraktornih i relapsnih AML. (108) Stanična se imunoterapija, uključujući NK stanice, citotoksične T limfocite i CAR-T limfocite (engl. *chimeric antibody receptor-engineered T cells*) razvija kako bi se pojačao GvL učinak te se primjenjuje prije alogenične TKMS kod bolesnika s refraktornom ili relapsnom AML. (109)

Iako se većina ovih modaliteta liječenja još istražuje, prema dosadašnjim rezultatima vrlo je vjerojatno da će ući u kliničku praksu kao „most“ prema primjeni alogenične TKMS te da će imati važnu ulogu u liječenju AML.

Trogodišnji RFS i OS bolesnika s ALL-om često su ispod 50%, unatoč stopi CR-a koja se postiže u preko 85% bolesnika. Zato se i u liječenju ALL-a primjenjuje kombinacija alogenične TKMS i novijih oblika liječenja. Oko 30-40% bolesnika s B-staničnom ALL pri postavljanju dijagnoze pokazuje

ekspresiju CD20 antigena koji se kroz većinu istraživanja pokazao kao loš prognostički pokazatelj. (110) Kod ovih bolesnika izvrsnim se pokazalo dodavanje rituksimaba u pretransplantacijske kemoterapijske protokole. Tako rezultati nekoliko istraživanja pokazuju da se dodavanjem rituksimaba postiže bolja kontrola bolesti te u konačnici i bolji ishodi alogenične TKMS. (111)

U liječenju refraktorne i relapsne ALL primjenjuje se i blinatumomab, monoklonalno protutijelo usmjereno na CD3 receptore T-limfocita i CD19 antigene B-limfocita. U svome randomiziranome istraživanju, Topp i suradnici (112) uspoređivali su bolesnike s refraktornom ili relapsnom ALL koji su kao pretransplantacijsko liječenje dobivali blinatumomab (N=271) s onima liječenima konvencionalnim kemoterapijskim protokolima (N=134). Rezultati liječenja u pogledu OS-a bili su gotovo dvostruko bolji kod bolesnika koji su dobivali blinatumomab. Međutim, veliki nedostatak je to što je blinatumomab danas izuzetno skup lijek što ga čini nedostupnim u mnogim dijelovima svijeta.

Inotuzumab-ozogamicin, monoklonalno protutijelo na CD22 antigen B-limfocita konjugirano na citotoksični lijek kaliheamicin, također se primjenjuje u liječenju refraktorne i relapsne ALL. U usporedbi sa standardnim kemoterapijskim protokolima, inotuzumab-ozogamicin, primijenjen kao salvage liječenje, pokazuje značajno bolje rezultate i u pogledu RFS-a i OS-a. (113) S takvim rezultatima, mogao bi poslužiti kao učinkovito pretransplantacijsko liječenje u refraktornoj bolesti.

Nadalje, veoma učinkovitima u pretransplantacijskom liječenju refraktorne i relapsne B-stanične ALL pokazale su se i CAR-T stanice, koje, prema rezultatima nekoliko istraživanja, dovode do CR u 70 do 90% bolesnika. (114) Alogenična TKMS ostaje važan dio liječenja ALL-a, ali se s uvođenjem novih modaliteta liječenja intenzivno preispituju prave indikacije za nju. Danas se naglasak sve više stavlja na postizanje CR-a prije transplantacije jer rezultati većine istraživanja pokazuju da je to izuzetno bitan čimbenik povoljnijih ishoda.

Alogenična TKMS standard je liječenja i bolesnika s MDS-om i onih s mijelofibrozmom visokog rizika, no kako su to najčešće stariji bolesnici s mnogo komorbiditeta, sam postupak transplantacije je mnogo teže provesti. Preživljenje 28 bolesnika s MDS-om te 23 bolesnika s mijelofibrozmom na 42 mjeseca od alogenične TKMS, koji su uključeni u ovo istraživanje, bilo je 56%, što je na razini svjetskih standarda; OS 92 bolesnika s mijelofibrozmom na 5 godina od transplantacije, u istraživanju Abelssona i suradnika (115), iznosilo je 49% u skupini bolesnika kondicioniranih MAC protokolom, odnosno 54% u skupini kondicioniranoj RIC protokolom. U poboljšanju posttransplantacijskih ishoda bolesnika s mijelofibrozmom korisnim se pokazao postupak splenektomije prije same transplantacije. Splenektomijom se postiže bolje prihvaćanje presatka KMS te su u konačnici posttransplantacijski ishodi bolji. Međutim, sam postupak splenektomije nosi određene rizike poput tromboze i krvarenja.

Nešto noviji modalitet liječenja mijelofibroze predstavljaju JAK inhibitori među kojima je najčešće primjenjivan ruxolitinib. Nekoliko istraživanja pokazalo je da nema značajnijih štetnih učinaka kod primjene JAK inhibitora prije same alogenične TKMS. Oni su vrlo korisni prije svega u smanjenju

stupnja splenomegalije te vremenskom skraćivanju prihvatanja presatka KMS, međutim smatra se i da imaju ulogu u smanjenju incidencije GvHD-a te relapsa bolesti. (116) No, znanje o ovim učincima potrebno je proširiti kroz daljnja istraživanja.

Relaps ostaje velik problem nakon primjene alogenične TKMS u liječenju mijelofibroze. Kroz EBMT-ovo prospektivno istraživanje, dugoročnim praćenjem ustanovljena je incidencija relapsa do 25% na 5 godina nakon transplantacije. (117) Nadalje, pokazalo se da bolesnici koji imaju rani relaps bolesti imaju značajno lošiju prognozu od onih koji imaju kasniji relaps bolesti. Pokušani su različiti pristupi liječenja relapsa mijelofibroze, a nešto učinkovitijim se pokazao imunoterapijski pristup infuzijom limfocita davatelja (DLI, engl. *donor lymphocyte infusion*) i/ili sekundarnom alogeničnom TKMS. Učinak JAK-inhibitora pokazuje se korisnim kao „most“ prema toj sekundarnoj transplantaciji. Trenutni izazovi u pogledu liječenja mijelofibroze alogeničnom TKMS su smanjenje incidencije relapsa i optimizacija prihvatanja alogeničnog presatka KMS.

Liječenjem refraktornih limfoma alogeničnom TKMS dobili smo vrlo dobre rezultate; OS 14 bolesnika s HL-om na 42 mjeseca od transplantacije iznosilo je 72%. Ovakvi rezultati su vrlo dobri i u usporedbi sa svjetskim istraživanjima; u istraživanju Costagne i suradnika (118), OS 62 bolesnika s refraktornim HL-om na 3 godine od transplantacije iznosilo je 63%. Nadalje, OS 26 bolesnika na 3 godine od transplantacije, u istraživanju Raiole i suradnika (119), bilo je 77%. Razvojem novih lijekova, ovi rezultati bi se mogli i trebali još poboljšati.

Druga i treća linija liječenja refraktornih i relapsnih limfoma te samo pretransplantacijsko liječenje se kontinuirano unaprijeđuju otkrivanjem i uvođenjem novih lijekova. Učinkovitima kao dodatak salvage kemoterapiji ili nakon neuspjeha autologne TKMS zasad su se pokazali bendamustin, kombinacija gemcitabina i oksaliplatine, brentuksimab-vedotin i drugi. (120-122)

Genetski profil HL-a čini ga, u većini slučajeva, izrazito osjetljivim na nivolumab i pembrolizumab, specifične checkpoint inhibitore. Primjenom pembrolizumaba i nivolumaba u bolesnika s relapsnim ili refraktornim HL-om zasad se dobivaju odlični rezultati. (123, 124)

Danas se, uz velik broj novih lijekova, uloga alogenične TKMS i opravdanost njezine primjene kao treće linije liječenja HL-a aktivno preispituju. GvHD ostaje najvažnija s transplantacijom povezana komplikacija. Brojna istraživanja se rade i u tom pogledu; između ostalog, razvijaju se brojni imunosupresivni lijekovi koji bi mogli ublažiti GvHD ili čak prevenirati njegov nastanak.

Glavni uzrok neuspjeha alogenične TKMS je relaps same bolesti. Kod bolesnika koji su transplantirani te dožive relaps bolesti, naglasak se sve više stavlja na to da se taj relaps prepozna u što ranijoj fazi kako bi daljnje liječenje bilo što usmjereno te u konačnici što uspješnije. Nadalje, posttransplantacijska imunokompromitiranost nastoji se držati pod kontrolom, između ostalog, raznim pripravcima citokina, redovitim cijepljenjem te specifičnim T-limfocitima.

7. Zaključak

Rezultati ovog istraživanja pokazuju kako je alogenična TKMS učinkovita metoda liječenja refraktornih i relapsnih hematoloških bolesti. Ukupno preživljenje bolesnika transplantiranih u KBC-u Zagreb približno je jednako preživljenju bolesnika transplantiranih u većim svjetskim hematološkim centrima. Alogenična TKMS danas predstavlja važno područje hematologije te njezina primjena postaje indicirana u sve većeg broja bolesnika s refraktornim ili relapsnim hematološkim bolestima zahvaljujući, između ostaloga, porastu iskustva brojnih kliničkih centara, povećanju dostupnosti davatelja KMS i poboljšanju transplantacijskih tehnika. Poboljšanju rezultata također pridonosi i pažljiv odabir bolesnika za transplantaciju, ali i davatelja KMS. Važnu ulogu u poboljšanju ishoda alogenične TKMS ima i sve veće razumijevanje biologije KMS, a u budućnosti bi rezultati mogli biti sve bolji s primjenom novih, ciljanih lijekova.

8. Popis literature

1. Bone Marrow (Hematopoietic) Stem Cells | stemcells.nih.gov. [Online].[cited 2019/12/30]. Available from: https://stemcells.nih.gov/info/Regenerative_Medicine/2006Chapter2.htm#ref9.
2. Lorenz E, Uphoff D, Reid T, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst.* 1951; 12(1):197-201.
3. Ford C, Hamerton J, Barnes D, Loutit J. Cytological identification of radiation chimaeras. *Nature.* 1956; 177(4506):452-454.
4. Barnes D, Corp M, Loutit J, Neal F. Treatment of murine leukaemia with x-rays and homologous bone marrow. Preliminary communication. *Br Med J.* 1956; 2(4993):626-627.
5. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957; 257:491–6.
6. Dausset J, Brey H. Identical nature of the leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immuno iso-leuco-agglutinins. *Nature* 1957; 180:1430.
7. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sexlinked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2:1366–9.
8. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968; 2:1364–6.
9. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354:1813–1826.
10. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med* 2007; 357:1472–1475.
11. Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF i sur. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplant* 2013.
12. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A i sur. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA* 2010; 303:1617–1624.
13. Santos WG. Workshop Summary: Preparative regimens for allogeneic bone marrow transplantation in leukemia. In: Gale RP, editor. *Progress in Bone Marrow Transplantation*. New York: Alan R. Liss, Inc. 1987; 113–9.
14. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* 1987; 70:1382–8.
15. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G i sur. Non myeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and non-malignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91:756–63.
16. Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondon G, Anderlini P i sur. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; 89:4531–6.

17. Sorror ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C i sur. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. *Blood* 2004; 104:961-8.
18. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb H-J. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(24):5675–5687.
19. Blaise D, Vey N, Faucher C, Mohty M. Current status of reduced-intensity-conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2007; 92(4):533–541.
20. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ i sur. Graft-versus-leukemia reactions following bone marrow transplantation in humans. *Blood* 1990; 75:555–62.
21. Li N, Matte-Martone C, Zheng H, Cui W, Venkatesan S, Tan HS i sur. Memory T cells from minor histocompatibility antigen-vaccinated and virus-immune donors improve GVL and immune reconstitution. *Blood.* 2011; 118:5965–76.
22. Edinger M, Hoffmann P, Ermann J, Drago K, Fathman CG, Strober S i sur. CD4 + CD25 + regulatory T cells preserve graft versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Nat Med.* 2003 ;9:1144–50.
23. Toubai T, Sun Y, Luker G, Liu J, Luker KE, Tawara I i sur. Host-derived CD8 + dendritic cells are required for induction of optimal graft-versus-tumor responses after experimental allogeneic bone marrow transplantation. *Blood.* 2013; 121:4231–41.
24. Reddy P, Maeda Y, Liu C, Krijanovski OI, Korngold R, Ferrara JL. A crucial role for antigen-presenting cells and alloantigen expression in graft-versus-leukemia responses. *Nat Med.* 2005; 11:1244–9.
25. Apperley J, Tamás M. Chapter 13 - Graft-versus-host disease. U Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. *The EBMT Handbook 6th edition - Haematopoietic Stem Cell Transplantation.*; 2012.
26. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hovs J i sur. Consensus conference on acute GvHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15:825-8.
27. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15:1628-33.
28. Team RDC. R: A language and environment for statistical computing.. R Foundation for Statistical Computing. 2006;Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>. In
29. Doehner H, Longo DL, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2015; 373(12):1136-52.

30. Doehner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buechner T i sur. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129(4):424-47.
31. Schlenk RF. Post-remission therapy for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2014; 99(11):1663-70.
32. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 2016; 127:62–70.
33. Takami A. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2018; 107(5):513-8.
34. Imahashi N, Suzuki R, Fukuda T, Kakihana K, Kanamori H, Eto T i sur. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk AML in first CR. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48(1):56-62.
35. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ i sur. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Clinical Trials. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2009; 301(22):2349-61.
36. Roellig C, Bornhaeuser M, Kramer M, Thiede C, Ho AD, Kraemer A i sur. Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Patients With NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia: Results From a Prospective Donor Versus No-Donor Analysis of Patients After Upfront HLA Typing Within the SAL-AML 2003 Trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33(5):403-10.
37. Lee CJ, Savani BN, Mohty M, Labopin M, Ruggeri A, Schmid C i sur. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: A position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2017; 102(11):1810-22.
38. Huang XJ, Zhu HH, Chang YJ, Xu LP, Liu DH, Zhang XH i sur. The superiority of haploidentical related stem cell transplantation over chemotherapy alone as postremission treatment for patients with intermediate- or high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission. *Blood*. 2012; 119(23):5584-90.
39. Wang Y, Liu DH, Xu LP, Liu KY, Chen H, Chen YH i sur. Superior graft-versus-leukemia effect associated with transplantation of haploidentical compared with HLA-identical sibling donor grafts for high-risk acute leukemia: an historic comparison. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17(6):821-30.
40. Chang Y-J, Wang Y, Liu Y-R, Xu L-P, Zhang X-H, Chen H i sur. Haploidentical allograft is superior to matched sibling donor allograft in eradicating pre-transplantation minimal residual disease of AML patients as determined by multiparameter flow cytometry: a retrospective and prospective analysis. *J Hematol Oncol*. 2017; 10(1).

41. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2011; 29(5):532–43.
42. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E i sur. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(6):911–8.
43. Lee HJ, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment and future perspectives. *Cancer.* 2011; 117(8):1583–94.
44. Brissot E, Labopin M, Beckers MM, Socie G, Rambaldi A, Volin L i sur. Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2015; 100(3):392–9.
45. Segal E, Martens M, Wang H, Brazauskas R, Weisdorf D, Sandmaier BM. Comparison of post-allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) outcomes after matched related donor versus matched unrelated donor HCT in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015; 126(23):2017.
46. Dhedin N, Huynh A, Maury S, Tabrizi R, Beldjord K, Asnafi V i sur. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015; 125(16):2486–96.
47. Schlenk RF, Doehner K, Mack S, Stoppel M, Kiraly F, Goetze K i sur. Prospective Evaluation of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation From Matched Related and Matched Unrelated Donors in Younger Adults With High-Risk Acute Myeloid Leukemia: German-Austrian Trial AMLHD98A. *J Clin Oncol.* 2010; 28(30):4642-8.
48. Schlenk RF, Muller-Tidow C, Benner A, Kieser M. Relapsed/refractory acute myeloid leukemia: any progress? *Curr Opin Oncol.* 2017; 29(6):467-73.
49. Thol F, Schlenk RF, Heuser M, Ganser A. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015; 126(3):319-27.
50. Jackson G, Taylor P, Smith GM, Marcus R, Smith A, Chu P i sur. A multicentre, open, non-comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukaemia and de novo refractory anaemia with excess of blasts in transformation. *Br J Haematol.* 2001; 112(1):127-37.
51. Itzykson R, Thepot S, Berthon C, Delaunay J, Bouscary D, Cluzeau T i sur. Azacitidine for the treatment of relapsed and refractory AML in older patients. *Leuk Res.* 2015; 39(2):124-30.
52. Ritchie EK, Feldman EJ, Christos PJ, Rohan SD, Lagassa CB, Ippoliti C i sur. Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2013; 54(9):2003-7

53. Duléry R, Ménard AL, Chantepie S, El Cheikh J, François S i sur. Sequential Conditioning with Thiotepa in T-Cell Replete Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Refractory Hematological Malignancies: Comparison with Matched Related, Haplo-Mismatched and Unrelated Donors, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.01.005>.
54. Bower H, Bjorkholm M, Dickman PW, Hoglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol*. 2016; 34:2851–7.
55. Winn AN, Keating NL, Dusetzina SB. Factors associated with tyrosine kinase inhibitor initiation and adherence among medicare beneficiaries with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2016;34:4323–8.
56. Jain P, Kantarjian HM, Ghorab A, Sasaki K, Jabbour EJ, Noguera Gonzalez G i sur. Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. *Cancer*. 2017; 123:4391–402.
57. Milojkovic D, Ibrahim A, Reid A, Foroni L, Apperley J, Marin D. Efficacy of combining dasatinib and FLAG-IDA for patients with chronic myeloid leukemia in blastic transformation. *Haematologica*. 2012; 97:473–4.
58. Bose P, Verstovsek S. Developmental therapeutics in myeloproliferative neoplasms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17:S43-S52.
59. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E i sur. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009; 113(13):2895-2901.
60. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, Niederwieser D, Bacigalupo A, Barbui T i sur. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*. 2015; 29(11):2126–2133.
61. Rumi E, Pietra D, Pascutto C, Guglielmelli P, Martínez-Trillos A, Casetti I i sur. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood*. 2014; 124(7):1062-1069
62. Ades L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *The Lancet* 2014; 383:2239–2252.
63. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G i sur. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89:2079–2088.
64. Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V i sur. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008; 111:574–582.
65. Passweg JR., Giagounidis AAN, Simcock M, Aul C, Dobbelsstein C, Stadler M i sur. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective

- randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care– SAKK 33/99. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29:303–309.
66. De Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I i sur. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129:1753– 1762.
 67. Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, Lindsley RC, Mar BG, Stojanov P i sur. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32:2691–2698.
 68. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR i sur. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015; 33(23):2516–22.
 69. AlKhabori M, deAlmeida JR, Guyatt GH, Kuruvilla J, Crump M. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(1):18–28.
 70. Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T i sur. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: a combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer.* 2018; 124(8):1733–42.
 71. Kanakry JA, Gocke CD, Bolaños-Meade J, Gladstone DE, Swinnen LJ, Blackford AL i sur. Phase II study of nonmyeloablative allogeneic bone marrow transplantation for B cell lymphoma with post-transplantation rituximab and donor selection based first on non-HLA factors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(12):2115–22.
 72. Laport GG, Wu J, Logan B, Bachanova V, Hosing C, Fenske T i sur. Reduced-intensity conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and high-dose rituximab for allogeneic hematopoietic cell transplantation for follicular lymphoma: a phase two multicenter trial from the blood and marrow transplant clinical trials network. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(8):1440–8.
 73. Parrott M, Rule S, Kelleher M, Wilson J. A systematic review of treatments of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(1):13–25.
 74. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C i sur. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet.* 2016; 388(10044):565–75.
 75. Fenske TS, Zhang M-J, Carreras J, Ayala E, Burns LJ, Cashen A i sur. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive

- mantle cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. *J Clin Oncol*. 2014; 32(4):273–81.
76. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D i sur. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995; 333(23):1540–5.
 77. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J i sur. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017; 130(16):1800–8.
 78. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M i sur. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010; 28(27):4184–90.
 79. Bacher U, Klyuchnikov E, Le-Rademacher J, Carreras J, Armand P, Bishop MR i sur. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? *Blood*. 2012; 120(20):4256–62.
 80. Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP i sur. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011; 29(10):1342–8.
 81. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R i sur. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10168):229–40.
 82. El-Asmar J, Reljic T, Ayala E, Hamadani M, Nishihori T, Kumar A i sur. Efficacy of high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation in peripheral T cell lymphomas as front-line consolidation or in the relapsed/refractory setting: a systematic review/meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(5): 802–14.
 83. Corradini P, Doderio A, Zallio F, Caracciolo D, Casini M, Bregni M i sur. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol*. 2004; 22(11):2172–6.
 84. Mehta-Shah N, Teja S, Tao Y, Cashen AF, Beaven A, Alpdogan O i sur. Successful treatment of mature T-cell lymphoma with allogeneic stem cell transplantation: the largest multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2017; 130:4597.
 85. Bazarbachi A, Cwynarski K, Boumendil A, Finel H, Fields P, Raj K i sur. Outcome of patients with HTLV-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma after SCT:a retrospective study by the EBMT LWP. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49(10):1266–8.

86. Tanase A, Schmitz N, Stein H, Boumendil A, Finel H, Castagna L i sur. Allogeneic and autologous stem cell transplantation for hepatosplenic T-cell lymphoma: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Leukemia*. 2015; 29(3):686–8.
87. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Hamadani M, Reimer P, Gisselbrecht C i sur. Clinical practice recommendations on indication and timing of hematopoietic cell transplantation in mature T cell and NK/T cell lymphomas: an international collaborative effort on behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23(11):1826–38.
88. Canellos GP, Rosenberg SA, Friedberg JW, Lister TA, Devita VT. Treatment of Hodgkin lymphoma: a 50-year perspective. *J Clin Oncol* 2014; 32:163–168.
89. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P i sur. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 640–652.
90. Josting A, Nogova L, Franklin J, Glossmann JP, Eich HT, Sieber M i sur. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1522–1529.
91. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M i sur. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2065–2071.
92. Boll B, Goergen H, Arndt N, Meissner J, Krause SW, Schnell R i sur. Relapsed Hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol* 2013; 31:4431–4437.
93. Moskowitz AJ, Perales MA, Kewalramani T, Yahalom J, Castro-Malaspina H, Zhang Z i sur. Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2009; 146:158–163.
94. Thomson KJ, Peggs KS, Smith P, Cavet J, Hunter A, Parker A i sur. Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41(9):765–70.
95. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ i sur. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14(11):1279–87.

96. Castagna L, Bramanti S, Devillier R, et al. Haploidentical transplantation with postinfusion cyclophosphamide in advanced Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52: 683–688.
97. Blaise D, Vey N, Faucher C, Mohty M. Current status of reduced-intensity-conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2007;92(4):533–541.
98. Khouri IF. Reduced-intensity regimens in allogeneic stem-cell transplantation for non-hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;390– 397.
99. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006;108(3):1092–1099.
100. Mohty M, Malard F, Blaise D, et al. Sequential regimen of clofarabine, cytosine arabinoside and reduced intensity transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2016.
101. Schlenk RF, Kayser S. Targeting the FLT3 Mutation in Acute Myeloid Leukaemia. *European Oncology & Haematology*. 2017; 13(02):139.
102. Fathi AT, Chen YB. The role of FLT3 inhibitors in the treatment of FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2017; 98(4):330-6.
103. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK i sur. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017; 130(6):722-31.
104. Ramos NR, Mo CC, Karp JE, Hourigan CS. Current Approaches in the Treatment of Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Medicine*. 2015; 4(4):665-95.
105. Martner A, Thoren FB, Aurelius J, Hellstrand K. Immunotherapeutic strategies for relapse control in acute myeloid leukemia. *Blood Rev*. 2013; 27(5):209-16.
106. Walter RB, Appelbaum FR, Estey EH, Bernstein ID. Acute myeloid leukemia stem cells and CD33-targeted immunotherapy. *Blood*. 2012; 119(26):6198-208.
107. Walter RB. The role of CD33 as therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Expert Opin Ther Targets*. 2014; 18(7):715-8.
108. Acheampong DO, Adokoh CK, Asante D-B, Asiamah EA, Barnie PA, Bonsu DOM i sur. Immunotherapy for acute myeloid leukemia (AML): a potent alternative therapy. *Biomed Pharmacother*. 2018; 97:225-32.
109. Veluchamy JP, Kok N, van der Vliet HJ, Verheul HMW, de Gruijl TD, Spanholtz J. The Rise of Allogeneic Natural Killer Cells As a Platform for Cancer immunotherapy: Recent innovations and Future Developments. *Front Immunol*. 2017; 8.

110. Maury S, Huguet F, Leguay T, Lacombe F, Maynadie M, Girard S i sur. Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2010; 95(2):324–8.
111. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W i sur. Chemoimmunotherapy with a modified hyperCVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28(24):3880–9.
112. Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, Degenhard E, Goebeler ME, i sur. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood*. 2012;120(26): 5185–7.
113. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W i sur. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*.2016; 375(8):740–53.
114. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K i sur. Efficacy and toxicity management of CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci TranslMed*.2014; 6(224):224-25.
115. Abellsson J, Merup M, Birgegard G, et al. The outcome of allo-HSCT for 92 patients with myelofibrosis in the Nordic countries. *Bone Marrow Transplant*. 2011;47(3):380–386.
116. Jaekel N, Behre G, Behning A, Wickenhauser C, Lange T, Niederwieser D i sur. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in patients pretreated with the JAK1 and JAK2 inhibitor ruxolitinib. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49(2): 179184.
117. Kroger N, Holler E, Kobbe G, Bornhäuser M, Schwerdtfeger R i sur. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009; 114(26):5264–5270.
118. Castagna L, Bramanti S, Devillier R, et al. Haploidentical transplantation with postinfusion cyclophosphamide in advanced Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52: 683–688.
119. Raiola A, Dominiotto A, Varaldo R, et al. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and posttransplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 190–194.
120. Zinzani PL, Vitolo U, Viviani S, Corradini P, Motta G, Tani M i sur. Safety and efficacy of single-agent bendamustine after failure of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: experience with 27 patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15:404–408.

121. Gutierrez A, Rodriguez J, Martinez-Serra J, Gines J, Paredes P, Garcia F i sur. Gemcitabine and oxaliplatinum: an effective regimen in patients with refractory and relapsing Hodgkin lymphoma. *Onco Targets Ther* 2014; 7:2093–2100.
122. Chen R, Palmer JM, Martin P, Tsai N, Kim Y, Chen BT i sur. Results of a multicenter phase II Trial of brentuximab vedotin as second-line therapy before autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21:2136–2140.
123. Zinzani PL, Chen RW, Lee HJ, Armand P, Johnson NA, Brice P i sur. Two-year follow-up of keynote-087 study: pembrolizumab monotherapy in relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;132:2900.
124. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL i sur. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phaseII CheckMate 205 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018; 36(14):1428–39.

9. Zahvale

Neizmjerne zahvaljujem doc.dr.sc. Zinaidi Perić na iznimnoj podršci, strpljenju i ljubaznosti kod svih mojih upita, svim savjetima i pomoći koje mi je pružila prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji – ocu Zoranu, majci Snježani, sestri Matei i baki Ljubici na neizmjernoj ljubavi, vjeri, molitvi i beskrajnoj podršci koje su mi pružali kroz cijelo moje dosadašnje školovanje. Na ohrabrenju i potpori zahvaljujem i svoj ostaloj obitelji, prijateljima i kolegama.

I najvažnije, zahvaljujem dragom Bogu na daru vjere, razboritosti, strpljivosti, ustrajnosti i neodustajanju kroz sve kušnje s kojima sam se sretao; bez Njega ništa od ovog ne bi bilo moguće niti bi imalo smisla.

Na kraju, ovaj rad posvećujem svojim pokojnim djedovima – Antunu i Vilimu, koji su uvijek vjerovali u mene i bili mi neizmjerne potpora te pokojnom kumu Gordanu, koji je i jedan od glavnih razloga mog izbora ove teme.

10. Životopis

Rođen sam 09.10.1994. u Zagrebu. Osnovnu školu završio sam u Sesvetama nakon čega sam upisao opću gimnaziju Sesvete. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja, doticaj s teško oboljelim osobama u svojoj obitelji, kao i vlastito iskustvo teške bolesti potaknuli su me da upišem Medicinski fakultet u Zagrebu.

Želja za većom angažiranošću u radu s bolesnicima nakon početka kliničkih turnusa motivirala me da se javim doc.dr.sc. Z. Perić. Ljubaznost i spremnost za pomoć docentice Perić još su više u meni potaknuli tu želju za radom s bolesnicima, osobito u području hematologije. Sudjelovao sam u izradi postera pod nazivom “Endothelial Activation and Stress Index in predicting outcome of allogeneic stem cell transplantation– a retrospective cohort analysis” koji je prezentiran na 45. godišnjem sastanku Europskog društva za transplantaciju iz krvi i koštane srži u Frankfurtu te “Endothelial Activation and Stress Index (EASIX) score at the onset of acute graft-versus-host disease in predicting outcome of allogeneic stem cell transplantation– a retrospective cohort analysis” koji je trebao biti prezentiran na 46. godišnjem sastanku EBMT-a u Madridu, ali je zbog pandemije koronavirusa, nažalost odgođen. Također sam izradio znanstveni rad pod nazivom “EASIX bodovni sustav u predviđanju ishoda alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica- retrospektivna analiza” koji je prijavljen na natječaj za Rektorovu nagradu.

Od svjetskih jezika koristim engleski (C1), njemački (A2) i talijanski (A2).