

Analiza uspješnosti alogenične transplantacije pacijenata s Hodgkinovim limfomom u KBC Zagreb u razdoblju od 2014. do 2021. godine

Andrić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:640355>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ana Andrić

**Analiza uspješnosti alogenične transplantacije pacijenata s
Hodgkinovim limfomom u KBC Zagreb u razdoblju od 2014. do
2021. godine**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za hematologiju Klinike za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Nadire Duraković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021/2022.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

HRS – Hodgkin/Reed-Sternbergove stanice

HL – Hodgkinov limfom

cHL – klasični Hodgkinov limfom

NLPHL (*engl. nodular lymphocyte-predominant HL*) – nodularna limfocitna predominacija

FDG – fluorodeoksiglukoza

PFS (*engl. progression-free survival*) – preživljenje bez progresije bolesti

OS (*engl. overall survival*) – ukupno preživljenje

AHSCT (*engl. Autologous haematopoietic stem cell transplantation*) – autologna transplantacija koštane srži

allo-HSCT (*engl. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) – alogena transplantacija koštane srži

GVL efekt (*engl. graft versus lymphoma effect*) – reakcija presatka protiv limfoma

HLA (*engl. human leukocyte antigen*) – humani leukocitni antigen

MRD (*engl. matched related donor*) – podudarni srodni darivatelj

MUD (*engl. matched unrelated donor*) – podudarni nesrodni darivatelj

HAPLO – haploidentični donor

GvHD (*engl. graft versus host disease*) – reakcija presatka protiv primatelja

PTCy – posttransplantacijski ciklofosfamid

BM (*engl. bone marrow*) – koštana srž

PBSC (*engl. peripheral blood stem cells*) – matične stanice iz periferne krvi

MAC (*engl. myeloablative conditioning*) – mijeloablativno kondicioniranje

NRM (*engl. Non-Relapse Mortality*) – smrtnost nevezana uz relaps bolesti

RIC (*engl. Reduced Intensity Conditioning*) – kondicioniranje smanjenog intenziteta

PR – parcijalna remisija bolesti

KR – kompletna remisija bolesti

aGvHD/cGVHD – akutna/kronična bolest presatka protiv primatelja

r/r HL – relaps/refraktorni Hodgkinov limfom

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

I. UVOD	1
II. CILJEVI.....	6
III. PACIJENTI I METODE.....	7
IV. REZULTATI.....	7
Karakteristike pacijenata	7
Ukupno preživljenje i preživljenje bez progresije bolesti.....	9
Incidencija GvHD-a s obzirom na srodnost donora	11
V. RASPRAVA.....	13
VI. ZAKLJUČAK	14
VII. ZAHVALE	15
VIII. LITERATURA.....	16
IX. ŽIVOTOPIS	18

SAŽETAK

Analiza uspješnosti alogenične transplantacije pacijenata s Hodgkinovim limfomom u KBC Zagreb u razdoblju od 2014. do 2021. godine

Ana Andrić

Hodgkinov limfom (HL) maligna je bolest B limfocita germinativnog centra. U liječenju HL-a prvenstveno se koristi kemoterapija s ili bez radioterapije. Ipak, oko 10% slučajeva refraktorno je na prvu liniju liječenja, te oko 30% njih uđe u relaps. Nakon visokih doza spasonosne kemoterapije praćene autolognom transplantacijom koštane srži (AHSCT), u trećoj liniji liječenja često koristimo alogeničnu transplantaciju koštane srži (allo-HSCT).

Cilj rada bio je istražiti ukupno preživljenje (OS) i preživljenje bez progresije bolesti (PFS) pacijenata s Hodgkinovim limfomom kojima je učinjena alogenična transplantacija koštane srži u KBC-u Zagreb u razdoblju od 2014. do 2021. godine.

U istraživanje je uključeno 27 pacijenata oboljelih od Hodgkinova limfoma.

Ukupno preživljenje (OS) 2 godine nakon transplantacije iznosi 80,2%, a preživljenje bez progresije (PFS) u istom trenutku iznosi 66,8%.

Razlika u preživljenju s obzirom na stanje bolesti prije transplantacije (kompletna/parcijalna remisija) analizirana je koristeći log-rank test. Nije pronađena statistički značajna razlika u OS-u ($p=0.21$) i u PFS-u ($p=0,158$) između navedenih skupina.

Trinaest (48,1%) pacijenata razvilo je aGvHD, a 3 (11,1%) cGvHD. Relaps bolesti imalo je 8 (29,6%) pacijenata s medijanom pojavljivanja relapsa 5 mjeseci od transplantacije. Ukupno je umrlo 5 (18,5%) osoba, a njih 2 (7,4%) umrlo je od infekcije, a ne od relapsa bolesti (NRM).

Alogenična transplantacija hematopoetskih matičnih stanica postiže vrlo dobre rezultate ukupnog preživljenja i preživljenja bez progresije. Primjenom novih lijekova i sve bolje potporne terapije može se očekivati sve uspješnije liječenje ove skupine pacijenata.

Ključne riječi: alogenična transplantacija, Hodgkinov limfom, preživljenje

SUMMARY

Efficacy analysis of allogeneic stem cell transplantation in patients with Hodgkin lymphoma in UHC Zagreb in the period from 2014 until 2021

Ana Andrić

Hodgkin lymphoma (HL) is a haematological malignancy arising from germinal centre B-cells. Chemotherapy with or without radiation is the mainstay of first-line therapy. However, approximately 10% of cases have a refractory disease, and 30% of them relapse after initial treatment. If high doses of salvage chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation prove to be unsuccessful, most often allogeneic stem cell transplantation (allo-HSCT) is performed as the third-line treatment.

This study aimed to evaluate the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients with HL who underwent allo-HSCT in UHC Zagreb in the period from 2014 until 2021.

The study included 27 patients with Hodgkin lymphoma.

The 2-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were 80,2% and 66,8%, respectively.

The difference in survival according to disease status at the time of transplantation was estimated using the log-rank test. The analysis showed no significant difference in OS ($p=0.21$) or PFS ($p=0,158$) between the groups.

13 (48,1%) patients developed acute GvHD and 3 (11,1%) of them developed chronic GvHD. During the follow-up, 8 (29,6%) of them relapsed, which occurred a median of 5 months after allo-HSCT. 5 (29,6%) patients died and 2 (7,4%) of them have not died from relapse, but from infectious complications (NRM).

Allogeneic stem cell transplantation leads to relatively high overall survival and progression-free survival in these patients. The use of new agents and improved supportive care will potentially bring even better results in the future.

Keywords: allogeneic transplantation, Hodgkin lymphoma, survival

I. UVOD

Hodgkinov limfom (HL) maligna je bolest B limfocita germinativnog centra. Za njega je karakterističan mali broj tumorskih stanica i obilje reaktivnih upalnih stanica koje ih okružuju. Patognomonične za ovaj limfom su velike tumorske stanice koje mogu biti mono- ili multinuklearne, nazvane Hodgkinove/Reed-Sternbergove (HRS) stanice (1).

Incidencija HL u Europi je 2,2 novooboljela na 100 000 stanovnika u godini dana (2), a pokazuje bimodalnu dobnu distribuciju s vrškom pojavnosti u dobi od 20. do 34. godine, te u dobi nakon 60 godina (1,3).

Prema morfologiji i imunohistokemiji, HL dijelimo na klasični Hodgkinov limfom (cHL) koji čini preko 95% slučajeva HL te na nodularnu limfocitnu predominaciju (NLPHL). Nadalje, cHL dijeli se na 4 histološka podtipa poredana prema učestalosti pojavnosti: nodularna skleroza, miješana celularnost, limfocitima bogat HL te limfocitna deplecija (1).

Najčešće se prezentira bezbolnom limfadenopatijom i to na vratu, u medijastinumu, supraklavikularno te aksilarno. Primarno ekстранodalno zahvaćanje je rijetko te je obično posljedica hematogene diseminacije bolesti (4).

U medijastinumu tumor može rasti relativno dugo bez očitih simptoma te se može prezentirati i s masom većom od 10 cm što zovemo „*bulky disease*“ (velika masa tumorske bolesti). Ona je jedan od čimbenika loše prognoze. Nadalje, pacijenti s HL mogu imati takozvane B simptome koji uključuju vrućice više od 38°C, noćno znojenje, gubitak na težini veći od 10% u 6 mjeseci, te su oni uključeni u određivanje stadija bolesti (1).

U laboratorijskim nalazima može biti ubrzana sedimentacija eritrocita čija je visina prema istraživanju Stanca i Ciobanu-a (5) u korelaciji s neuspješnom odgovorom na liječenje i s relapsom. Nadalje, pacijent može imati i leukocitozu/neutrofiliju, limfopeniju i/ili anemiju što se obično nalazi u uznapredovaloj bolesti te je također znak lošije prognoze (1).

S obzirom na relativno malen udio tumorskih stanica u HL-u i velik broj upalnih stanica, za postavljanje dijagnoze nije dovoljna citološka punkcija limfnog čvora, već je potrebna ekstripacija cijelog čvora radi postavljanja patohistološke dijagnoze.

U određivanju stadija bolesti obično se koristi modificirana Ann Arbor klasifikacija koja osim patohistološke obrade uključuje i PET/CT s fluorodeoksiglukozom (FDG) u inicijalnom postavljanju stadija bolesti. Velika osjetljivost PET/CT-a u evaluaciji zahvaćenosti koštane srži dovela je do toga da biopsija koštane srži više nije potrebna za rutinsko postavljanje stadija HL (6).

Tablica 1. Modificirana Ann Arbor klasifikacija

STADIJ	KRITERIJI
I	Zahvaćenost jedne regije limfnih čvorova (I) ili zahvaćenost jednog ektranodalnog tkiva (I _E)
II	Zahvaćenost dvije ili više regija limfnih čvorova s iste strane dijafragme (II) ili zahvaćenost limfnih čvorova s lokaliziranim zahvaćanjem ektranodalnog tkiva s iste strane dijafragme (II _E)
III	Zahvaćenost regija limfnih čvorova s obje strane dijafragme (III) s mogućim zahvaćanjem ektranodalnih tkiva (III _E) ili slezene (III _S)
IV	Diseminirana bolest sa zahvaćanjem jednog ili više nelimfatičnih organa s ili bez zahvaćenosti limfnih čvorova ili zahvaćanje jednog nelimfatičnog organa i udaljenih limfnih čvorova

Broju stadija može se dodati:

A	Nema B-simptoma
B	Prisutni B-simptomi
E	Ekstranodalno zahvaćanje
S	Zahvaćanje slezene
X	Prisutnost „ <i>bulky disease</i> “ (tumorska masa veća od 10 cm)

S obzirom na to kojem stadiju bolesti pacijent pripada, možemo ga svrstati u onog s ranim povoljnim stadijem (I ili II bez dodatnih rizičnih faktora), ranim nepovoljnim stadijem (I i II s barem jednim rizičnim faktorom: velika medijastinalna masa – na

torakalnoj radiološkoj snimci zauzima više od trećine intratorakalnog promjera, ekстранodalna bolest, zahvaćenost više od 3 regije limfnih čvorova, ubrzana sedimentacija eritrocita) te onog s uznapredovalom bolesti (III i IV) (3).

U liječenju HL-a prvenstveno se koristi kemoterapija s ili bez radioterapije. Prva linija liječenja obično uspješno izliječi više od 90% bolesnika s ranim stadijem bolesti (1). Ovisno o tome radi li se o pacijentu s ranim ili uznapredovalim stadijem bolesti, koriste se različite terapijske strategije. Za pacijente s ranim stadijem povoljne prognoze obično se koristi 2 ciklusa ABVD kemoterapije (doksorubicin, bleomicin, vinblastin i dakarbazin) s radioterapijom, te se nakon toga radi interim PET/CT radi provjere učinka terapije i odluke o daljnjem postupku. PET/CT je dobar prediktor preživljenja bez progresije bolesti (PFS) i ukupnog preživljenja (OS) te je bolji prediktor ishoda od samog stadija bolesti (7). U uznapredovaloј bolesti osim ABVD-a koristi se i BEACOPP režim (bleomicin, etopozid, doksorubicin, ciklofosamid, vinkristin, prokarbazin i prednizon) (8).

Na prvu liniju terapije refrakternо je oko 10% pacijenata, a od svih pacijenata koji postignu remisiju, kod 30% njih dolazi do relapsa bolesti. Tada se daju visoke doze *salvage* (spasonosne) kemoterapije praćene autolognom transplantacijom koštane srži (AHSCT) što čini drugu liniju terapije koja bude uspješna u oko 50% pacijenata (9).

Ponovno presađivanje autologne koštane srži nije opcija zbog manjka efikasnosti i teškog ponovnog pribavljanja hematopoetskih matičnih stanica. U trećoj liniji liječenja koristimo alogenu transplantaciju koštane srži (allo-HSCT) uz koju je vezan pozitivan učinak presatka protiv limfoma (GVL efekt) (10). Neki od dokaza o GVL efektu proizlaze iz opažanja da smanjenje imunosupresije nakon transplantacije i korištenje infuzije donorskih limfocita pozitivno utječu na pojavu remisije (9).

Prema vrsti donora razlikujemo transplantaciju od HLA (*engl. human leukocyte antigen*) podudarnog srodnog darivatelja (MRD, od *engl. matched related donor*), HLA podudarnog nesrodnog darivatelja (MUD, od *engl. matched unrelated donor*), haploidentičnog darivatelja (HAPLO) te transplantaciju matičnih stanica iz krvi pupkovine. S obzirom na činjenicu da je vjerojatnost pronalaska podudarnog srodnog donora oko 25%, upotreba haploidentičnog presatka i sve veća količina

nesrodnih dobrovoljnih darivatelja, dovela je do toga da pronalaženje donora više nije ograničavajući faktor (11). Nekoliko studija pokazalo je povećanu toksičnost, incidenciju bolesti presatka protiv primatelja (GvHD) te odbacivanje presatka u transplantaciji s HAPLO darivateljem. Kako bi se omogućila takva vrsta transplantacije uz nemijeloablativno kondicioniranje, uveden je posttransplantacijski ciklofosamid (PTCy) koji dovodi do selektivne deplecije aloreaktivnih limfocita T. Tako je pacijentima koji nemaju podudarnog srodnog ili nesrodnog darivatelja, omogućena i ova vrsta transplantacije (10).

Izvor transplantata može biti koštana srž (BM) ili periferna krv (PBSC). Uobičajeno koštana srž sadrži veće količine hematopoetskih matičnih stanica te je manji rizik od GvHD-a, no postupak je invazivniji za donora. Periferna krv dovodi do bržeg oporavka imuniteta i krvnih stanica te pojačanog GVL efekta, ali i većeg rizika od GvHD-a (12).

Ishod allo-HSCT ovisi i o načinu kondicioniranja. Tako mijeloablativno kondicioniranje (MAC) smanjuje rizik od relapsa, ali povećava rizik komplikacija i dovodi do visokog postotka smrtnosti nevezane uz relaps (NRM). Stoga se počela implementirati metoda smanjenog intenziteta kondicioniranja (RIC) koja je postala standard za allo-HSCT pacijenata s HL (13) zbog manjeg postotka NRM i poboljšanim OS (14). Nadalje, s takvim oblikom kondicioniranja, transplantacija je postala dostupnija i starijim pacijentima te onima koji su prethodno primili visoke doze kemoterapije (9).

Jedan od najvažnijih prognostičkih čimbenika je status bolesti prije allo-HSCT, odnosno je li pacijent postigao parcijalnu (PR) ili kompletnu remisiju (KR) (2), što se obično procjenjuje PET/CT-om zbog njegove visoke osjetljivosti i specifičnosti (15).

Novi lijekovi koji se često koriste kao premošćujuća (*bridging*) terapija za kontrolu bolesti prije allo-HSCT utjecali su na upotrebu i vrijeme provođenja alogenične transplantacije (2). Jedan od tih lijekova je brentuksimab vedotin (BV), konjugat protutijela i lijeka koji se specifično veže za CD30 (16). Reed-Sternbergove stanice ekspimiraju CD30 te se on smatra tumor-specifičnim antigenom. Također, pronađena je i učestala prisutnost PD-1 liganda (*programmed death-ligand*) te su odobrena dva anti-PD-1 protutijela za HL, nivolumab i pembrolizumab (17).

Zbog visoke uspješnosti te mogućnosti izlječenja bez daljnje primjene lijekova, alogenična transplantacija je često korištena strategija liječenja pacijenata s relapsom nakon autologne transplantacije. No, unatoč primjeni RIC-a i dalje je povezana sa značajnim NRM-om, akutnim i kroničnim GvHD-om koji je povezan sa smanjenjem kvalitete života te ponovnim relapsom bolesti (17).

U ovom retrospektivnom istraživanju prikazani su ishodi transplantacije alogenične koštane srži pacijenata s Hodgkinovim limfomom u KBC-u Zagreb.

II. CILJEVI

Opći cilj ovog rada istražiti je kakvo je ukupno preživljenje (OS) i preživljenje bez progresije bolesti (PFS) pacijenata s Hodgkinovim limfomom kojima je učinjena alogenična transplantacija koštane srži u KBC-u Zagreb u razdoblju od 2014. do 2021. godine.

Specifični ciljevi su:

- Utvrditi korelaciju stanja bolesti prije transplantacije s ukupnim preživljenjem i preživljenjem bez progresije
- Utvrditi postoji li razlika u incidenciji aGvHD-a s obzirom na srodnost darivatelja
- Utvrditi incidenciju akutnog i kroničnog GvHD-a, incidenciju relapsa, incidenciju mortaliteta nepovezanog s relapsom

III. PACIJENTI I METODE

U istraživanje je uključeno 27 pacijenata oboljelih od Hodgkinova limfoma kojima je učinjena transplantacija alogenične koštane srži u razdoblju od 2014. do 2021. godine. Podaci su prikupljeni iz povijesti bolesti pacijenata dostupnih u Bolničkom informacijskom sustavu (BIS). Tablično su prikazane demografske (spol i dob) i kliničke (stanje bolesti prije transplantacije, vrsta donora, izvor matičnih stanica, tip kondicioniranja) karakteristike pacijenata. Analize preživljenja procijenjene su Kaplan-Meierovom metodom. Razlika u incidenciji pojave aGvHD-a s obzirom na srodnost donora, procijenjena je Pearson hi-kvadrat testom. Na kraju su prikazane incidencije pojave aGvHD-a, cGvHD-a, relapsa te mortaliteta nepovezanog s relapsom (NRM).

IV. REZULTATI

Karakteristike pacijenata

Od ukupnog broja od 27 pacijenata, 16 je muškog spola (59,3%) te 11 ženskog spola (40,7%). Raspon dobi je od 24 do 62 godine, a medijan dobi iznosi 36 godina. Stanje bolesti prije transplantacije definirano je kao kompletna remisija (KR) ili kao parcijalna remisija bolesti (PR). KR imalo je 18 pacijenata (66,7%), a PR 9 pacijenata (33,3%).

S obzirom na vrstu donora od kojeg je presadak uzet, u ovom istraživanju pacijentima su presađene hematopoetske matične stanice ili od haploidentičnog darivatelja (HAPLO) ili od srodnog podudarnog darivatelja (MRD). Izvor hematopoetskih matičnih stanica za sve pacijente s HAPLO darivateljem bila je koštana srž (BM), a za one s MRD darivateljem bila je periferna krv (PBSC). Broj pacijenata s HAPLO transplantacijom je 19 (70,4%), a broj onih s MRD transplantacijom iznosi 8 (29,6%).

Svi pacijenti primili su reduciran intenzitet kondicioniranja (RIC) prije alloHSCT, i to: FluBuATG (fludarabin, busulfan i antitimocitni globulin) ili FluCyTBI (fludarabin, ciklofosfamid, zračenje cijelog tijela – TBI, od *engl. total body irradiation*). FluBuATG protokol primili su svi pacijenti s MRD transplantacijom, a pacijenti s HAPLO transplantacijom primili su FluCyTBI.

Relaps bolesti imalo je 8 (29,6%) pacijenata s medijanom pojavljivanja relapsa 5 mjeseci od transplantacije. Ukupno je umrlo 5 (18,5%) osoba, a njih 2 (7,4%) umrlo je od infekcije, a ne od relapsa bolesti (NRM).

Tablica 2. Karakteristike pacijenata. Podaci su prikazani kao udio (broj) od ukupnog broja pacijenata.

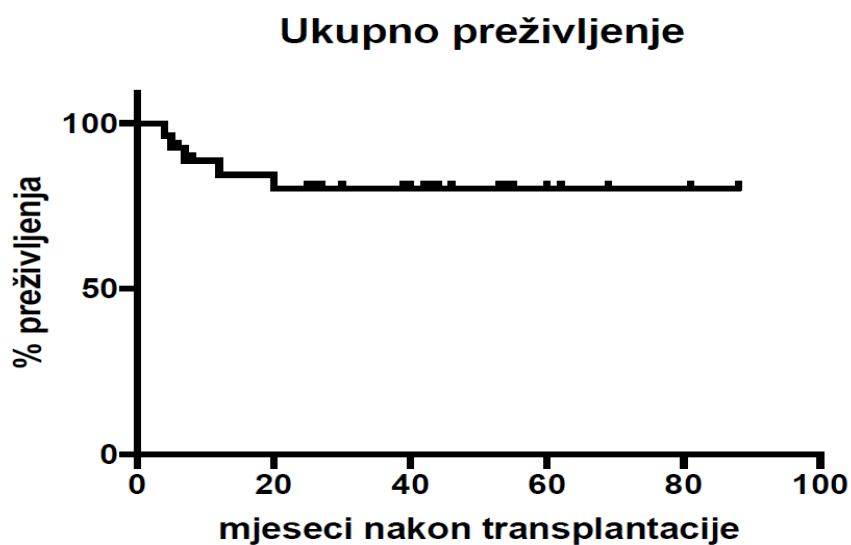
Spol	
Muški	16 (59,3%)
Ženski	11 (40,7%)
Medijan dobi (raspon), godine	36 (24-62)
Stanje bolesti prije transplantacije	
Kompletna remisija	18 (66,7%)
Parcijalna remisija	9 (33,3%)

Tablica 3. Podrijetlo presatka s obzirom na donora i izvor te način kondicioniranja. Podaci su prikazani kao udio (broj) od ukupnog broja pacijenata.

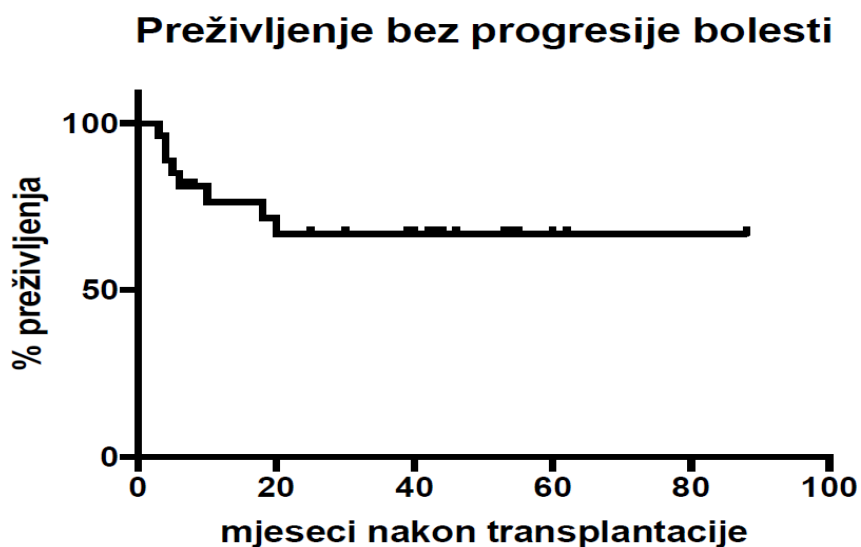
Donor	
HAPLO	19 (70,4%)
MRD	8 (29,6%)
Izvor	
BM	19 (70,4%)
PBSC	8 (29,6%)
Kondicioniranje	
FluBuATG	8 (29,6%)
FluCyTBI	19 (70,4%)

Ukupno preživljenje i preživljenje bez progresije bolesti

Za analizu ukupnog preživljenja (OS) i preživljenja bez progresije bolesti (PFS) učinjena je Kaplan-Meier analiza čiji su rezultati prikazani na *Slici 1.* i *Slici 2.* OS iznosi 80,2% 24 mjeseca (2 godine) nakon transplantacije, a PFS u istom trenutku iznosi 66,8%. Medijan posljednjeg kontrolnog pregleda (follow-up) iznosi 40 mjeseci od transplantacije (raspon: 4-88 mjeseci).

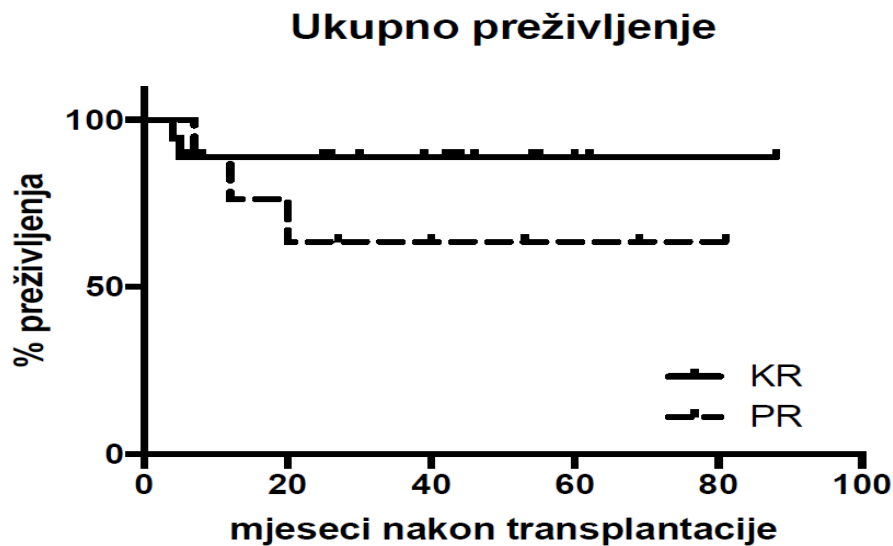


Slika 1. Kaplan-Meier analiza ukupnog preživljenja.

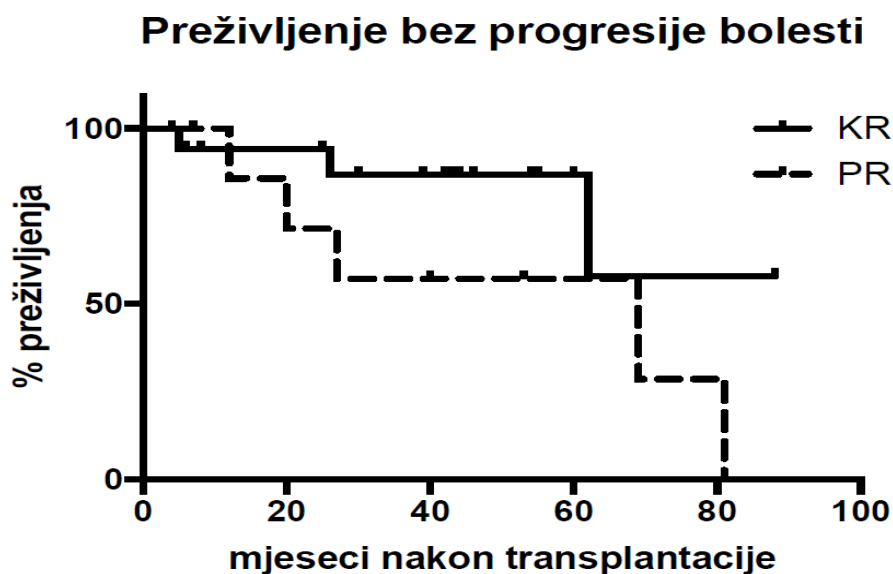


Slika 2. Kaplan-Meier analiza preživljenja bez progresije bolesti.

Koristeći log-rank test ispitivana je razlika u ukupnom preživljenju i preživljenju bez progresije u skupinama s različitim stanjem bolesti prije transplantacije (KR i PR), pri čemu se p vrijednost $<0,05$ smatrala statistički značajnom. Nije pronađena statistički značajna razlika u ukupnom preživljenju ($p=0,21$) niti u preživljenju bez progresije bolesti ($p=0,158$). Ukupno preživljenje nakon 48 mjeseci za skupinu s kompletnom remisijom iznosi 88,8% a za skupinu s parcijalnom remisijom 63,5%. Preživljenje bez progresije bolesti nakon 48 mjeseci za skupinu s kompletnom remisijom iznosi 86,8%, a za skupinu s parcijalnom remisijom iznosi 53%. Krivulje preživljenja prikazane su na *Slici 3.* i *Slici 4.*



Slika 3. Kaplan-Meier analiza preživljenja u ovisnosti o stanju bolesti prije transplantacije.



Slika 4. Kaplan-Meier analiza preživljenja bez progresije bolesti u ovisnosti o stanju bolesti prije transplantacije.

Incidencija GvHD-a s obzirom na srodnost donora

Razlike u pojavi aGvHD-a i cGvHD-a s obzirom na srodnost donora koštane srži (HAPLO ili MRD) analizirane su koristeći Pearsonov hi-kvadrat test, pri čemu se p vrijednost $<0,05$ smatrala statistički značajnom. Nije pronađena statistički značajna razlika ($p=0,901$ za aGvHD te $p=0,882$ za cGvHD).

Tablica 4. Incidencija aGvHD-a ovisno o srodnosti donora koštane srži.

Donor	aGvHD	
	DA	NE
HAPLO	9 (47,4%)	10 (52,6%)
MRD	4 (50,0%)	4 (50,0%)

Tablica 5. incidencija cGvHD-a ovisno o srodnosti donora koštane srži.

Donor	cGvHD	
	DA	NE
HAPLO	2 (10,5%)	17 (89,5%)
MRD	1 (12,5%)	7 (87,5%)

Od ukupnog broja od 27 pacijenata, 13 (48,1%) ih je razvilo aGvHD, a 3 (11,1%) cGvHD. Medijan pojavljivanja aGvHD-a je 61 dan nakon transplantacije (raspon 29-207).

V. RASPRAVA

Ova studija je retrospektivna analiza ishoda alogenične transplantacije pacijenata s relapsom ili refraktornim Hodgkinovim limfomom (r/r HL).

Ukupno preživljenje (OS) 24 mjeseca (2 godine) nakon transplantacije iznosi 80,2%, dok preživljenje bez progresije bolesti (PFS) u istom tom trenutku iznosi 66,8% što je usporedivo s rezultatima meta analize alogenične transplantacije koštane srži pacijenata s Hodgkinovim limfomom. U rezultatima ove meta analize (18) za pacijente s kemosenzitivnom bolesti prikazan je OS (95% CI) od 89 (75–99)% 2 godine nakon transplantacije, a PFS u istom razdoblju iznosi 66 (19–37)%.

U ovom istraživanju nije pronađena statistički značajna razlika ni u ukupnom preživljenju niti u preživljenju bez progresije između pacijenata s kompletnom i s parcijalnom remisijom (KR/PR). S obzirom na to da se radi o malom uzorku te o dvostruko većem broju pacijenata u kompletnoj remisiji, ne može se jasno zaključiti da takva razlika ne postoji.

Za razliku od ovog istraživanja, velik dio objavljenih studija o alloHSCT-u u pacijenata s Hodgkinovim limfomom dijeli pacijente na one s kemosenzitivnom (u koju spadaju i oni s kompletnom i oni s parcijalnom remisijom) i one s kemorezistentnom bolesti te se zbog toga ti rezultati ne mogu usporediti. U njima (13,19,20) je dokazano veće ukupno preživljenje i preživljenje bez progresije u skupinama s kemosenzitivnom bolesti. U istraživanju Castagne i sur. (21) te u istraživanju Burroughsa i sur. (10) pacijenti su bili raspoređeni u skupine s kompletnom (KR) ili parcijalnom (PR) remisijom kao i u ovom istraživanju. Studije su pokazale različite rezultate – prva navedena je dokazala bolje preživljenje i preživljenje bez progresije u skupini s KR, a druga navedena nije dokazala statistički značajnu razliku u preživljenju.

U ovom istraživanju pacijentima je transplantirana koštana srž ili od haploidentičnog donora ili srodnog podudarnog donora. S obzirom da su svi pacijenti s HAPLO donorom primili isti režim kondicioniranja, a svi s MRD donorom drugi režim kondicioniranja, nije provedena analiza povezanosti donora s preživljenjem i pojavom relapsa jer se ne može isključiti utjecaj vrste kondicioniranja.

U velikom retrospektivnom istraživanju Martíneza i sur. (22) nije pronađena statistički značajna razlika u ukupnom preživljenju i preživljenju bez progresije s obzirom na vrstu donora koštane srži (HAPLO, MRD ili MUD). Prema istraživanju Burroughsa i sur. (10) također nije pronađena razlika u ukupnom preživljenju, no pronađeno je statistički značajno poboljšanje u preživljenju bez progresije u onih s HAPLO transplantacijom.

Gledajući razlike u incidenciji GvHD-a bilo je očekivano da će pacijenti koji su dobili posttransplantacijski ciklofosamid (svi oni s HAPLO donorom) imati manju incidenciju pojave kroničnog GvHD-a od onih s MRD donorom. Takvu razliku u incidenciji kroničnog GVHD-a nismo dokazali. U svom istraživanju, Marryman i sur. (23) ispitivali su utjecaj PTCy-a na preživljenje te na pojavu GvHD-a. Nisu pronašli statistički značajno smanjenje u incidenciji aGvHD-a korištenjem PTCy-a, no pronađena je manja incidencija u pojavi cGvHD-a. Dokazali su da korištenje PTCy-a značajno poboljšava preživljenje bez progresije te preživljenje bez GvHD-a te relapsa.

Glavno ograničenje ove studije je malen uzorak, te bi bilo potrebno provesti slične studije uspješnosti alogenične transplantacije na većem uzorku pacijenata, uključivši više bolničkih centara.

VI. ZAKLJUČAK

Iako je Hodgkinov limfom u većini slučajeva visoko izlječiva maligna bolest, u manjem broja pacijenata ipak dolazi do relapsa ili pojave refraktorne bolesti. Alogenična transplantacija hematopoetskih matičnih stanica ima važnu ulogu u liječenju tih pacijenata postižući vrlo dobre rezultate ukupnog preživljenja i preživljenja bez progresije. Primjenom novih lijekova, poboljšanom potpornom terapijom, prevencijom GvHD-a posttransplantacijskim ciklofosamidom, postižu se sve bolji rezultati ovog načina liječenja.

VII. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici izv.prof.dr.sc. Nadiri Duraković na pomoći i stručnim savjetima tijekom pisanja ovog rada.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili podrška tijekom cijelog studija.

VIII. LITERATURA

1. Shanbhag S, Ambinder R. Hodgkin Lymphoma: a review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. 2018 Mar;68(2):116–32.
2. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cited 2022 Jun 7]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-02278-5>
3. Momotow J, Borchmann S, Eichenauer DA, Engert A, Sasse S. Hodgkin Lymphoma—Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. *J Clin Med*. 2021 Mar 8;10(5):1125.
4. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin Lymphoma in the Modern Era. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(1):45–59.
5. STANCA O, CIOBANU AM, LUPU AR, GHIMICI C, TRIANTAFYLLIDIS I, COLITA A, et al. Onset Risk Factors and Treatment Response Features of Refractory Hodgkin Lymphoma. *Mædica*. 2013 Sep;8(4):343–6.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059–67.
7. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2020;95(8):978–89.
8. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93(5):704–15.
9. Al-Juhaishi T, Borogovac A, Ibrahim S, Wieduwilt M, Ahmed S. Reappraising the Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Relapsed and Refractory Hodgkin's Lymphoma: Recent Advances and Outcomes. *J Pers Med*. 2022 Jan 18;12(2):125.
10. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ, et al. 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 J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2008 Nov;14(11):1279–87.
11. Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018 Apr 12;131(15):1689–97.
12. Xu Z, Huang X. Optimizing allogeneic grafts in hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells Transl Med*. 2021 Nov 1;10(Suppl 2):S41–7.
13. Kosińska A, Kocęga A, Wiczorkiewicz-Kabut A, Woźniczka K, Kata D, Włodarczyk M, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma: Real World Experience of a Single Center. *Pathol Oncol Res*. 2021 Jul 27;27:1609867.

14. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study – a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2012 Feb;97(2):310–7.
15. Brepoels L, Stroobants S, de Wever W, Spaepen K, Vandenberghe P, Thomas J, et al. Hodgkin lymphoma: Response assessment by Revised International Workshop Criteria. *Leuk Lymphoma*. 2007 Jan;48(8):1539–47.
16. Ishizawa K, Yanai T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Brentuximab Vedotin for Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma and Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Adv Ther*. 2019;36(10):2679–96.
17. Domingo-Domènech E, Sureda A. Treatment of Hodgkin Lymphoma Relapsed after Autologous Stem Cell Transplantation. *J Clin Med*. 2020 May 8;9(5):1384.
18. Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Apr;51(4):521–8.
19. Alvarez I, Sureda A, Caballero MD, Urbano-Ispizua A, Ribera JM, Canales M, et al. Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation Is an Effective Therapy for Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma: Results of a Spanish Prospective Cooperative Protocol. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Feb 1;12(2):172–83.
20. Robinson SP, Sureda A, Canals C, Russell N, Caballero D, Bacigalupo A, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica*. 2009 Feb;94(2):230–8.
21. Castagna L, Busca A, Bramanti S, Raiola Anna M, Malagola M, Ciceri F, et al. Haploidentical related donor compared to HLA-identical donor transplantation for chemosensitive Hodgkin lymphoma patients. *BMC Cancer*. 2020 Nov 24;20(1):1140.
22. Martínez C, Gayoso J, Canals C, Finel H, Peggs K, Dominietto A, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 20;35(30):3425–32.
23. Merryman RW, Castagna L, Giordano L, Ho VT, Corradini P, Guidetti A, et al. Allogeneic transplantation after PD-1 blockade for classic Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2021 Sep;35(9):2672–83.

IX. ŽIVOTOPIS

DATUM I MJESTO ROĐENJA

21.5.1997., Osijek

OBRAZOVANJE

2012. – 2016. – Gimnazija A. G. Matoša, Đakovo

2016. – 2022. – Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

NAGRADE

- Dekanova nagrada za najbolju studenticu druge godine studija medicine u akademskoj godini 2017/2018

ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici:

- aktivno služenje engleskim jezikom u govoru i pismu
- talijanski jezik – B1