

Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica u liječenju multiplog mijeloma

Piršljin, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:997592>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tomislav Piršljin

Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica u liječenju multiplog mijeloma

Diplomski rad



Zagreb, 2021.

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 ocjenjivanje u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS UPORABLJENIH KRATICA

ALL	akutna limfoblastična leukemija
Allo-SCT	alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica, engl. <i>allogeneic stem cell transplant</i>
ASCT	autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica, engl. <i>autologous stem cell transplant</i>
ATG	anti-timocitni globulin
Bcl-2	B-stanični limfom – 2, engl. <i>B-cell lymphoma - 2</i>
BCMA	antigen maturacije B-stanica, engl. <i>B-cell maturation antigen</i>
BIS	Bolnički informatički sustav
BiTE	bispecifični aktivator T-stanica, engl. <i>bispecific T-cell engager</i>
BMT CN	Klinička mreža za transplantaciju koštane srži i krvnih stanica, engl. <i>Blood and Marrow Transplant Clinical Network</i>
CAR	kimerični antigen-receptor, engl. <i>chimeric antigen receptor</i>
CDK	ciklin ovisna kinaza, engl. <i>cyclin-dependent kinase</i>
CR	potpuna remisija, engl. <i>complete remission</i>
CRES	sindrom encefalopatije povezane s CAR-T stanicama, engl. <i>CAR-T cell-related encephalopathy syndrome</i>
CRISPR/Cas9	klasterirana pravilno razmnaknuta kratka palindromska ponavljanja/CRISPR-povezani protein 9, engl. <i>clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9</i>)
CRS	sindrom otpuštanja citokina, engl. <i>cytokine release syndrome</i>
CT	kompjutorizirana tomografija
DDT	diklorodifeniltrikloroetan
EMA	Europska agencija za lijekove, engl. <i>European Medicines Agency</i>
FDA	Agencija za hranu i lijekove, engl. <i>Food and Drug Administration</i>

FISH	fluorescentna <i>in-situ</i> hibridizacija
G-CSF	granulocitni čimbenik rasta kolonija, engl. <i>granulocyte colony stimulating factor</i>
GM-CSF	granulocitno makrofagni čimbenik rasta kolonija, engl. <i>granulocyte macrophage colony stimulating factor</i>
GPRC5D	receptor sparen s G proteinom, klasa C, grupa 5, član D; engl. <i>G-protein coupled receptor, class C, group 5, member D</i>
GvT	presadak protiv tumora, engl. <i>graft-versus-tumor</i>
GvHD	bolest presatka protiv primatelja, engl. <i>graft-versus-host disease</i>
GvL	presadak protiv leukemije, engl. <i>graft-versus-leukemia</i>
GvM	presadak protiv mijeloma, engl. <i>graft-versus-myeloma</i>
HCT-CI	indeks komorbiditeta nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica, engl. <i>hematopoietic cell transplant – comorbidity index</i>
HLA	ljudski leukocitni antigen, engl. <i>human leukocyte antigen</i>
HvD	primatelj protiv presatka, engl. <i>host-versus-graft</i>
IKZF	Ikaros porodica prsta cinka, engl. <i>Ikaros family zinc finger</i>
IL	interleukin
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
ISS	međunarodni sustav stupnjevanja, engl. <i>international staging system</i>
LDH	laktat-dehidrogenaza
MAC	mijeloablativno kondicioniranje, engl. <i>myeloablative conditioning</i>
MEK	proteinska kinaza aktivirana mitogenima/kinaza regulirana izvanstaničnim signalima kinaza, engl. <i>mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase</i>
MGUS	monoklonalna gamapatija nejasnog značenja, engl. <i>monoclonal gammopathy of unknown significance</i>

MHC	kompleks tkivne podudarnosti, engl. <i>major histocompatibility complex</i>
NK	stanice prirodne ubojice, engl. <i>natural killer</i>
NKG2D	receptor stanica prirodnih ubojica, grupa 2D; engl. <i>Natural Killer Group 2D receptor</i>
OS	ukupno preživljenje, engl. <i>overall survival</i>
PET	pozitronska emisijska tomografija
PFS	preživljenje bez progresije bolesti, engl. <i>progression-free survival</i>
PRIMA-1	p53 reaktivacija i indukcija masivne apoptoze, engl. <i>p53 re-activation and induction of massive apoptosis</i>
PTLD	post-transplantacijski limfoproliferativni poremećaj, engl. <i>post-transplant lymphoproliferative disorder</i>
RIC	kondicioniranje smanjenog intenziteta, engl. <i>reduced intensity conditioning</i>
RTC	kondicioniranje smanjene toksičnosti, engl. <i>reduced toxicity conditioning</i>
scFV	jednolančani varijabilni fragment, engl. <i>single-chain variable fragment</i>
SLAMF7	signalna molekula aktivacije limfocita F7, engl. <i>signaling lymphocytic activation molecule F7</i>
SMM	šuljajući multipli mijelom, engl. <i>smoldering multiple myeloma</i>
TNF	čimbenik nekroze tumora, engl. <i>tumor necrosis factor</i>
TRM	smrtnost povezana s transplantacijom, engl. <i>transplant related mortality</i>
TRT	toksičnost povezana s transplantacijom, engl. <i>transplant related toxicity</i>

Sadržaj

SAŽETAK.....	1
SUMMARY	2
1. UVOD	3
1.1. Multipli mijelom.....	3
1.1.1 Epidemiologija multiplog mijeloma.....	3
1.1.2. Etiologija multiplog mijeloma.....	3
1.1.3. Patofiziologija i klinička slika multiplog mijeloma	4
1.1.4. Dijagnostika multiplog mijeloma	5
1.1.5. Molekularna dijagnostika kod multiplog mijeloma.....	6
1.1.6. Terapija multiplog mijeloma	8
1.2. Liječenje multiplog mijeloma kroz povijest.....	9
1.3. Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica	11
1.3.1. Kondicioniranje	15
1.3.2. Bolest presatka protiv primaoca (GvHD).....	16
1.3.3. Usporedba autologne i alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica.....	17
1.3.4. Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica u multiplom mijelomu.....	18
2. ISPITANICI I METODE	20
2.1. Statistička analiza podataka.....	20
2.2. Etička pitanja.....	21
3. REZULTATI.....	22
3.1. Uzroci smrti kod pacijenata	40
4. RASPRAVA.....	42
4.1. Uloga alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica u liječenju multiplog mijeloma.....	42
4.2. Novi lijekovi za liječenje multiplog mijeloma	45
4.2.1. Monoklonalna protutijela	45
4.2.2. Ciljana terapija	46
4.2.3. Konjugati protutijela i lijeka.....	47
4.2.3. Bispecifična protutijela.....	48
4.2.2. CAR-T stanična terapija	48
4. ZAKLJUČAK	51
POPIS LITERATURE	52
ZAHVALE	59
ŽIVOTOPIS	60

SAŽETAK

Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica u liječenju multiplog mijeloma

Multipli mijelom je, usprkos svim napretcima u liječenju, i dalje neizlječiva bolest loše prognoze za veliku većinu pacijenata. Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica, pogotovo nakon razvoja novih protokola kondicioniranja smanjenog intenziteta, privlačna je alternativa trenutnom standardnom protokolu liječenja jer, putem učinka presatka protiv primaoca, nudi jači protutumorski učinak i mogućnost izlječenja. Naše istraživanje uključilo je 13 pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma i plazmastične leukemije, a koji su podvrgnuti alogeničnoj transplantaciji krvotvornih matičnih stanica. Svi su pacijenti tijekom liječenja prije alogenične podvrgnuti i autolognoj transplantaciji krvotvornih matičnih stanica. Ukupno preživljenje pacijenata dvije godine dana nakon alogenične transplantacije bilo je 37,5%, a preživljenje bez progresije bolesti dvije godine nakon alogenične transplantacije iznosilo je 33,3%. Većina objavljenih studija, pa tako i naša, nije pokazala prednost alogenične transplantacije pred standardnim protokolom liječenja, primarno zbog velike smrtnosti kao posljedica liječenja. S obzirom na brojne nove lijekove u terapiji multiplog mijeloma, od kojih neki pokazuju visoku učinkovitost, i prije navedene skromne rezultate alogenične transplantacije, uloga alogenične transplantacije u liječenju multiplog mijeloma kod većine pacijenata sve više i više gubi na važnosti.

Ključne riječi: alogenična transplantacija, ishod liječenja, multipli mijelom, prognoza, transplantacija krvotvornih matičnih stanica

SUMMARY

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of multiple myeloma

Multiple myeloma, despite the recent advances in treatment, remains an incurable disease with a poor prognosis for the majority of patients. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, especially given the development of novel reduced-intensity conditioning protocols, is an appealing alternative to the current standard of care because it, through the graft-versus-disease effect, offers a stronger anti-tumor effect and the possibility of cure. Our research included 13 patients suffering from multiple myeloma and plasma-cell leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. All of the patients had undergone an autologous stem cell transplantation before the allogeneic one. The overall survival of the patients two years after the allogeneic transplantation was 37.5%, while the progression-free survival two years after the allogeneic transplantation was 33.3%. The majority of the studies that have been published, including ours, have not shown a clear advantage of the allogeneic transplantation in comparison with the standard of care, primarily owing to the high treatment-related mortality. Taking into consideration a large number of new drugs in multiple myeloma treatment, some of whom are showing high treatment efficacy, as well as the aforementioned modest results of the allogeneic stem cell transplantation, the role of allogeneic transplantation in the treatment of multiple myeloma is becoming less and less relevant to most of the patients.

Keywords: allogeneic transplantation, hematopoietic stem cell transplantation, multiple myeloma, prognosis, treatment outcome

1. UVOD

1.1. Multipli mijelom

Multipli mijelom je zloćudna bolest koštane srži karakterizirana proliferacijom aberantnih plazma stanica. Ovisno o kliničkoj slici i prisutnosti simptoma te laboratorijskim nalazima, razlikuju se monoklonalna gamapatija nejasnog značenja (*monoclonal gammopathy of unknown significance*, MGUS), šaljajući multipli mijelom (*smoldering multiple myeloma*, SMM), simptomatski multipli mijelom te plazmastična leukemija.¹

1.1.1 Epidemiologija multiplog mijeloma

Multipli mijelom čini oko 1% svih tumorskih bolesti, a 10-15% svih hematoloških novotvorina.² U Republici Hrvatskoj otkriveno je novih 319 slučajeva u 2018. godini, od kojih su 157 bili muškarci, a 162 žene. Ukupna stopa incidencije multiplog mijeloma tada je iznosila 7,8 slučajeva na 100.000 stanovnika, dok dobno standardizirana stopa iznosi 4,79 slučajeva na 100.000 stanovnika (nova europska standardna populacija).³ Gruba stopa mortaliteta, procijenjena za 2020. Godinu za države Europske unije, iznosi 5.2 na 100.000 stanovnika, dok dobno standardizirana stopa iznosi 4.8 na 100.000 stanovnika (nova europska standardna populacija). Najveća incidencija multiplog mijeloma je u dobnoj skupini 75-79g.

1.1.2 Etiologija multiplog mijeloma

Rizični čimbenici za nastanak multiplog mijeloma su starija životna dob i prekomjerna tjelesna težina i debljina. Pojedine studije pokazuju kako bi umjerena konzumacija alkohola, a najviše

vina, mogla biti protektivni čimbenik za razvoj bolesti.⁴ Povećan rizik uočen je i kod oboljelih od ankilozirajućeg spondilitisa te perniciozne anemije, a neke studije ukazuju na povećan rizik kod oboljelih od sistemskog eritematoznog lupusa.⁵ Pojedini genetski faktori, kao što je metilacija promotora gena *P15INK4b* i *P15INK4a* te polimorfizmi gena za receptor za interleukin-6 i gena za proteine koji sudjeluju u unutarstaničnoj signalizaciji povezanoj s interleukinom-6 isto tako pokazuju povećan rizik. Izloženost pojedinim kemijskim spojevima u radnoj i osobnoj anamnezi, kao što su pesticidi, diklorodifeniltrikloroetan (DDT), fenoksikiseline ili klorofenoli nosi značajan rizik za razvoj bolesti. Isto je tako primijećena povećana učestalost multiplog mijeloma u osobama koje rade sa stokom, konjima i ovcama, kao i kod vatrogasaca, koji imaju 50% veći rizik za razvoj multiplog mijeloma tijekom života.⁶

1.1.3. Patofiziologija i klinička slika multiplog mijeloma

Pacijenti s multiplim mijelomom mogu se prezentirati kao asimptomatski, što je 20% pacijenata, te sa simptomima koji odgovaraju zahvaćanju koštane srži, bubrega ili koštano-mišićnog sustava (*CRAB – calcium, renal, anemia, bone*).¹ Najčešći znak kod bolesnika jest anemija nejasne geneze, koja se javlja u tri četvrtine bolesnika, bol u kostima, koja se javlja u više od polovice, te neobjašnjiv umor, na koji se žali nešto manje od trećine bolesnika.² Ostali simptomi koji se mogu javiti jesu radikularna bol, simptomi kompresije leđne moždine, a može se primijetiti i smanjenje visine, koje se objašnjava kolapsom kralježaka. Hiperkalcijemija se može opaziti u četvrtine do trećine bolesnika, a javlja se kako zbog zahvaćenosti kosti tumorom, tako i zbog stvaranja citokina koji pospješuju djelovanje osteoklasta, razgradnju kosti i oslobađanje kalcijevih iona iz kosti.¹ Hiperkalcijemija se manifestira simptomima poput letargije, mučnine, povraćanja i konstipacije. Bubrežna insuficijencija očituje se proteinurijom, pretežno lakih lanaca, te, ponekad, znacima prerrenalne bubrežne insuficijencije, uzrokovane osmotskom diurezom posljedično hiperkalcijemiji. Karakterističan mehanizam oštećenja bubrega je odljevna ili *cast* nefropatija, koja je karakterizirana odlaganjem filtriranih lakih lanaca imunoglobulina u lumenu tubula s posljedičnom opstrukcijom toka urina. Laki lanci mogu i direktno toksično djelovati na stanice proksimalnog tubula.⁷ Hiperviskoznost krvi dovodi do glavobolje, vrtoglavice, epistakse te poremećaja vida.¹ Infekcije su važan uzrok morbiditeta i mortaliteta kod oboljelih. Priroda same bolesti onemogućava bolesnicima adekvatan humoralni imunski odgovor, zbog čega su oni posebno podložni infekcijama inkapsuliranim te gram-negativnim crijevnim bakterijama. Neki od čestih uzročnika su

Streptococcus pneumoniae, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*. Gljive su isto tako mogući uzročnici, pogotovo kod neutropeničnih pacijenata, a najčešće su infekcije rodovima *Candida* spp. i *Mucor* spp. Virusi, poput herpes simplex virusa i citomegalovirusa, također su česti uzročnici infekcija kod ovih bolesnika.⁸ Poremećaji koagulacije česti su uzrok tegoba, a može se prezentirati i trombozama, i spontanim krvarenjima. Ovi poremećaji svoj uzrok mogu imati u stečenom defektu faktora VIII u koagulacijskoj kaskadi, prisutnosti *lupus-like* antikoagulansa, kao i u trombocitozi uzrokovanoj povećanim koncentracijama interleukina-6 u krvi.¹ Taloženje lakih lanaca može dovesti do amiloidoze lakih lanaca, koja se prezentira makroglosijom, povećanom osjetljivošću kože oko vjeđa te hematoma oko vjeđa, tzv. *raccoon eyes*. Iako je manifestna amiloidoza rijetka kod oboljelih od multiplog mijeloma, posebne tehnike bojanja patohistoloških preparata pokazuju taloženje lakih lanaca u parenhimu u gotovo trećine oboljelih.¹

1.1.4. Dijagnostika multiplog mijeloma

U dijagnostici multiplog mijeloma preporuča se napraviti pretrage diferencijalne krvne slike, elektrolita u serumu, kreatinin, laktat dehidrogenazu, C-reaktivni protein, β -2 mikroglobulin, koagulacijske čimbenike, ukupne proteine u serumu, albumin, serumsku elektroforezu s određivanjem M-proteina, kvantitativno određivanje imunoglobulina u serumu, određivanje slobodnih lakih lanaca u serumu te imunofiksacijsku elektroforezu. Važno je napraviti i određivanje slobodnih lakih lanaca te albumina u urinu prikupljenom u 24h, citološke i/ili histološke pretrage koštane srži, kao i radiološku analizu cijelog skeleta klasičnim rentgenogramima ili niskodoznu pretragu kompjutoriziranom tomografijom cijelog tijela, sa ili bez pozitronske emisijske tomografije.² Kompletnu krvnu sliku važno je raditi da bi se uočila moguća anemija, a diferencijalna krvna slika važna je radi isključivanja drugih bolesti koje se mogu prezentirati na sličan način. Elektroliti u serumu važni su radi detekcije moguće hiperkalcijemije, ali i mogućih znakova bubrežne insuficijencije. Kreatinin je važan pokazatelj bubrežne insuficijencije, a obično se vrijednost iznad 173mmol/L uzima kao dokaz oštećenja bubrega.¹ Serumski β -2 mikroglobulin važan je kao marker u dijagnostici, ali važan je i prognostički čimbenik.⁹ Elektroforeza serumskih proteina radi se s ciljem otkrivanja monoklalnog, tzv. M proteina. M-protein označava vršak na elektroforezi koji nastaje zbog sinteze imunoglobulina u tumorskim stanicama. U 70% slučajeva riječ je o klasi IgG, u 20% o IgA klasi, a u 5-10% slučajeva proizvode se samo laki lanci imunoglobulina, dok su mijelomi koji proizvode imunoglobuline klase IgE, IgD ili IgM izuzetno rijetki.¹ Pretrage koštane srži

obično pokazuju više od 5% udjela klonalnih plazma stanica, a važna je u razlikovanju pojedinih plazmastičnih novotvorina. Radiološke pretrage su važne u procjeni oštećenja kostiju. Karakteristične lezije su cističnog izgleda, a tipično se nalaze u aksijalnom skeletu. Niskodozni CT vrlo je osjetljiva pretraga, dok je PET važna zbog toga što pruža uvid i u metaboličku aktivnost lezija. Međutim, PET ima nisku osjetljivost kod slabije metabolički aktivnih lezija i kod difuznog zahvaćanja skeleta, stoga je niskodozni CT i dalje metoda izbora kod ovih bolesnika.^{1,10}

International Myeloma Working Group (IMWG) donijela je dijagnostičke kriterije za razlikovanje simptomatskog multiplog mijeloma od šuljajućeg multiplog mijeloma i monoklonalne gamapatije nejasnog značenja. Simptomatski multipli mijelom je onaj kod kojeg postoji oštećenje ciljnih organa, što je opisano CRAB kriterijima. CRAB je kratica za *calcium, renal, anemia* i *bone*, što znači da je o multiplom mijelomu riječ onda kad kod pacijenta postoji hiperkalcijemija, oštećenje bubrega, anemija ili koštane lezije. Ukoliko nema oštećenja ciljnih organa, a u koštanoj se srži nalazi 10% do 60% plazma stanica i koncentracija M proteina u serumu je veća ili jednaka 30g/L, riječ je o šuljajućem multiplom mijelomu. Ako nema oštećenja ciljnih organa, koncentracija M-proteina u serumu je mjerljiva, ali iznosi manje od 30g/L i u koštanoj se srži nalazi manje od 10% plazma stanica, riječ je o monoklonalnoj gamapatiji nejasnog značenja.² Plazmastična leukemija definirana je postotkom plazma stanica u perifernoj krvi većim od 20% te apsolutnim brojem plazma stanica u perifernoj krvi većim od $2 \times 10^9/L$.¹¹

1.1.5. Molekularna dijagnostika kod multiplog mijeloma

Kod svakog novodijagnosticiranog pacijenta oboljelog od multiplog mijeloma, preporuča se učiniti pretrage na citogenetičke abnormalnosti, od kojih se najčešće koriste metafazna citogenetika te fluorescentna *in situ* hibridizacija.¹² Citogenetičke abnormalnosti nalaze se u trećine oboljelih od multiplog mijeloma.² Abnormalnosti koje se najčešće nalaze jesu hiperdiploidija, delecija kromosoma 13 ili 13q te 5q+. Nakon njih slijede hipodiploidija, translokacija t(11;14), translokacija t(4;14), 1q+ i 1p-.¹ Hiperdiploidija se najčešće očituje u trisomijama kromosoma 3, 5, 9, 11, 15, 19 i 21.¹³

Za neke je abnormalnosti utvrđen njihov utjecaj na prognozu kod ovih bolesnika, u vidu mijenjanja ukupnog preživljenja (*overall survival*, OS) i preživljenja bez napredovanja bolesti

(*progression free survival*, PFS). Sve trisomije, osim trisomije 21,¹⁴ pokazale su se kao povoljan prognostički čimbenik. Abnormalnosti koje su se pokazale kao negativni prognostički čimbenici jesu trisomija 21, t(4;14), t(14;16), t(14;20), 1q+, 1p-, 12p-, 17p-, t(8;14) i t(8;11).¹⁵ Mutacije gena, otkrivene profiliranjem ekspresije gena u oboljelih, također imaju utjecaj na prognozu bolesti. Mutacije povezane s pozitivnim utjecajem na prognozu jesu markeri diferencijacije plazma stanica – geni *IRF4* i *PRDM1*, a oni povezani s negativnim utjecaju jesu geni koji sudjeluju u popravku DNA – *TP53*, *ATM* i *ATR*.¹⁴ Neke od ovih mutacija gena predstavljaju moguće mete za ciljanu terapiju u budućnosti. To su *KRAS* i *NRAS* mutacije, na koje je moguće djelovati MEK inhibitorima, *TP53* mutacija, na koju je moguće djelovati PRIMA-1 analogima, *BRAF* mutacija, na koju je moguće djelovati inhibitorima BRAF kinaze, *FGFR3* mutacija, na koju je moguće djelovati masitinibom te *CCND1* mutacija, na koju je moguće djelovati CDK inhibitorima.¹⁵

Novodijagnosticirani bolesnici se, radi utvrđivanja prognoze bolesti i optimalne terapije, razvrstavaju u skupine i radi se stupnjevanje, odnosno *staging*, same bolesti. Sustav koji se koristi je ISS, *international staging system*, koji razlikuje tri stupnja bolesti. Stupanj I čine bolesnici s vrijednosti albumina u serumu većom od 35g/L te vrijednosti β2-mikroglobulina manjom od 3,5mg/L. Stupanj III čine bolesnici s vrijednosti β2-mikroglobulina većom od 5,5mg/L. Bolesnici čije su vrijednosti albumina i β2-mikroglobulina između onih u stupnjevima I i III, svrstavaju se u stupanj II. Medijan preživljenja bez progresije bolesti kod bolesnika u stupnju I iznosi 62 mjeseca, u stupnju II 44, dok u stupnju III iznosi 29 mjeseci.² Nakon što je utvrđena važnost molekularne dijagnostike u određivanju prognoze bolesti, napravljena je revizija ISS-a te se revidirani, *revised-ISS*, koristi usporedno s opisanim ISS-om. Revidirani ISS također svrstava bolesnike u tri stupnja. U stupnju I svrstani su bolesnici s vrijednosti serumskog albumina većom od ili jednakom 35g/L, vrijednosti β2-mikroglobulina manjom od 3,5mg/L, bez kromosomskih abnormalnosti visokog rizika (17p delecija i/ili t(4;14) i/ili t(14;16)) i s urednom vrijednosti laktat-dehidrogenaze (LDH). U stupnju III svrstani su bolesnici s vrijednosti β2-mikroglobulina većom od 5,5mg/L, kromosomskom abnormalnosti visokog rizika i/ili povišenom vrijednosti LDH u serumu. Sve ostale kombinacije vrijednosti opisanih parametara odgovaraju stupnju II prema revidiranom ISS-u. Petogodišnje ukupno preživljenje bolesnika u stupnju I bolesti iznosi 82%, u stupnju II 62%, dok u stupnju III iznosi 40%.¹⁶

1.1.6. Terapija multiplog mijeloma

Trenutna okosnica terapije multiplog mijeloma jest kemoterapija s autolognom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica. Tradicionalna je podjela terapije na tri koraka: indukcija, konsolidacija i održavanje (*maintenance*). Prije početka liječenja, važno je procijeniti je li pacijent prikladan za terapiju autolognim krvotvornim matičnim stanicama. Prije je dobna granica za autolognu transplantaciju bila 65g., ali se danas ona pomiče prema 70g., no važno je procijeniti svakog pacijenta zasebno, uzimajući u obzir komorbiditete, opće stanje te motiviranost pacijenta za transplantaciju.¹⁷

Indukcijska terapija ponešto se razlikuje kod pacijenata koji su kandidati za transplantaciju autolognih krvotvornih matičnih stanica u odnosu na one koji to nisu. Kod pacijenata kandidata za transplantaciju, standard je trojna terapija koja se sastoji od imunomodulatora, inhibitora proteasoma i kortikosteroida. Najčešće korišten protokol u većini zemalja Europske Unije je RVd, koji u sebi sadrži lenalidomid, bortezomib i deksametazon.¹⁸ U Hrvatskoj je trenutno najčešće korišten VTd protokol, koji se sastoji od talidomida, bortezomiba i deksametazona.¹⁹ Za bolesnike sa oštećenjem bubrega, preporuka je zamijeniti lenalidomid ciklofosfamidom te razmotriti korištenje lenalidomida kad se bubrežna funkcija popravi. Ako se koristi VTd protokol, dozu talidomida nije potrebno prilagođavati niti je potrebno ukidati talidomid.^{20 21} Kod pacijenata koji nisu kandidati za transplantaciju, koristi se atenuirani RVd protokol ili VMP protokol, koji se sastoji od bortezomiba, melfalana i deksametazona, s dozama lijekova koje se smanjuju pojedinačno i to ovisno o stanju pojedinog pacijenta.¹⁸

Cilj induksijske terapije jest postizanje potpune remisije bolesti (*complete remission*, CR). Odgovor na terapiju klasificira se prema International Myeloma Working Group, u ovisnosti o nalazima aspirata koštane srži, razini M-proteina u urinu i serumu te broju cirkulirajućih plazma stanica u perifernoj krvi, u nekoliko kategorija. Te se kategorije nazivaju striktna ili stroga kompletna remisija (engl. *stringent complete response*), kompletna remisija (engl. *complete response*), vrlo dobar parcijalni odgovor (engl. *very good partial response*), parcijalni odgovor (engl. *partial response*), minimalni odgovor (engl. *minimal response*), stabilna bolest (engl. *stable disease*) i progresija bolesti (engl. *progressive disease*).²² Kod RVd protokola, postotak pacijenata s *complete response* i *stringent complete response* iznosi 15,7%, dok je medijan ukupnog preživljenja 75 mjeseci.²³

Konsolidacijska se terapija, kod kandidata za transplantaciju, sastoji od autologne

transplantacije krvotvornih matičnih stanica te, u nekih bolesnika, nastavkom liječenja s 2-4 ciklusa indukcijske terapije nakon transplantacije. Kod pacijenata koji nisu kandidati za transplantaciju, nastavlja se s atenuiranim RVD ili VMP protokolom, ovisno o tome čime su započeli liječenje te terapijom održavanja.¹⁸

Standardna terapija održavanja za sve pacijente u Hrvatskoj je bortezomib s deksametazonom ili bez njega koji se daje svaka dva tjedna kroz dvije godine, ukoliko pacijent to tolerira.²⁴ Kod pacijenata s citogenetskim abnormalnostima visokog rizika, preporuča se dvostruka terapija održavanja u kojoj se lenalidomidu dodaje bortezomib.¹⁸ Neke studije zagovaraju terapiju održavanja kombinacijom daratumumaba i lenalidomida zbog poboljšanog učinka na ukupno preživljenje i preživljenje bez progresije bolesti.²⁵

Kod prvog relapsa bolesti, daljnja terapija ovisi o terapiji održavanja prije samog relapsa. Ako se terapija održavanja nije provodila, terapija izbora su KRd protokol, koji se sastoji od karfilzomiba, lenalidomida i deksametazona ili DRd protokol, uz razmatranje mogućnosti ponovne transplantacije. Kod prvog relapsa bolesnika s lošim općim stanjem ili kod indolentnog relapsa, terapija izbora su IRd protokol, koji se sastoji od iksazomiba, lenalidomida i deksametazona ili, u nekim drugim europskim zemljama, ERd protokol, u kojem je iksazomib zamijenjen elotuzumabom. Ako je riječ o drugom ili trećem relapsu bolesti, za pacijente zadovoljavajućeg općeg stanja najčešće preporučena terapija je DVd protokol, koji se sastoji od daratumumaba, bortezomiba i deksametazona ili DPd protokol, koji se sastoji od daratumumaba, pomalidomida i deksametazona. Za bolesnike lošeg općeg stanja, a kojima je ovo drugi ili treći relaps bolesti, najčešće preporučeni protokoli su Pd, koji se sastoji od pomalidomida i deksametazona, DVd, DRd te EVd protokol, uz suportivnu terapiju.¹⁸

1.2. Liječenje multiplog mijeloma kroz povijest

Prvi opis pacijenta s multiplim mijelomom potječe iz 1844. godine. Londonski kirurg Samuel Solly objavio je seriju slučajeva bolesti koju je on nazivao „mollities ossium“. Opisao je pacijente koji su navodili jake bolove u leđima, neobjašnjiv umor i česte prijelome kostiju. Samuel Solly je prilikom obdukcije jedne od pacijentica opisanih u svojoj seriji slučajeva naveo kako je normalna histologija sternuma zamijenjena „neobičnom crvenom tvari“, a mikroskopskim pregledom koštane srži uočio je stanice bistre citoplazme, naglašenog ruba i jasnih, svijetlih jezgara.

U vjerojatno najpoznatijem ranom opisu slučaja pacijenta s multiplim mijelomom, onog Thomasa Alexandra McBeana, utvrđene su promjene koje se mogu pronaći u urinu bolesnika. Njegov liječnik William Macintyre kontaktirao je Henryja Bencea Jonesa, koji je potvrdio kako urin bolesnika McBeana sadrži dotad nepoznati protein, kojeg izlučuje više od 60g dnevno. Liječenje ovih pacijenata je bilo, za današnje pojmove, neadekvatno i u skladu sa skromnom razinom razumijevanja patofiziologije ove bolesti.²⁶ Izvještaji iz prve polovice 20. stoljeća navode medijan preživljenja od 15 mjeseci.²⁷

Prva revolucija u terapiji multiplog mijeloma dogodila se 1958. godine. Nikolaj Nikolajevič Blokhin je utvrdio poboljšanje kliničke slike kod triju bolesnika koji su primili melfalan.²⁶ Melfalan je alkilirajući citostatik koji se i danas koristi u terapiji nekih tumora.²⁸ Nedugo nakon dokazane djelotvornosti melfalana, opisana je i djelotvornost prednizolona te je utvrđeno 6 mjeseci dulje ukupno preživljenje kod bolesnika koji su primali kombinaciju melfalana i prednizolona u odnosu na pacijente koji su primali isključivo melfalan. Kasnije su ovoj kombinaciji dodavani i drugi citostatici poput karmustina i ciklofosfamida, ali bez velikog učinka na preživljenje. Kombinacija melfalana i prednizolona, takozvani MP protokol, ostao je okosnica liječenja multiplog mijeloma sve do osamdesetih godina prošlog stoljeća.²⁶

Druga revolucija u liječenju zbila se 1983. godine. Te je godine napravljena prva opisana autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica u gradu Suttonu u Ujedinjenom Kraljevstvu. Riječ je bila o pacijentu liječenom melfalanom koji je doživio relaps bolesti nakon 16 mjeseci. Prije infuzije krvotvornih matičnih stanica prikupljenih tijekom remisije bolesti, primio je melfalan u istoj dozi kao i na početku liječenja. Jedan od najzaslužnijih za napredak liječenja bio je dr. Barlogie iz Houstona u Sjedinjenim Američkim Državama, koji je razvio koncept „potpunog liječenja“ (*total therapy*), u kojemu je kombinirao melfalan, radioterapiju cijelog tijela i autolognu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica.²⁶

Treća revolucija počela je u devedesetim godinama prošlog stoljeća, a odvija se još i danas. U tom su razdoblju otkriveni novi lijekovi koji su zamijenili MP protokol kao standard indukcijske terapije. Prvi od njih bio je talidomid, koji je, nakon katastrofe zbog svojih teratogenih učinaka opisanih šesdesetih godina prošlog stoljeća, 1999. godine odobren za liječenje multiplog mijeloma zbog svog antiangiogenog djelovanja. Nakon talidomida 2003. godine stigao je bortezomib, inhibitor proteasoma. 2007. godine odobren je lenalidomid, imunomodulator koji ima brojne učinke, a jedan od njih je mijenjanje aktivnosti ubikvitin E3-ligaze cereblona na način da uzrokuje degradaciju transkripcijskih faktora IKZF1 i IKZF3.^{26,29}

Ova se revolucija događa još uvijek, s razvojem brojnih novih lijekova poput karfilzomiba, daratumumaba, pomalidomida i mnogih drugih. Usporedno se razvijaju i brojni novi pristupi u liječenju, poput CAR-T stanične terapije i alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica, od kojih bi jedan, kroz vrijeme, mogao postati predvodnik četvrte revolucije u terapiji multiplog mijeloma.

1.3. Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica

Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica za cilj ima zamjenu primateljevih stanica mijeloidne i limfoidne loze krvotvornim matičnim stanicama donora. Smisao alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica nalazi se u učinku presadka protiv tumora (*graft versus tumor*, GvT. Naime, infundirane stanice donora će tumorske stanice prepoznati kao strane i pokrenuti imunosnu reakciju protiv njih i na taj način doprinijeti antitumorskoj terapiji. Glavno pitanje koje se postavlja jest kako osigurati da primatelj donorove stanice, koje zbog GvT učinka moraju biti različite od primateljevih, prihvati, odnosno, kako osigurati da se krvotvorne matične stanice donora uspješno „udome“ (*homing*) u hematopoetski mikrokoliš primatelja.

Zbog svega navedenog, odabir donora izuzetno je važan kod alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Da bi prihvaćanje stanica bilo što uspješnije, odnosno, da bi se na najmanju moguću mjeru svela mogućnost odbacivanja prestka, važno je da su donorove stanice što sličnije primateljevima. Ta „sličnost“ očituje se stupnjem tkivne podudarnosti, čije su najvažnije odrednice lokusi na genima kompleksa tkivne podudarnosti (*major histocompatibility complex*, MHC), u koje se ubrajaju ljudski leukocitni antigeni (*human leukocyte antigen*, HLA) klase I (*HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*) i klase II (*HLA-DR*, *HLA-DQ*, *HLA-DP*). Novije studije pokazuju kako postoje brojni drugi lokusi važni za aloreaktivnost, kao što su lokusi minor H antigena ili lokusi povezani s H-Y antigenima, važni kod spolno nepodudarne transplantacije.^{1,30}

Idealni donor je potpuno podudarni brat ili sestra. Budući da svaka osoba jedan set HLA antigena naslijedi od majke, a drugi od oca, vjerojatnost da je brat ili sestra bolesnika podudarna s bolesnikom iznosi 25%. Za bolesnike koji nemaju podudarnog brata ili sestru, mogući donori su podudarni nesrodni donori, haploidentični srodni donor ili transplantacija krvotvornih matičnih stanica prikupljenih iz pupčane vrpce.¹

U Hrvatskoj se nesrodni podudarni darivatelji pronalaze iz Hrvatskog ili međunarodnog

registra dobrovoljnih darivatelja krvotvornih matičnih stanica. Dobrovoljni darivatelji zdrave su osobe dobi između 18 i 40 godina koji su, prilikom upisa u Registar, dali uzorak periferne krvi, iz kojeg će se odrediti HLA tipizacija. Ukoliko je neki od uzoraka podudaran s potencijalnim primateljem, stupa se u kontakt s dobrovoljnim darivateljem, i, ako on pristane, nakon obavljenih pretraga da bi se dokazao zdravstveni status darivatelja, pristupa se prikupljanju krvotvornih matičnih stanica. Vjerojatnost pronalaska podudarnog nesrodnog davatelja ovisi o rasnoj pripadnosti primatelja, tako da se u zemljama Europske Unije podudarni davatelj nađe u oko 70% bolesnika bijele rase, dok je kod drugih rasa ovaj postotak značajno niži.¹ U Hrvatskom registru dobrovoljnih darivatelja krvotvornih matičnih stanica upisano je 65.218 potencijalnih darivatelja od kojih je 63.524 tipizirano. Iz Hrvatskog registra učinjeno je 126 transplantacija krvotvornih matičnih stanica.³¹

Krvotvorne matične stanice donora mogu se prikupljati na dva načina, direktno iz koštane srži te iz periferne krvi uz prethodnu mobilizaciju matičnih stanica faktorima rasta. Prikupljanje iz koštane srži češći je od ova dva oblika kod djece. Ono se odvija u općoj anesteziji, a matične se stanice prikupljaju iz posteriornog dijela *cristae iliaceae* u količini 10-20mL/kg donora.¹ Kod prikupljanja matičnih stanica iz periferne krvi, potrebno ih je prethodno „mobilizirati“, što znači povećati njihovu koncentraciju u perifernoj krvi. Za mobilizaciju se koriste granulocitni čimbenik stimulacije kolonija (*granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF, filgrastim), granulocitno-makrofagni čimbenik stimulacije kolonija (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF, sargasmostim) ili njihova kombinacija četiri do pet dana prije samog prikupljanja.³² U većini transplantacijskih centara danas se koristi samo G-CSF.³³ Matične stanice prikupljaju se iz periferne krvi pomoću aparata za aferezu u trajanju 6 do 12h. Matične hematopoetske stanice u perifernoj krvi prepoznaju se po tome što sadrže marker CD34. Minimalna doza prikupljenih CD34+ stanica koje je potrebna za transplantaciju iznosi 2×10^6 po kilogramu tjelesne mase primatelja. Manje doze od te dovode do zakašnjelog oporavka broja trombocita i neutrofila, a kod nekih pacijenata uopće neće doći do oporavka krvne slike.³² Prikupljanje matičnih stanica iz periferne krvi češće je od prikupljanja direktno iz koštane srži kod odraslih pacijenata.

Brojni transplantacijski centri preferiraju prikupljanje krvotvornih matičnih stanica iz periferne krvi u odnosu na direktno prikupljanje iz koštane srži. Postupak je ugodniji za donora te ne postoji potreba za operacijskom dvoranom i općom anestezijom. Ponekad je teško prikupiti dovoljan volumen koštane srži donora, koji bi za osobu od 70kg iznosio 700-1400mL koštane srži. Uz mobilizaciju matičnih stanica, broj stanica prikupljenih iz

periferne krvi često je veći od onog prikupljenog iz koštane srži.³² Prikupljanje matičnih stanica iz periferne krvi ima svoje posebne prednosti kod autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica, gdje je rizik da se u transplantatu nađu tumorske stanice višestruko veći kod transplantata prikupljenog iz koštane srži. Isto tako, kod autologne transplantacije, hematološki oporavak je brži i potpuniji kod stanica prikupljenih iz periferne krvi.³² Većina studija pokazala je podjednako preživljenje kod obaju načina prikupljanja matičnih stanica. Transplantacija stanica prikupljenih iz periferne krvi povezana je sa smanjenim rizikom odbacivanja transplantata, ali i nešto povećanim rizikom razvoja kroničnog oblika reakcija primatelja protiv presatka (*chronic graft-versus-host disease*, cGvHD).³⁴ Akutne nuspojave mobilizacije matičnih stanica filgrastimom jesu bolovi u kostima, koje razvije oko 80% zdravih darivatelja, i glavobolja, koju razvije 50% zdravih darivatelja. Za dugoročne posljedice mobilizacije u smislu razvoja hematoloških tumora trenutno nema dokaza.³² U Europi je, u 2018. godini, kod više od 90% transplantacija bilo riječ o matičnim stanicama iz periferne krvi.³⁵

Za bolesnike za koje se ne može pronaći podudarni nesrodni darivatelj, a nemaju podudarnog srodnog darivatelja, alternativa je transplantacija od haploidentičnog darivatelja. Haploidentični darivatelj je onaj koji je podudaran primatelju u samo jednom haplotipu. HLA haplotip je set HLA gena na 6. kromosomu koji se nasljeđuju zajedno. Svaka osoba nasljeđuje jedan HLA haplotip od oca i jedan od majke. Iz toga slijedi da su bolesnikovi majka i otac njemu haploidentični. Svaki bolesnikov brat i svaka bolesnikova sestra su njemu u 50% slučajeva haploidentični, bolesnikove tetke, stričevi, ujaci, nećaci i nećakinje su haploidentični u također 50% slučajeva, dok su bolesnikovi bratići i sestrične njemu haploidentični u 25% slučajeva. Zbog nepodudarnosti u jednom haplotipu, ovaj tip transplantacije praćen je jedinstvenim komplikacijama. Ukoliko je darivatelj homozigot za HLA alele, a primatelj heterozigot, doći će do reakcije primatelja prema transplantatu (*host-versus-graft*, HvD), što povećava mogućnost odbacivanja transplantata. Ako je pak darivatelj heterozigot, a primatelj homozigot, doći će do reakcije presatka protiv primaoca, što povećava vjerojatnost razvoja GvHD-a. Do obiju reakcija doći će ako su i darivatelj, i primatelj heterozigoti za HLA alele.¹ Prednosti haploidentične transplantacije su što darivatelj postoji za gotovo svakog bolesnika, brza dostupnost darivatelja i dostupnost darivatelja za ponovljene donacije, bilo krvotvornih matičnih stanica, bilo samo limfocita. Neke studije također pokazuju bolje ukupno preživljenje kod oboljelih od akutnih leukemija visokog rizika u usporedbi s transplantacijom od podudarnog srodnog darivatelja, što se objašnjava jačim učinkom presatka protiv leukemija (*graft-versus-leukemia*, GvL).³⁶

Međutim, zbog komplikacija koje proizlaze iz nepotpune podudarnosti u HLA antigenima, kod haploidentične je transplantacije viša smrtnost povezana s transplantacijom (*transplant related mortality*, TRM), odbacivanje presatka te incidencija GvHD-a.¹ Haploidentična transplantacija sve više i više dobiva na popularnosti. Rezultati haploidentične transplantacije toliko su se poboljšali da su gotovo dostigli one od potpuno podudarnog darivatelja. Za to su zaslužni posebni pristupi u haploidentičnoj transplantaciji, poput transplantacije velikih doza („megadose“) matičnih stanica, selektivne deplecije pojedinih podvrsta T limfocita i rano posttransplantacijsko davanje ciklofosfamida.¹

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica prikupljenih iz pupčane vrpce alternativni je pristup kod nemogućnosti pronalaska podudarnog darivatelja. Banke krvi iz pupkovine postoje u gotovo cijelom svijetu. U Hrvatskoj postoje tri banke krvi iz pupkovine, a to su Javna banka krvi iz pupkovine, Banka krvi iz pupkovine za osobne potrebe i Banka srodne krvi iz pupkovine za obitelji s medicinskom indikacijom. Trenutno je u Hrvatskoj darovano 16.139 krvi iz pupkovine, a 3.656 je upisano u svjetski registar.³¹ Prednosti transplantacije krvotvornih matičnih stanica iz pupkovine jesu brza dostupnost, minimalni rizik prijenosa infekcije, nije nužna potpuna HLA podudarnost zbog naivnog novorođenačkog imunskog sustava i smanjen je rizik razvoja GvHD-a.¹ Vjerojatnost relapsa kod transplantacije matičnih stanica iz krvi iz pupkovina slična je onoj kod nesrodnog podudarnog darivatelja.³⁷ Pojedine studije pokazale su povećan TRM kod transplantacije matičnih stanica iz pupkovine.³⁸ Veliki nedostatak ove metode transplantacije jest mali broj matičnih stanica u uzorku, što se pokušava prevladati istodobnom transplantacijom dvaju uzoraka. Posljedica malog broja stanica jest dugo vrijeme od transplantacije do oporavka krvne slike, što stavlja primatelja pod velik rizik od razvoja oportunističkih infekcija.³⁷ U Hrvatskoj transplantacija krvotvornih matičnih stanica prikupljenih iz pupčane vrpce nije dio kliničke prakse.

Tijekom 2018. godine, u Europi je učinjena 42.901 transplantacija krvotvornih matičnih stanica. Od toga je 27.838 bilo autoloških, dok su 19.630 bile alogenične. Najčešća indikacija za alogeničnu transplantaciju bila je akutna mijeloična leukemija, koja je bila indikacija kod 38% transplantacija. Slijede ju akutna limfoblastična leukemija, mijelodisplastični sindrom i non-Hodgkinov limfom. Najčešća indikacija za autolognu transplantaciju bile su bolesti plazma stanica sa 54%, a slijede ih non-Hodgkinov limfom i Hodgkinov limfom. Broj transplantacija u odnosu na prošlu godinu porastao je 4,5%, a broj haploidentičnih transplantacija porastao je za čak 16%.³⁵

1.3.1. Kondicioniranje

Kondicioniranje je postupak koji prethodi samoj transplantaciji, a ima tri glavna cilja: ukloniti sve tumorski promijenjene stanice, osigurati imunosupresiju radi sprečavanja odbacivanja presatka i GvHD-a te osigurati adekvatan mikrookoliš u primateljevoj koštanoj srži za darivateljeve matične stanice.³⁹

Mijeloablativno kondicioniranje (*myeloablative conditioning*, MAC) povezano je s manjom stopom relapsa bolesti, ali i velikom toksičnošću povezanom s transplantacijom (*transplant related toxicity*, TRT). Zbog toga je mijeloablativno kondicioniranje uglavnom rezervirano za pacijente do 55g. dobrog općeg stanja. MAC se može provoditi kao kombinacija zračenja cijelog tijela i ciklofosfamida ili kao kombinacija busulfana i ciklofosfamida. Antileukemijski učinak je podjednak kod obje kombinacije, dok pojedine studije javljaju veće preživljenje kod liječenja ALL-a ako je kondicioniranje provedeno kombinacijom zračenja cijelog tijela i ciklofosfamida.^{39,40}

Bolesnici koji zbog općeg stanja ili starosti nisu kandidati za mijeloablativno kondicioniranje, kandidati su za nemijeloablativno kondicioniranje, kondicioniranje smanjenog intenziteta (*reduced intensity conditioning*, RIC) ili kondicioniranje smanjene toksičnosti (*reduced toxicity conditioning*, RTC). Neki od protokola ovakvog kondicioniranja su FLU/BU protokol u kojem se bolesniku daju fludarabin i busulfan, FLUTBI protokol, koji se sastoji od ozračenja cijelog tijela u dozi od 2Gy (u usporedbi s 12Gy kod MAC-a) i fludarabina, FLUMel protokol, koji se sastoji od davanja fludarabina i melfalana te mnogi drugi protokoli.³⁹ Iako mijeloablativno i nemijeloablativno kondicioniranje u većine pacijenata imaju slične ishode što se tiče OS-a i PFS-a, nemijeloablativno kondicioniranje u uznapređovaloj fazi bolesti postiže lošije rezultate zbog čestog relapsa bolesti.³⁹

Kod kondicioniranja smanjenog intenziteta važno je primijeniti ATG, koji sprječava GvHD, ali nema utjecaj na utjecaj prestatka protiv leukemije (*graft versus leukemia*, GvL).⁴¹ Naprotiv, kod transplantacije matičnih stanicama iz pupkovine, primjena ATG-a u kondicioniranju ima negativan učinak na OS i PFS.³⁹

U 2018. godini u Europi je 62% transplantacija prethodilo mijeloablativno kondicioniranje. Učestalost obaju tipova kondicioniranja prati uzlazni trend broja transplantacija krvotvornih matičnih stanica, a omjer dvaju tipova kondicioniranja u zadnjih dvadeset godina nije se puno mijenjao.³⁵

1.3.2. Bolest presatka protiv primaoca (GvHD)

Bolest presatka protiv primaoca je komplikacija alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica u kojoj stanice transplantata potiču imunosnu reakciju protiv stanica primatelja. Tradicionalna podjela GvHD-a je na akutni, koji se javlja unutar 100 dana od transplantacije, i na kronični, koji se javlja nakon više od 100 dana od transplantacije. Akutni GvHD umjerenog do teškog oblika javlja se u oko 40% transplantiranih, a kronični u oko 50%.³⁹

Patofiziologija akutnog GvHD-a obilježena je normalnom imunosnom reakcijom darivateljevih limfocita u okolišu koji je posredstvom primarne bolesti promijenjen na način da dodatno potiče aktivaciju i proliferaciju imunosnih stanica.¹ Proces razvoja akutnog GvHD-a može se podijeliti na tri faze. Prva je faza aktivacija primateljevih tkiva na način da pojačano luče proupalne citokine interleukin-1 (IL-1) i čimbenik nekroze tumora α (*tumor necrosis factor α* , TNF- α). Ta je aktivacija uzrokovana oštećenjem tkiva protokolima kondicioniranja. U drugoj fazi dolazi do aktivacije darivateljevih T-limfocita u interakciji s primateljevim antigen-predočavajućim stanicama. Treća je faza obilježena aktivacijom mononuklearnih fagocita lipopolisaharidom koji prolazi kroz sluznicu crijeva oštećenu u prvoj fazi.⁴² Patofiziologija kroničnog GvHD-a nije toliko dobro razjašnjena. Jedna od hipoteza je da dolazi do greške u negativnoj selekciji limfocita, što dovodi do otpuštanja autoreaktivnih klonova limfocita. Razlog za to je oštećenje timusa prilikom same transplantacije i prethodnog kondicioniranja.⁴³

Prvi znak akutnog GvHD-a obično je makulopapulozni osip praćen svrbežom. Nakon osipa se javljaju anoreksija, dijareja, abdominalni bolovi, mučnina, hiperbilirubinemija i povišene vrijednosti jetrenih proba. Kronični GvHD može imati brojne manifestacije. Neke od njih su eritem kože, zadebljanje kože koje podsjeća na promjene kod sistemske skleroze, alopecija, kseroftalmija, kserostomija, gastrointestinalne tegobe, hiperbilirubinemija, fasciitis i grčevi u mišićima. Važna i potencijalno smrtonosna manifestacija je bronchiolitis obliterans, koji se očituje kašljem i dispnejom i nalazom opstruktivne plućne bolesti na spirometriji.¹

Na GvHD potrebno je posumnjati kod svakog bolesnika koji je podvrgnut transplantaciji krvotvornih matičnih stanica, a ima simptome koji odgovaraju GvHD-u. Dijagnoza se potvrđuje biopsijom zahvaćenog organa, koja pokazuje selektivno oštećenje epitela zahvaćenih organa. U ranom stadiju GvHD-a vidljiv je izrazito malen broj mononuklearnih stanica u upalnom infiltratu.¹

Akutni GvHD, s obzirom na težinu kliničke slike, ima četiri stupnja, od kojih je stupanj I povezan s najblažom kliničkom slikom i najboljom prognozom, dok stupanj IV ima najtežu kliničku sliku i najlošiju prognozu. Kronični GvHD ima tri stupnja – blagi, umjereni i teški, a stupnjevanje se provodi s obzirom na broj zahvaćenih organa i na težinu zahvaćanja istih.³⁹

Budući da je GvHD najteža i najsmrtonosnija komplikacija alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica, važno je dosljedno provoditi profilaksu ove bolesti kod svakog bolesnika. Nakon MAC protokola kondicioniranja, profilaksa se provodi kombinacijom ciklosporina i metotreksata. Za profilaksu nakon RIC kondicioniranja najčešće se koriste inhibitor kalcineurina u kombinaciji s mikofenolat-mofetilom. Kod transplantacija od haploidentičnog darivatelja vrijedi poseban protokol koji se sastoji od posttransplantacijskog davanja ciklofosfamida nakon kojeg slijedi kombinacija takrolimusa i mikofenolat-mofetila.³⁹

Akutni GvHD liječi stupnja I liječi se lokalnom primjenom kortikosteroida. Viši stupnjevi liječe se sistemskom primjenom metil-prednizolona u visokim dozama. Ovakav oblik liječenja uspješnost postiže u nešto manje od polovice slučajeva. Za pacijente kod kojih uspješnost nije postignuta, daljnje mogućnosti liječenja su ekstrakorporalna fotoforeza dva puta tjedno, ruksolitinib, te, ako ovi pristupi liječenju ne polučuju uspješnost, mogućnost je primjena alemtuzumaba, protutijelo na CD52, marker izražen na svim T limfocitima te inolimomab, protutijelo za alfa podjedinicu IL-2 receptora, infliksimab i etanercept. Kronični GvHD blagog stupnja liječi se lokalnom primjenom kortikosteroida, umjerenog stupnja sistemskom primjenom kortikosteroidima u dozama nižima od onih za liječenje akutnog GvHD-a, a kod teškog stupnja preporuča se, uz sistemsku primjenu kortikosteroida, razmotriti dodatak inhibitora kalcineurina. Ovakva će terapija polučiti uspješnost u 20% odraslih bolesnika. Za ostale bolesnike, postoji mogućnost liječenja ibrutinibom, fotoferezom, m-TOR inhibitorima te mikofenolat-mofetilom.³⁹

1.3.3. Usporedba autologne i alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica

Autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica oblik je transplantacije u kojemu se bolesniku infundiraju njegove vlastite matične stanice koje su prikupljene ranije u tijeku liječenja. Budući da kod autologne transplantacije nema tkivne nepodudarnosti, ne postoji niti opasnost od GvHD-a, ali, isto tako, ne postoji ni GvT učinak.

Smisao autologne transplantacije je da se, nakon prikupljanja krvotvornih matičnih stanica, bolesnika može podvrgnuti radioterapiji ili kemoterapiji takvog intenziteta koja bi bez naknadne autologne transplantacije za bolesnika bila smrtonosna ili bi oporavak bio neprihvatljivo dug.¹ Zbog toga se autologna transplantacija najviše koristi kod limfoproliferativnih bolesti, poput Hodgkinovog limfoma i non-Hodgkinovog limfoma, koje dobro reagiraju na kemoterapiju i radioterapiju, dok je za mijeloproliferativne bolesti potreban GvT učinak koji se može postići samo alogeničnom transplantacijom.

Slično kao i kod alogenične transplantacije, kod velike se većine bolesnika krvotvorne matične stanice prikupljaju iz periferne krvi uz prethodnu mobilizaciju G-CSF-om.¹

Kondicioniranje je ponešto drugačije kod autologne transplantacije budući da nema opasnosti od GvHD-a. Pacijenti ispod 65g. bez značajnih komorbiditeta podvrgavaju se kondicioniranjem melfalanom u visokim dozama (200mg/m²), a stariji pacijenti i oni s značajnim komorbiditetima podvrgavaju se nižim dozama melfalana (140mg/m²).¹

Glavna komplikacija autologne transplantacije je relaps osnovne bolesti. Također, bolesnici nakon autologne transplantacije imaju povećan rizik od razvoja mijelodisplastičnog sindroma povezanog s terapijom i akutne mijeloične leukemije povezane s terapijom zbog same transplantacije, ali i zbog prethodnog kondicioniranja. Povećan rizik za post-transplantacijski limfoproliferativni poremećaj (*post transplant lymphoproliferative disorder*, PTLD) i solidne tumore, opažen nakon alogenične transplantacije, kod autologne transplantacije nije opisan.¹

1.3.4. Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica u multiplom mijelomu

Standardna terapija multiplog mijeloma uključuje autolognu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, a ne alogeničnu. Multipli mijelom je, uz sve napretke u terapiji, i dalje neizlječiva bolest, a većina bolesnika umire od relapsa bolesti unutar pet godina od postavljanja dijagnoze.

Alogenična transplantacija, putem učinka presatka protiv mijeloma (*graft-versus-myeloma*, GvM), u teoriji pruža mogućnost izlječenja oboljelih od multiplog mijeloma. Međutim, na ovom putu brojne su prepreke. Činjenica jest da su oboljeli od multiplog mijeloma uglavnom osobe starije životne dobi (medijan dobi prilikom dijagnoze je 65g.⁴⁴) i s brojnim komorbiditetima, a kao takvi nisu idealni kandidati za intenzivne protokole kondicioniranja i teško podnose GvHD, koji je vrlo teško izbjeći.

Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica u multiplom mijelomu može se primjenjivati umjesto autologne transplantacije (*upfront allogeneic stem cell transplant*), zajedno s autolognom (*tandem auto-allo stem cell transplant*) ili kao terapija relapsa nakon autologne transplantacije (*salvage allo-SCT*).³⁹ Većina studija koje su uspoređivale autolognu i alogeničnu transplantaciju kao inicijalni način liječenja, pokazale su kako je, unatoč većem postotku pacijenata koji su ostvarili CR u allo-SCT skupini, u toj je opažen i veći TRM, što je dovelo do toga da su PFS i OS slični u obje skupine.⁴⁵ Tandem-ASCT termin je za terapiju multiplog mijeloma gdje se, u roku od šest mjeseci nakon prve autologne transplantacija, napravi prethodno planirana nova autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica s ciljem postizanja većeg stupnja remisije.⁴⁶ Trenutne studije pokazuju prednost tandem ASCT/allo-SCT u odnosu na tandem-ASCT u smislu boljeg OS i PFS, međutim, ove studije nisu brojne i rađene su prije ere novih lijekova, poput lenalidomida i bortezomiba, u indukcijskoj terapiji.⁴⁵ Studije koje su uspoređivale salvage-ASCT i salvage-allo-SCT imaju oprečne rezultate; dok pojedine tvrde kako vrijedi razmotriti salvage-allo-SCT kod mladih pacijenata s bolesti visokog rizika, druge tvrde kako nema prednosti ni kod jedne skupine pacijenata pred salvage-ASCT-om.^{18,39,45,47}

Trenutno nema jasnih preporuka o tome treba li razmotriti allo-SCT u terapiji multiplog mijeloma, i ako da, tko je kandidat za takvu vrstu terapije. Većina autora preporuča razmatranje allo-SCT kod mladih pacijenata s citogenetskim abnormalnostima visokog rizika, koji imaju vrlo lošu prognozu s obzirom na liječenje standardnom terapijom multiplog mijeloma.³⁹

Puno je neodgovorenih pitanja s obzirom na terapiju multiplog mijeloma allo-SCT. Prvo pitanje koje se postavlja je postoje li kandidati za takvu vrstu terapije, i ako da, koji su to bolesnici? Važno je odrediti i optimalan protokol kondicioniranja i optimalnu indukcijsku terapiju. Isto tako je nejasno koja je uloga allo-SCT u eri novih lijekova, budući da je većina studija rađena bez uporabe novih lijekova.

2. ISPITANICI I METODE

Ovo retrospektivno istraživanje napravljeno je na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Prikupljeni su podaci dvanaestoro pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma ili plazmastične leukemije koju su podvrgnuti alogeničnoj transplantaciji krvotvornih matičnih stanica u razdoblju od 3. rujna 2012. do 14. rujna 2020. godine. Glavni izvor podataka u istraživanju bio je Bolnički informatički sustav (BIS).

Podatci o pacijentima koji su prikupljeni uključuju dob, spol, dijagnozu, datum postavljanja dijagnoze, stadij bolesti u vrijeme postavljanja dijagnoze, broj linija provedene terapije prije alogenične transplantacije, podatak o izloženosti bortezomibu tijekom liječenja prije alogenične transplantacije, podatak o refrakternosti na bortezomib, podatak o izloženosti imunomodulatornim imidima prije alogenične transplantacije, podatak o refrakternosti na imunomodulatorne imide, podatak o izloženosti daratumumabu prije alogenične transplantacije, podatak o autolognoj transplantaciji krvotvornih matičnih stanica prije alogenične, podatak o zadnjem korištenom terapijskom protokolu prije alogenične transplantacije, odgovor na terapiju prije alogenične transplantacije, datum transplantacije, srodnost darivatelja krvotvornih matičnih stanica, protokol kondicioniranja, podatke o razvoju akutnog i kroničnog GvHD-a, podatak od relapsu i njegovoj terapiji, datum zadnje kontrole te HCT-CI (indeks komorbiditeta nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica, engl. *hematopoietic cell transplant – comorbidity index*).

Ukupno preživljenje pacijenata definirano je kao broj mjeseci od alogenične transplantacije do prestanka praćenja pacijenta.

Preživljenje pacijenata bez progresije bolesti nakon alogenične transplantacije (PFS) definirano je kao broj mjeseci od alogenične transplantacije do pojave relapsa bolesti ili do prestanka praćenja pacijenta.

2.1. Statistička analiza podataka

Za statističku analizu podataka korišteni su računalni programi Microsoft Office Excel 16 te R paket. Ukupno preživljenje pacijenata procjenjivano je Kaplan-Meierovom metodom.

2.2. Etička pitanja

Informirani pristanak se od pacijenata nije tražio jer je riječ o retrospektivnom istraživanju. Tablica s podacima pacijenata nije se slala elektroničkim putem niti su se činile kopije tablica osim rezervne kopije pohranjene na računalo glavnog istraživača.

3. REZULTATI

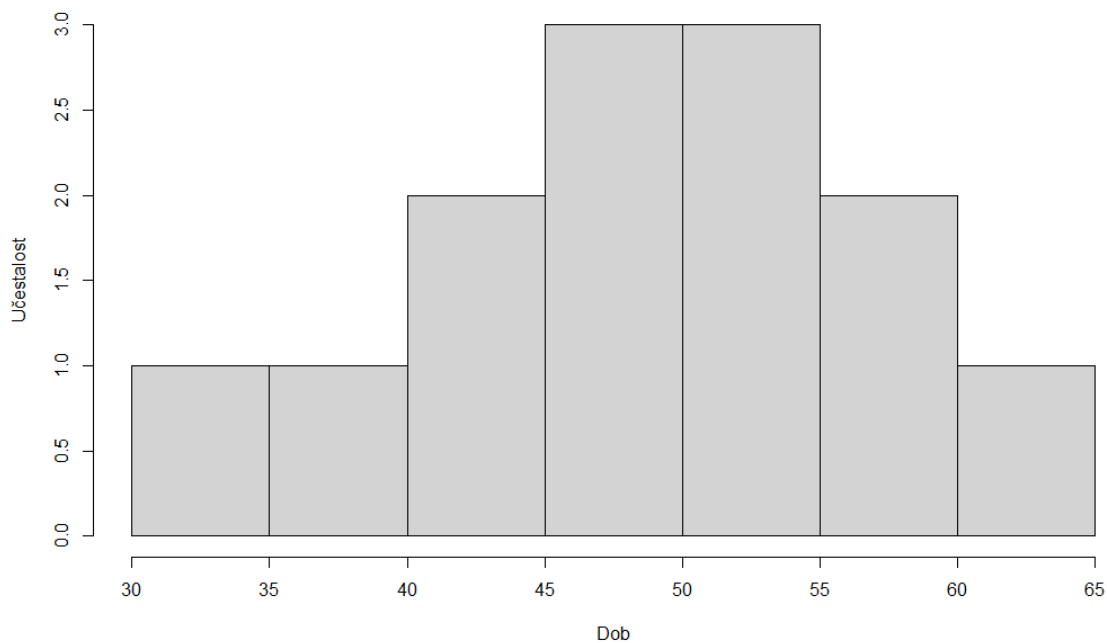
Istraživanje je obuhvatilo ukupno 13 pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma ili plazmastične leukemije i liječenih alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica od 3. rujna 2012. do 14. rujna 2020. godine na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Tablica 1. Karakteristike bolesnika s dijagnozom multiplog mijeloma ili plazmastične leukemije koji su podvrgnuti alogeničnoj transplantaciji krvotvornih matičnih stanica

Karakteristike		n(%), n=13
Spol	Muškarci	5 (38%)
	Žene	8 (62%)
Dob	<50	7 (54%)
	>=50	6 (46%)
Dijagnoza	Multipli mijelom	10 (77%)
	Plazmastična leukemija	3 (23%)
(R)-ISS tijekom postavljanja dijagnoze	I	6 (55%)
	II	2 (18%)
	III	3 (27%)
Broj linija terapije primljenih prije Allo-SCT	<5	9 (70%)
	>=5	4 (30%)
Refrakternost na bortezomib		2 (15%)
Izloženost IMiD-u		

Talidomid	6 (46%)
Lenalidomid	5 (39%)
Ne	2 (15%)
Izloženost daratumumabu	3 (23%)
ASCT prije Allo-SCT	
Single	3 (23%)
Tandem	6 (46%)
Double	4 (33%)
HCT-CI	
0-2	9 (66%)
>2	4 (33%)
Vrsta donora	
MUD	8 (62%)
MRD	5 (38%)
Akutni GVHD	
Stupanj I-II	2 (15%)
Stupanj III-IV	4 (31%)
Kronični GVHD	3 (23%)
Relaps	7 (54%)

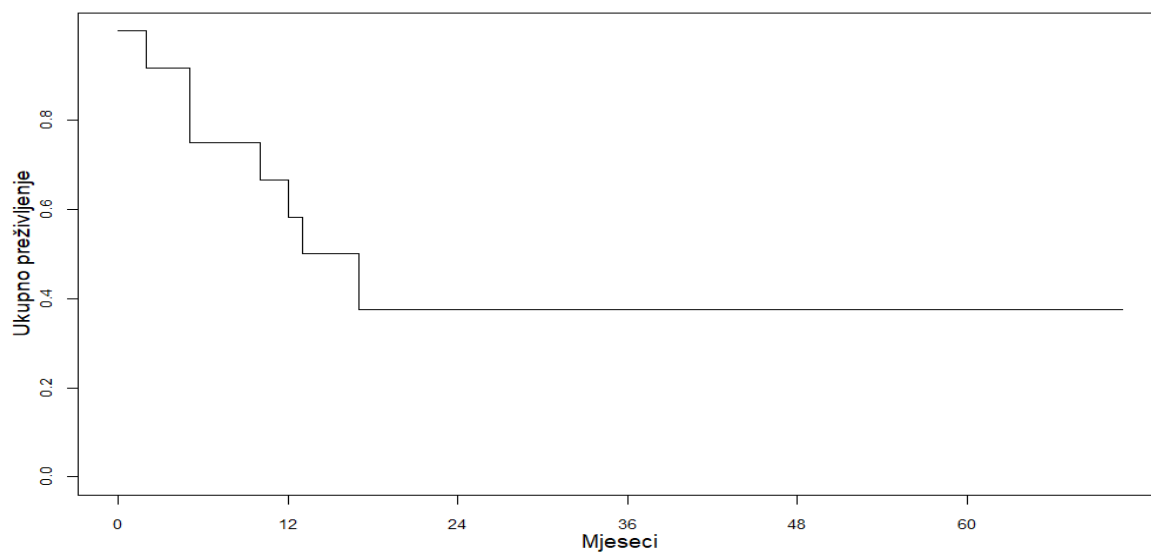
Najmlađi pacijent u vrijeme transplantacije imao je 33 godine, a najstariji 63 godine. Medijan dobi u vrijeme transplantacije iznosi 49 godina.



Slika 1. Histogram po dobi

Medijan praćenja pacijenata nakon transplantacije iznosi 16,07 mjeseci.

Ukupno preživljenje pacijenata podvrgnutih alogeničnoj transplantaciji krvotvornih matičnih stanica na 12 mjeseci od transplantacije iznosi 58,3% (95%CI 36%-94%), a na dvije godine od transplantacije 37,5% (95%CI 17%-84%).

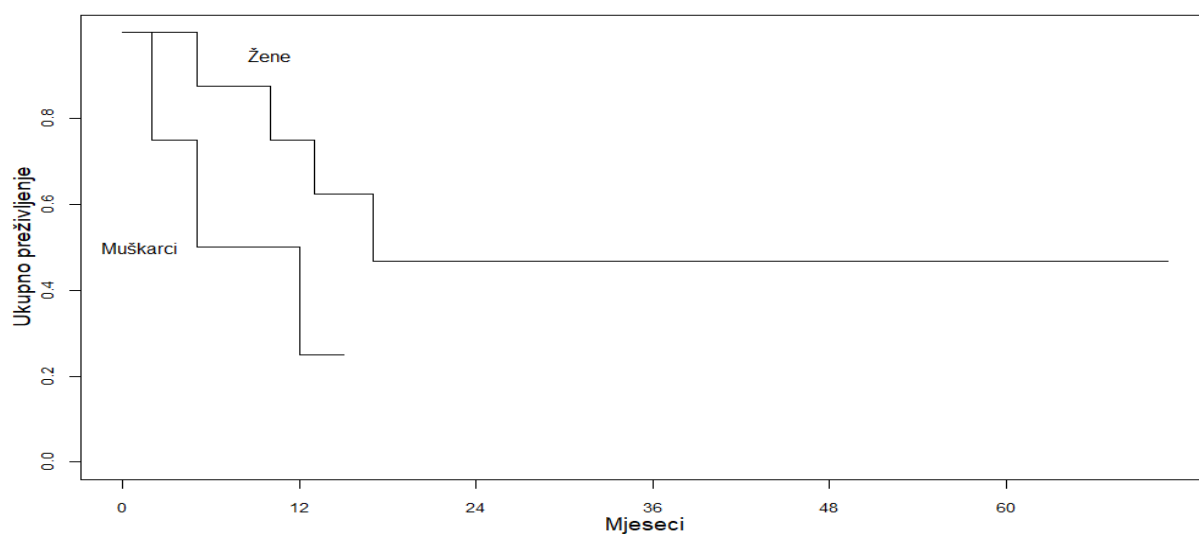


Slika 2. Ukupno preživljenje svih pacijenata tijekom 24mj.

OS (24mj.) = 37,5%

95% CI = 17%-84%

Od svih pacijenata uključenih u istraživanje, bilo je 5 (38%) muškaraca te 8 (62%) žena. Ukupno preživljenje stratificirano po spolovima nije pokazalo statistički značajnu razliku.



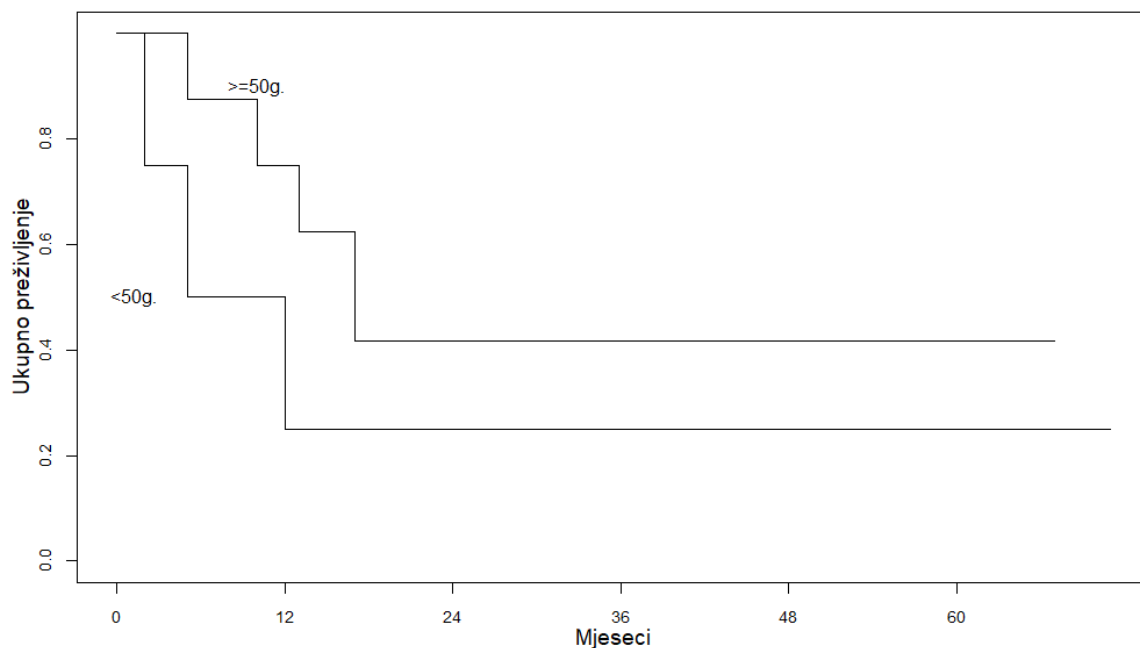
Slika 3. Ukupno preživljenje tijekom 24mj. stratificirano po spolu

Muškarci: OS 25%, 95% CI 5%-100%

Žene: OS 46,9%, 95% CI 22%-100%

$p = 0,1$

Ukupno preživljenje pacijenata tijekom 24mj. s obzirom na dob u vrijeme transplantacije nije pokazalo statistički značajnu razliku.



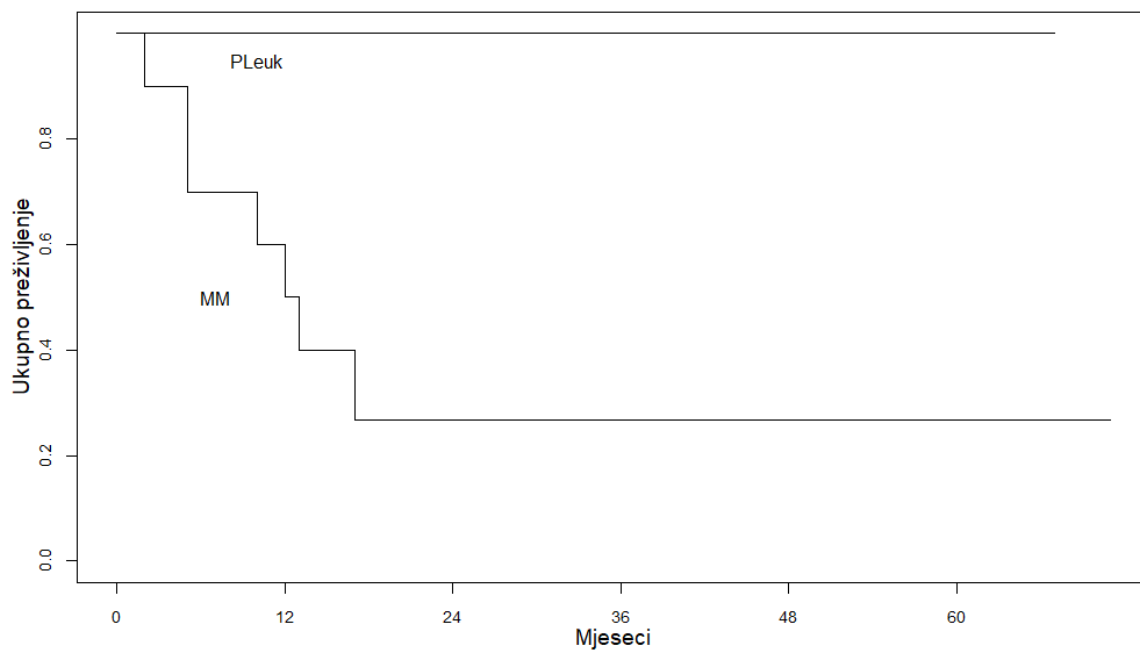
Slika 4. Ukupno preživljenje tijekom 24mj. stratificirano prema dobi u vrijeme alogenične transplantacije

<50g.: OS 25%, 95%CI 5%-100%

≥50g.: OS 41,7%, 95%CI 16%-100%

p = 0,3

Od pacijenata u istraživanju, trima pacijentima (23%) postavljena je dijagnoza plazmastične leukemije, dok je ostalim deset (77%) postavljena dijagnoza multiplog mijeloma. Ukupno preživljenje pacijenata stratificirano prema postavljenoj dijagnozi nije pokazalo statistički značajnu razliku.



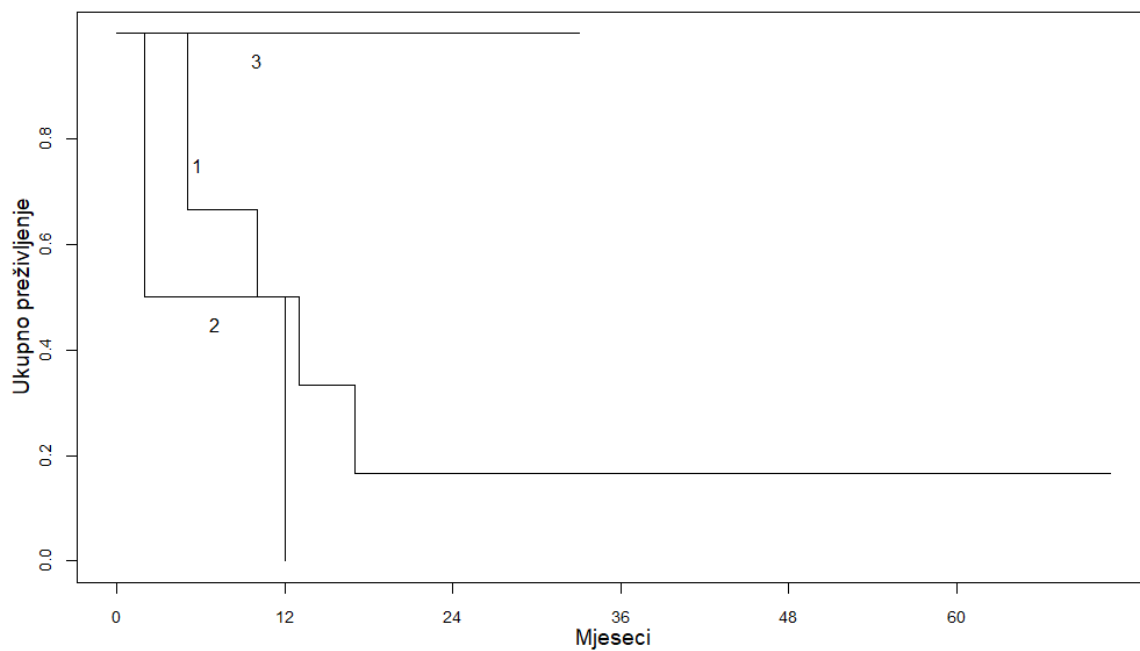
Slika 5. Ukupno preživljenje pacijenata tijekom 24mj. stratificirano prema postavljenoj dijagnozi

PLeuk: OS 100%, 95%CI 100%

MM: OS 26,7%, 95%CI 9%-80%

$p = 0,2$

Raspon ISS ili R-ISS stupnja bolesti prilikom postavljanja dijagnoze kretao se od 1 do 3, a medijan je bio 1. Ukupno preživljenje tijekom 24mj. stratificirano prema ISS ili R-ISS stupnju bolesti nije pokazalo statistički značajnu razliku.



Slika 6. Ukupno preživljenje tijekom 24mj. stratificirano prema ISS ili R-ISS stadiju bolesti prilikom dijagnoze.

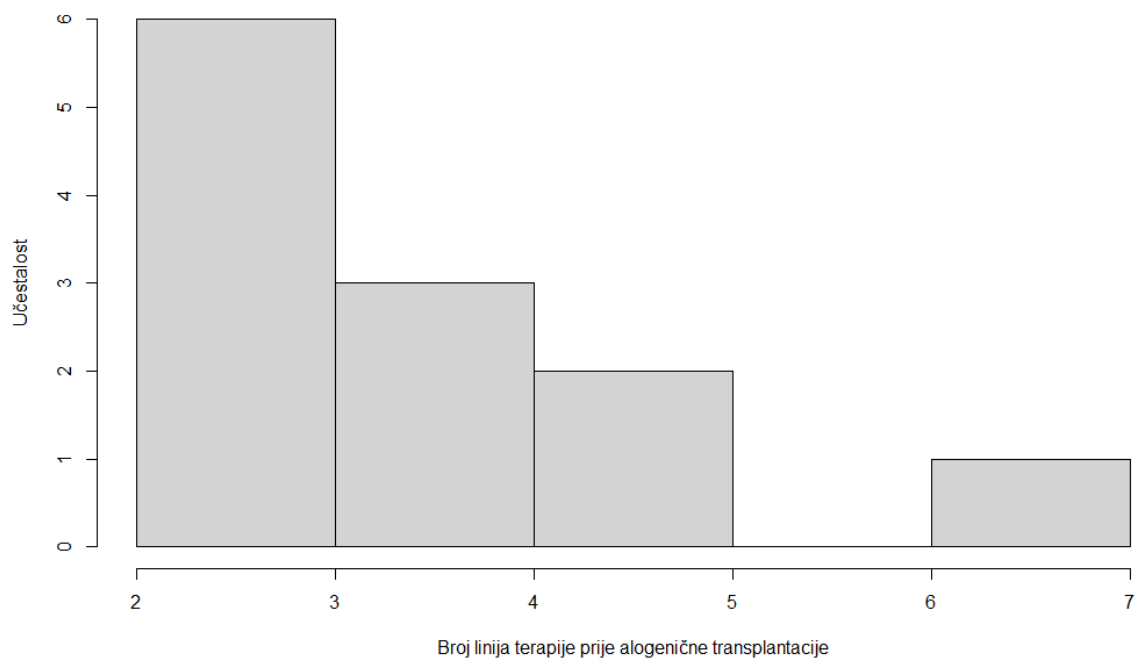
(R)ISS 1: OS 16,7%, 95% CI 3%-100%

(R)ISS 2: OS 0%

(R)ISS 3: OS 100%, 95% CI 100%

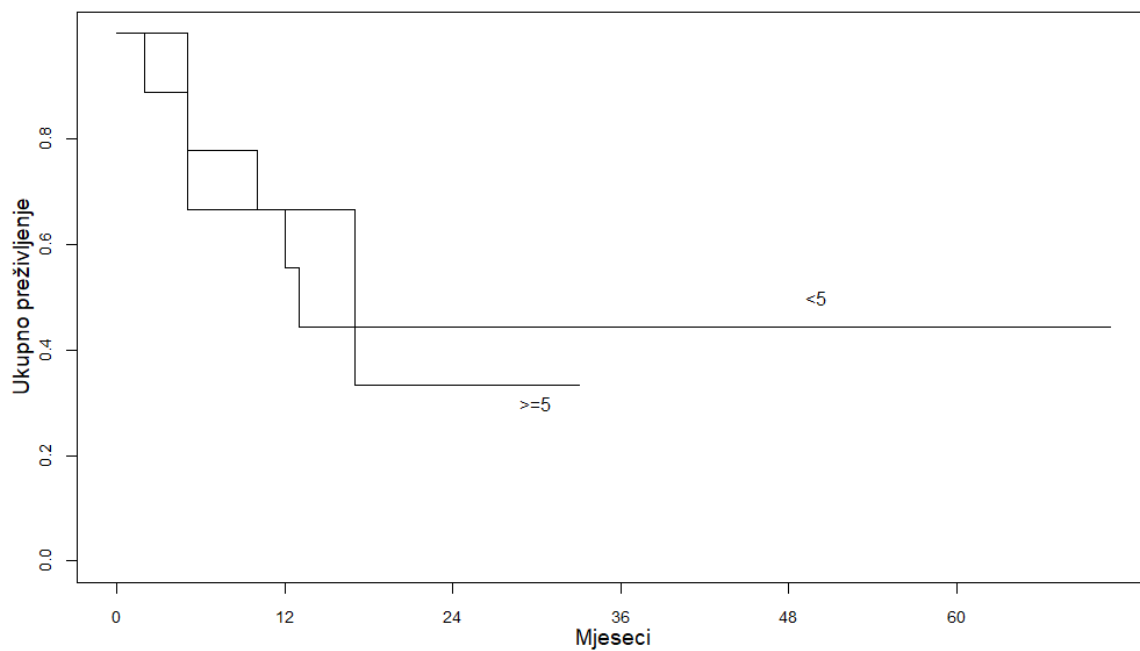
$p = 0,05$

Broj linija terapije koju su pacijenti primili prije no što su podvrgnuti alogeničnoj transplantacije kreće se u rasponu od 2 do 7, a medijan iznosi 4.



Slika 7. Histogram broja linija terapije koju su pacijenti primili prije podvrgavanja alogeničnoj transplantaciji

Ukupno preživljenje stratificirano prema broju linija terapija koju su pacijenti primili prije podvrgavanja alogeničnoj transplantaciji nije pokazalo statistički značajnu razliku.



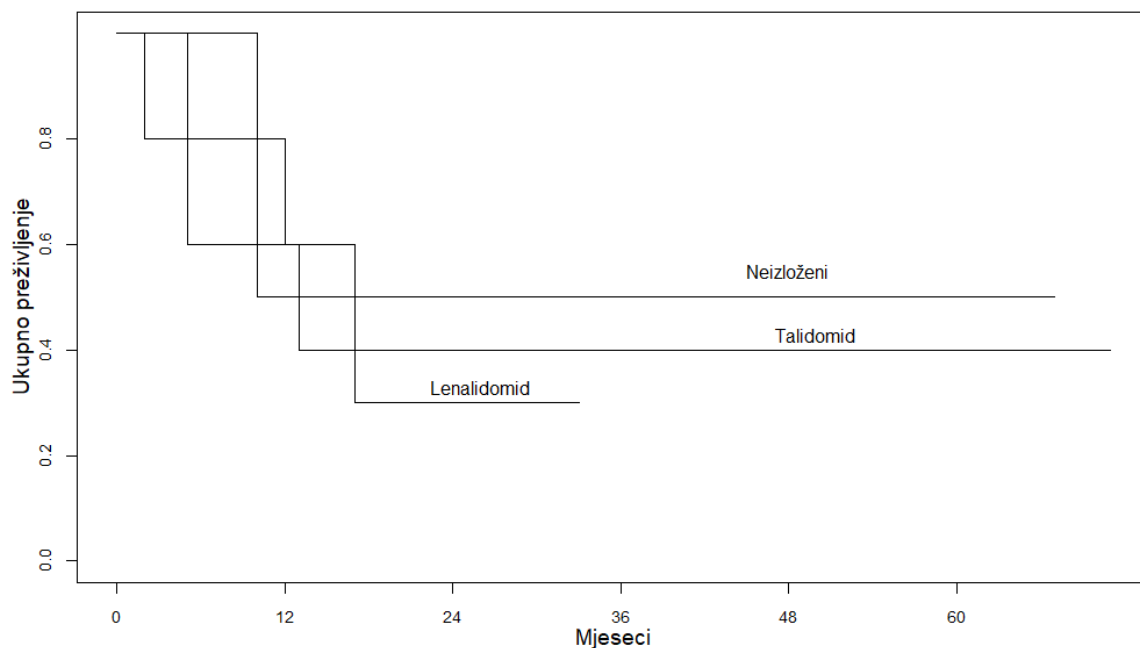
Slika 8. Ukupno preživljenje pacijenata tijekom 24mj. stratificirano po broju linija terapije koju je pacijent primio prije alogenične transplantacije

<5: OS 33,3%, 95% CI 7%-100%

≥5: OS 44,4%, 95% CI 21%-92%

$p = 0,99$

Ukupno preživljenje tijekom 24mj. stratificirano prema IMiD-u korištenom u terapiji prije alogenične transplantacije nije pokazalo statistički značajnu razliku.



Slika 9. Ukupno preživljenje tijekom 24mj. Stratificirano prema IMiD-u kojeg je pacijent primao prije alogenične transplantacije

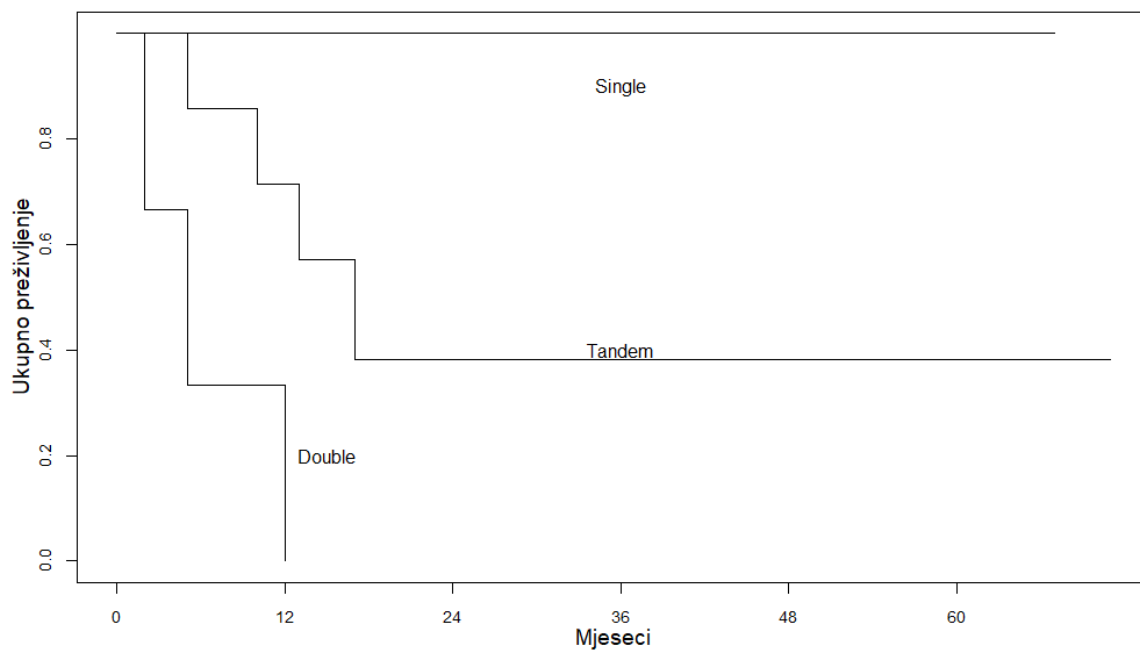
Neizloženi: OS 50%, 95%CI 13%-100%

Talidomid: OS 40%, 95%CI 14%-100%

Lenalidomid: OS 30%, 95%CI 6%-100%

$p = 0,9$

Od pacijenata uključenih u istraživanje, svi su pacijenti prije alogenične transplantacije u tijeku liječenja podvrgnuti autolognoj transplantaciji. Ukupno preživljenje s obzirom na vrstu ASCT-a je pokazalo statistički značajnu razliku u smislu da najbolje preživljenje pokazuju pacijenti koji su samo jednom podvrgnuti autolognoj transplantaciji (*single*), dok pacijenti podvrgnuti dvjema, bilo u razmaku manjem od 6 mjeseci (*tandem*) ili većem (*double*) pokazuju značajno lošije preživljenje. Važno je ovdje još jednom napomenuti kako je riječ o jako malom uzorku.



Slika 10. Ukupno preživljenje tijekom 24mj. Stratificirano prema vrsti ASCT-a

Single: OS 100%, 95% CI 100%

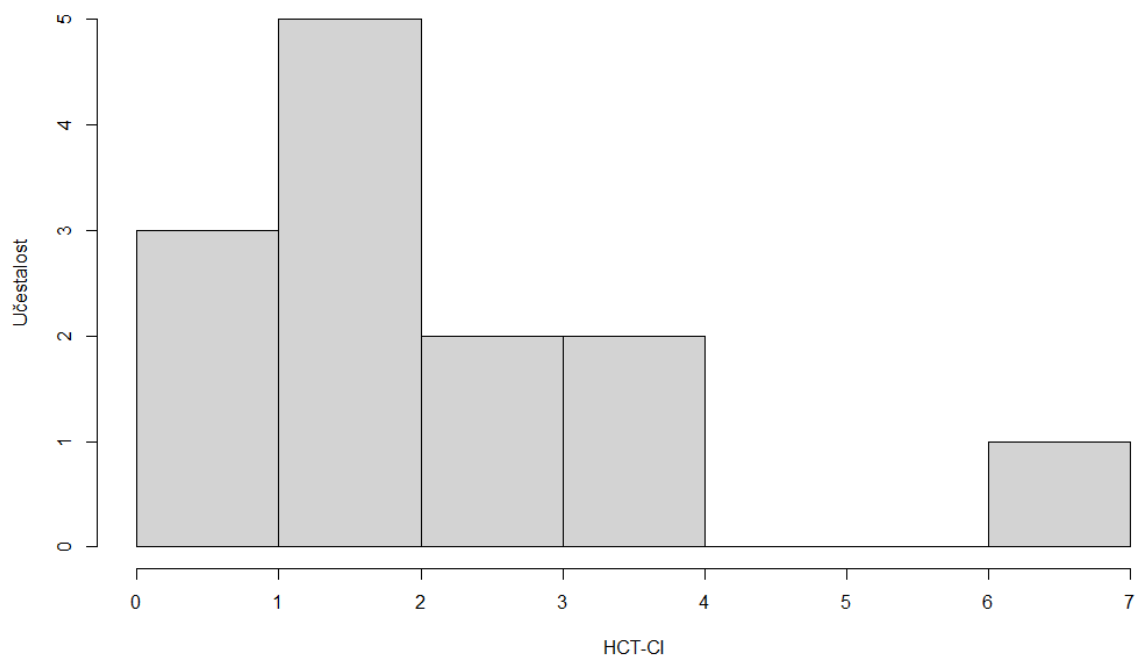
Tandem: OS 38,1%, 95% CI 14%-100%

Double: OS 0%

$p = 0,02$

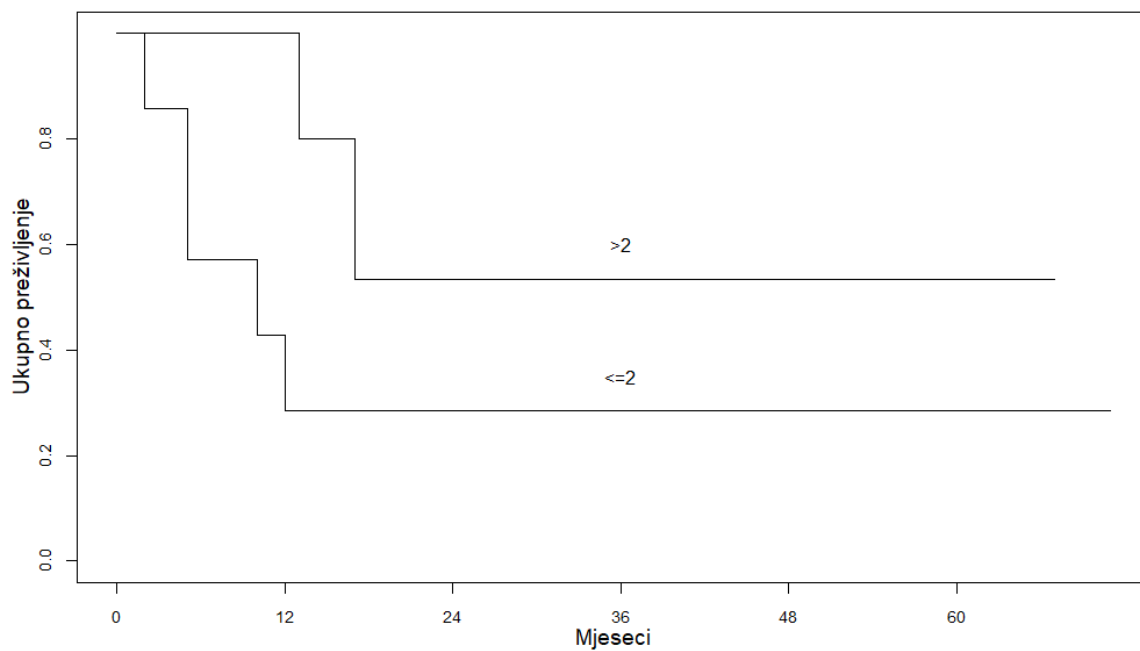
Svi pacijenti uključeni u ovo istraživanje prije alogenične transplantacije podvrgnuti su kondicioniranju smanjenog intenziteta (RIC).

HCT-CI prije transplantacije kretao se u rasponu od 0 do 7, s medijanom 2.



Slika 11. Histogram HCT-CI

Ukupno preživljenje tijekom 24mj. s obzirom na HCT-CI nije pokazalo statistički značajnu razliku.



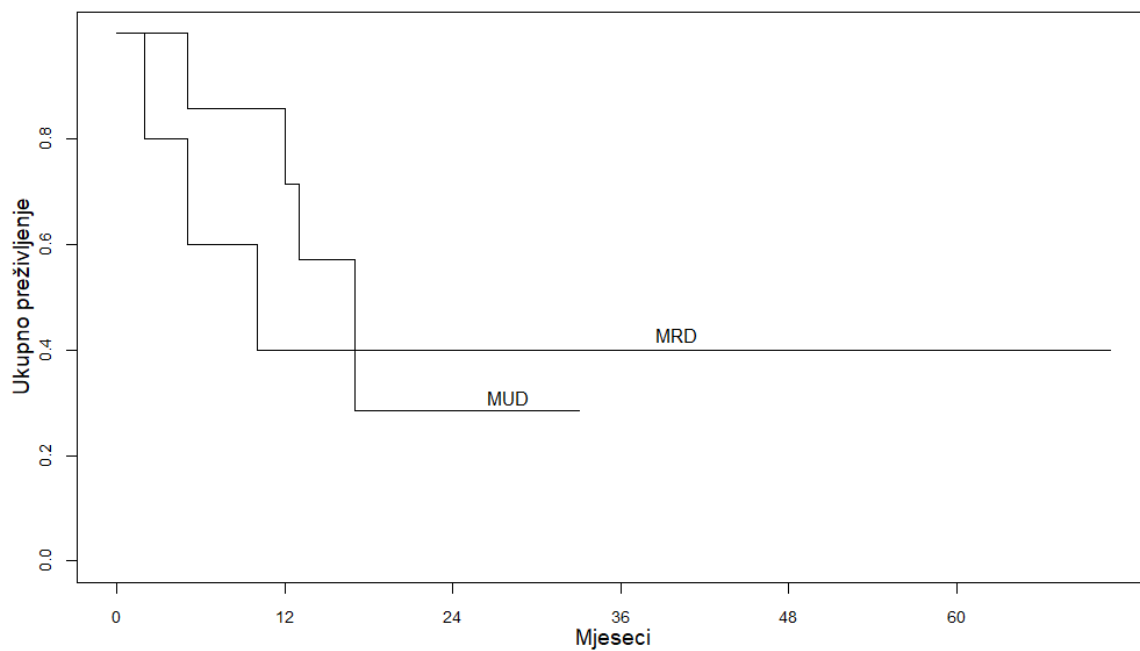
Slika 12. Ukupno preživljenje tijekom 24mj. stratificirano prema HCT-CI

≤ 2 : OS 28,6%, 95%CI 9%-92%

> 2 : OS 53,3%, 95%CI 21%-100%

$p = 0,1$

Od pacijenata podvrgnuti alogeničnoj transplantaciji, u njih 5 (38%) donor je bio srodan, dok je u 8 (62%) slučajeva riječ o nesrodnom donoru. Ukupno preživljenje tijekom 24mj. s obzirom na vrstu donora nije pokazalo statistički značajnu razliku.



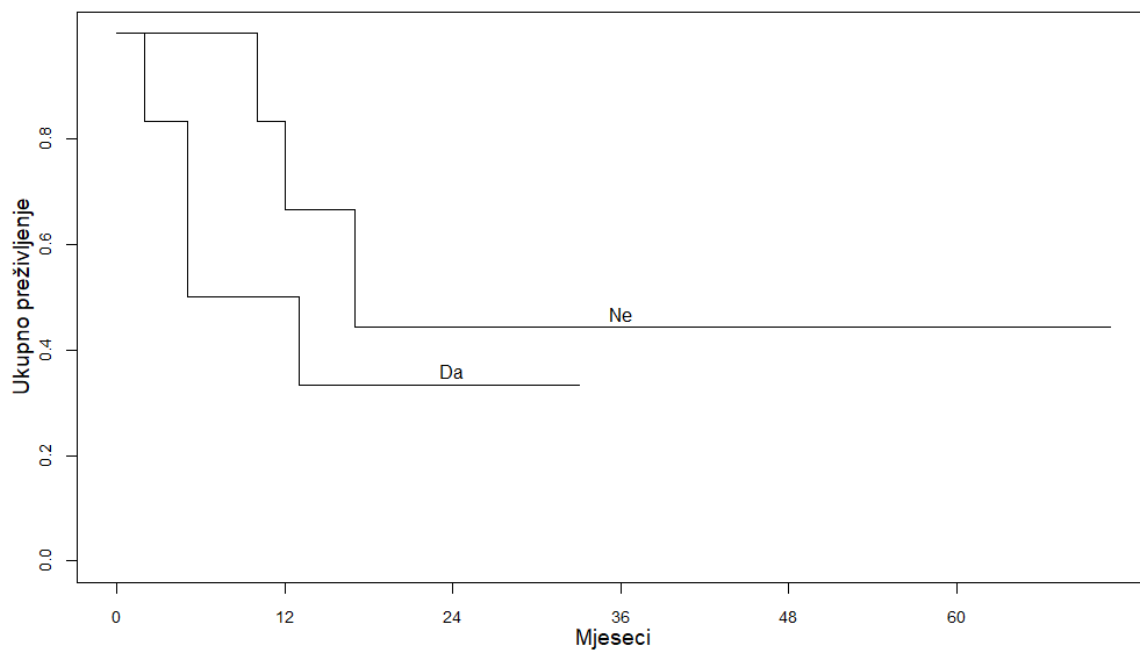
Slika 13. Ukupno preživljenje tijekom 24mj. stratificirano prema tipu donora

MRD: OS 40%, 95% CI 14%-100%

MUD: OS 28,6%, 95% CI 6%-100%

$p = 0,7$

Nakon alogenične transplantacije, 6 (46%) pacijenata razvilo je aGVHD. Ukupno preživljenje tijekom 24mj. s obzirom na razvoj aGVHD-a nije pokazalo statistički značajnu razliku.



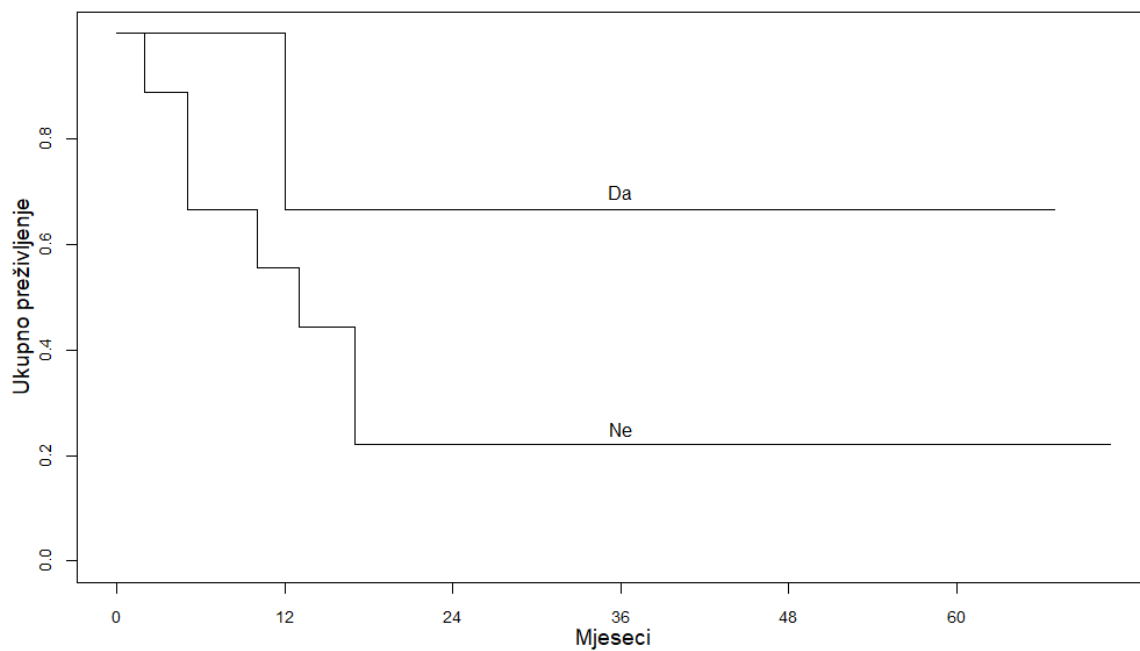
Slika 14. Ukupno preživljenje tijekom 24mj. stratificirano prema razvoju aGVHD

Ne: OS 44,4%, 95%CI 17%-100%

Da: OS 33,3%, 95%CI 11%-100%

$p = 0,3$

Nakon transplantacije 3 (27%) pacijenta su razvila cGVHD. Ukupno preživljenje tijekom 24mj. s obzirom na razvoj cGVHD-a nije pokazalo statistički značajnu razliku.



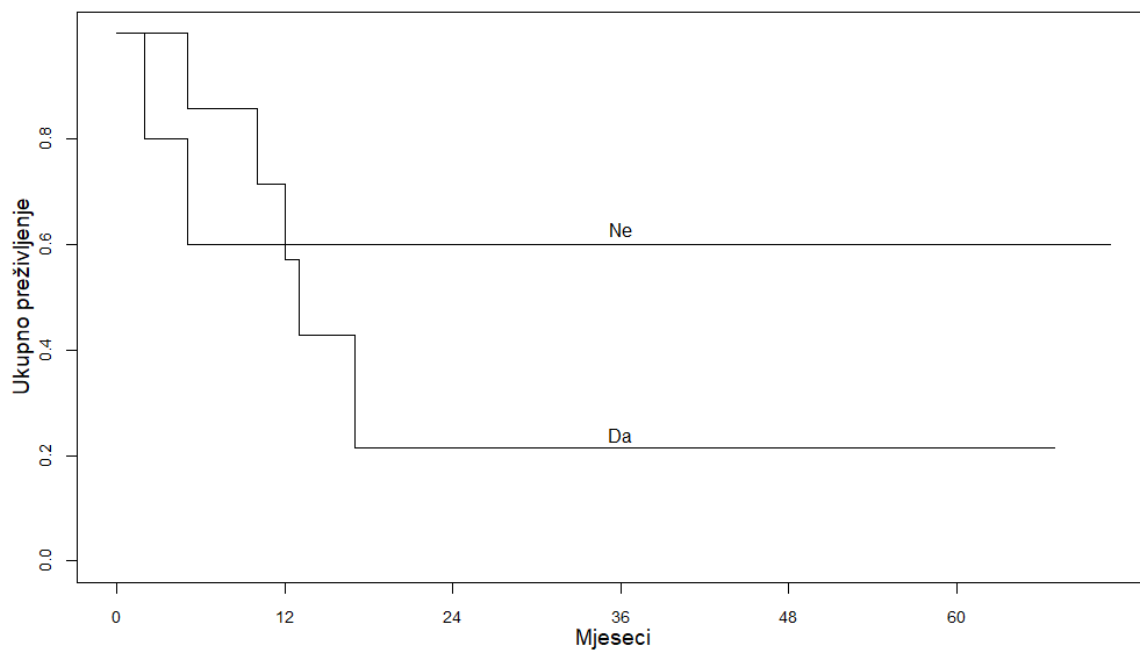
Slika 15. Ukupno preživljenje tijekom 24mj. stratificirano prema razvoju cGVHD

Ne: OS 22,2%, 95%CI 5%-100%

Da: OS 66,7%, 95%CI 30%-100%

$p = 0,3$

Nakon transplantacije, 6 (46%) pacijenata je razvilo relaps bolesti. Medijan dana od transplantacije do razvoja relapsa kod pacijenata koji su razvili relaps iznosi 151 dan. Ukupno preživljenje tijekom 24mj. s obzirom na razvoj relapsa nije pokazalo statistički značajnu razliku.



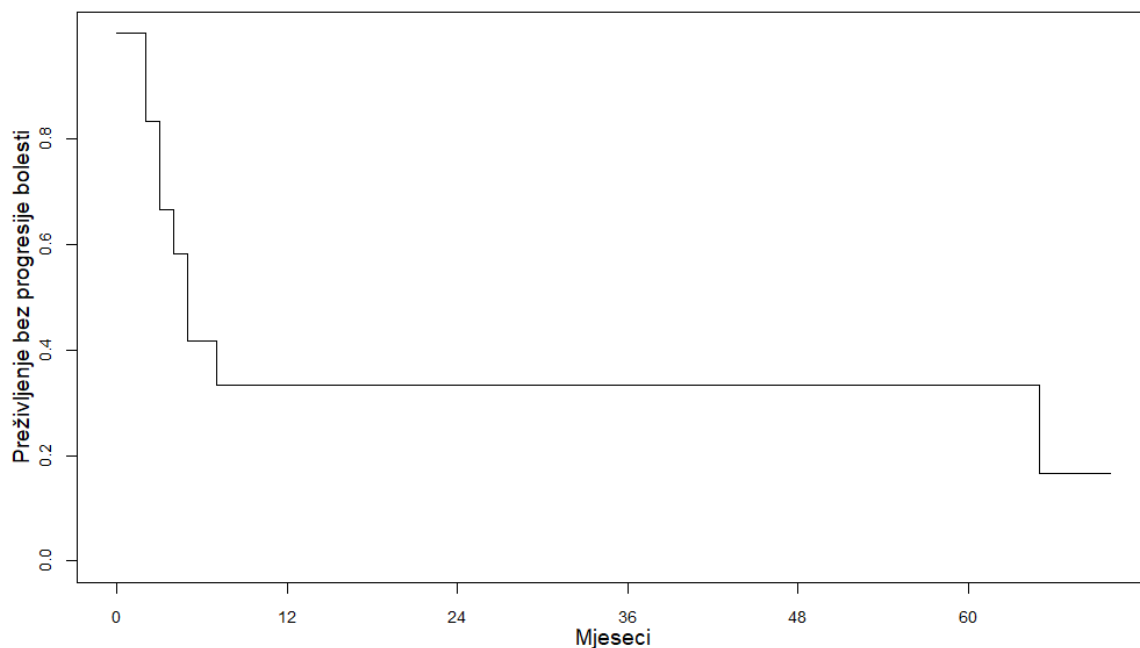
Slika 16. Ukupno preživljenje tijekom 24mj. s obzirom na razvoj relapsa

Ne: OS 60%, 95%CI 29%-100%

Da: OS 21,4%, 95%CI 4%-100%

$p = 0,5$

U sklopu istraživanja mjereno je i PFS pacijenata nakon alogenične transplantacije. PFS za razdoblje od dvije godine nakon alogenične transplantacije iznosi 33,3% (95%CI 15%-74%), dok za razdoblje od pet godina on iznosi 16,7% (95%CI 3%-83%).



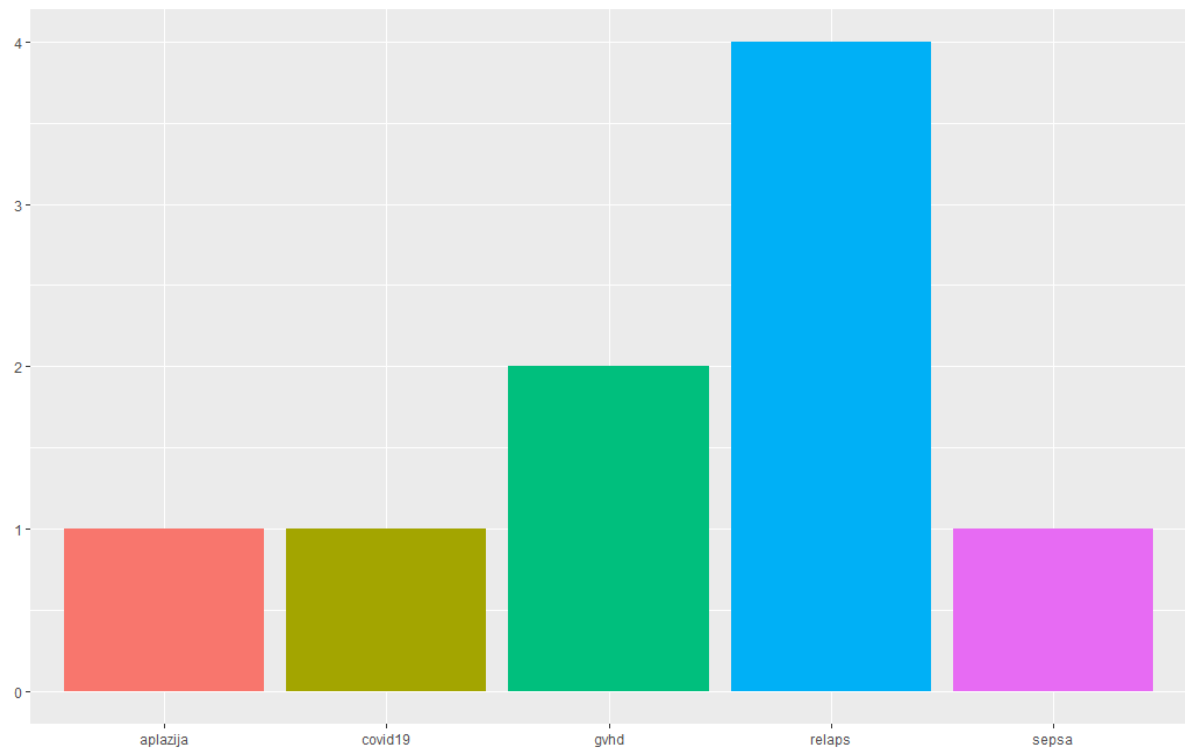
Slika 17. Preživljenje bez progresije bolesti 24mj. nakon alogenične transplantacije.

PFS (24mj.) = 33,3%

95% CI = 15%-74%

3.1. Uzroci smrti kod pacijenata

U vrijeme pisanja ovog rada, od 13 pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma ili plazmastične leukemije podvrgnutih alogeničnoj transplantaciji krvotvornih matičnih stanica, umrlo je njih 7 (53,8%). Najčešći uzrok smrti bio je relaps bolesti, kod četiri pacijenta. Kod dva pacijenta uzrok smrti je bio samo relaps bolesti, kod trećeg je uz relaps uzrok bio i GvHD, a kod četvrtog je uz relaps uzrok bila i COVID-19 infekcija. Ostali uzroci smrti bili su teški GvHD jetre, aplazija svih krvnih loza nedugo nakon alogenične transplantacije te Gram-negativna sepsa (izolirani su bili *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae*), od kojih je umro po jedan pacijent.



Slika 18. Histogram uzroka smrti kod pacijenata podvrgnutih alogeničnoj transplantaciji

4. RASPRAVA

4.1. Uloga alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica u liječenju multiplog mijeloma

Budući da je multipli mijelom i dalje neizlječiva bolest, a trenutni standard njegovog liječenja polučuje relativno loše rezultate u usporedbi s većinom limfoproliferativnih bolesti, intenzivno se radi na pronalaženju novih terapijskih mogućnosti. Jedna od njih je i alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica za koju se smatra da bi, na sličan način kao i kod liječenja mijeloproliferativnih bolesti, mogla biti uspješna zbog učinka presatka protiv bolesti, u ovom slučaju, presatka protiv mijeloma (GvT, odnosno GvM). Dva glavna pitanja koje je važno postaviti vezano za ulogu alogenične transplantacije jest ima li ona svoje mjesto u liječenju multiplog mijeloma i, ako da, koji bi pacijenti mogli od nje profitirati?

U našem istraživanju, dvogodišnje preživljenje nakon transplantacije za pacijente podvrgnute alogeničnoj transplantaciji iznosi 37,5%. Preživljenje bez progresije bolesti tijekom dvije godine praćenja nakon alogenične transplantacije iznosi 33,3%. Iako rezultat nije statistički značajan, pobuđuje sumnju u učinkovitost alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica nasuprot zlatnom standardu liječenja multiplog mijeloma. Retrospektivna studija na 7333 pacijenta pokazala je skromne rezultate liječenja alogeničnom transplantacijom. U skupini pacijenata liječenim alogeničnom transplantacijom bez prethodne autologne transplantacije (*upfront allo-SCT*), ukupno petogodišnje preživljenje iznosilo je 42%, s medijanom preživljenja od 40 mjeseci. U skupinama liječenim kombinacijom autologne i alogenične transplantacije (*tandem auto-allo*) i kasnijom alogeničnom transplantacijom (*salvage allo-SCT*) postignuti su nešto bolji rezultati, s ukupnim petogodišnjim preživljenjem od 42% i 54%. Uočena je također i visoka smrtnost koja nije posljedica relapsa (NRM, engl. *non-relapse mortality*), a iznosila je 30% u *upfront* skupini, 19% u *tandem* skupini te 29% u *salvage* skupini. Važno je napomenuti kako su najbolji rezultati od ovih triju skupina opaženi u *tandem* skupini, gdje je postignuto petnaestogodišnje preživljenje u čak 20% ispitanika.⁴⁸ Studija na 169 pacijenata koja je proučavala učinkovitost *salvage* alogenične transplantacije u usporedbi sa *salvage* kemoterapijom pokazala je ukupno dvogodišnje preživljenje od 55% te NRM od 22% u skupini podvrgnutoj alogeničnoj transplantaciji. U usporedbi sa skupinom koja nije podvrgnuta alogeničnoj transplantaciji nije uočena razlika u ukupnom preživljenju, međutim uočena je

razlika u preživljenju bez progresije bolesti tijekom dvije godine koja je iznosila 42% kod pacijenata podvrgnutih transplantaciji, a 18% kod pacijenata koji nisu podvrgnuti transplantaciji.⁴⁹ Studija koja je uključila 192 pacijenta, a koja je za cilj imala usporedbu učinkovitosti *salvage allo-SCT* i *salvage ASCT*, pokazala je da u skupini pacijenata s niskim i visokim rizikom nema razlike u petogodišnjem ukupnom preživljenju, dok je u skupini srednjeg rizika uočena jasna prednost *salvage* autologne transplantacije pred alogeničnom transplantacijom.⁴⁷ Meta-analiza autora Kharfana-Dabaja et al. Na ukupno 1538 pacijenata uspoređivala je ishode pacijenata liječenih *tandem ASCT* i *tandem auto-allo* transplantacijom krvotvornih matičnih stanica. Iako je udio pacijenata s kompletnom remisijom bio veći u *auto-allo* skupini, ukupno preživljenje i preživljenje bez progresije nije pokazalo razliku među dvjema skupinama, vjerojatno na račun velikog NRM-a u *auto-allo* skupini.⁵⁰

Drugo pitanje vezano za alogeničnu transplantaciju je kojim pacijentima takav tip liječenja može koristiti. Trenutne preporuke EBMT-a jesu da se alogenična transplantacija razmotri kod mlađih pacijenata i kod onih visokog rizika.³⁹ Razlog zašto se preporuča kod pacijenata visokog rizika jest taj što ti pacijenti imaju veću šansu za relaps nakon standardnog protokola liječenja, a razlog zašto se preporuča kod mlađih pacijenata je toksičnost samog postupka koji rezultira izrazito velikim NRM. Iskustva iz liječenja mijeloproliferativnih bolesti alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica govore kako je mijeloablativno kondicioniranje povezano s manjom incidencijom relapsa bolesti, ali većom TRT u odnosu na kondicioniranje smanjenog intenziteta i stoga je rezervirano za mlađe pacijente dobrog općeg stanja. U našem istraživanju, nije dobivena statistički značajna razlika s obzirom na bilo koju od ispitivanih karakteristika pacijenata, uključujući dob i R-ISS stadij bolesti pri dijagnozi uz napomenu da se radi o vrlo malom broju bolesnika. Studija na 143 pacijenta kojima su metodom FISH-a određene citogenetske *high-risk* abnormalnosti i koji su podvrgnuti alogeničnoj transplantaciji pokazala je kako nema značajne razlike u ukupnom preživljenju niti preživljenju bez progresije bolesti među *high-risk* i *non-high-risk* skupinom pacijenata.⁵¹ Studija na ukupno 357 pacijenata koja je uspoređivala pacijente liječene samo ASCT-om i one liječene *tandem auto-allo-SCT*-om pokazala je kako je kod pacijenata s 13p delecijom preživljenje bez progresije bolesti značajno veće kod pacijenata liječenih *tandem auto-allo*, 21% naprema 5% nakon 96 mjeseci.⁵² BMT CN studija (Klinička mreža za transplantaciju koštane srži i krvnih stanica, engl. *Blood and Marrow Transplant Clinical Network*) na 710 pacijenata svrstanih u *standard-risk* i *high-risk* skupinu nije pokazala značajne razlike u ukupnom preživljenju niti u preživljenju bez progresije bolesti kod *standard-risk*, a ni kod *high-risk* pacijenata.⁵³

Važno pitanje je i o vrsti kondicioniranja za ove pacijente. Iz iskustva liječenja ostalih mijeloproliferativnih bolesti alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica poznato je kako MAC protokoli polučuju bolje rezultate vezano za smanjenu incidenciju relapsa bolesti, dok je RIC kondicioniranje povezano sa smanjenom TRM. Samo je po sebi jasno kako na TRM velik utjecaj ima i opće stanje pacijenta, primarno komorbiditeti i dob pacijenta. Zbog činjenice kako je većina pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma starija od pacijenata koji se zbog drugih razloga podvrgavaju alogeničnoj transplantaciji, većina pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma prolazi RIC prije alogenične transplantacije. I u našem uzorku pacijenata, svi su kondicionirani jednim od RIC protokola. Studije koje su pratile preživljenje pacijenata podvrgnutih alogeničnoj transplantaciji i kondicioniranih MAC protokolom pokazale su TRM od 40% do 60%, dok se u većini pacijenata kondicioniranih jednom od RIC protokola kreće od 10% do 20%.^{54,55,52,56} Uostalom, razvoj RIC protokola omogućio je i porast pacijenata koji su podvrgnuti alogeničnoj transplantaciji.⁴⁸

Na pitanje kada je optimalno vrijeme za alogeničnu transplantaciju pacijenata, odnosno je li bolje odmah krenuti s alogeničnom transplantacijom (najčešće *upfront tandem auto-allo-SCT*) ili je bolje čuvati ovu terapijsku opciju za kasnije linije liječenja (*salvage allo-SCT*) također ne postoji jednostavan odgovor. Svi pacijenti u ovom istraživanju prije alogenične transplantacije liječeni su jednom ili više autolognih transplantacija. Statistički značajna razlika dobivena je kad su pacijenti stratificirani s obzirom na prethodno provedenu autolognu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, u smislu da su pacijenti podvrgnuti samo jednoj autolognoj transplantaciji imali bolje ukupno preživljenje u odnosu na pacijente koji su podvrgnuti dvjema autolognim transplantacijama, bilo da su se odvale u razmaku manjem od 6 mjeseci jedna od druge (*tandem*) ili u većem razmaku (*double*). Iako neke studije javljaju pozitivne rezultate *upfront tandem auto-allo-SCT*^{52,57}, ostale ih opovrgavaju^{46,56}, stoga je preporuka većine društava i kliničkih centara da se *upfront* alogenična transplantacija izbjegava, osim u specifičnim okolnostima.⁴⁶ Studije na pacijentima koji su više puta doživjeli relaps bolesti tijekom liječenja također pokazuju kako alogenična transplantacija ne polučuje bolje rezultate od standardne terapije.^{46,58,59}

S obzirom na oprečne rezultate brojnih studija vezano za učinkovitost alogenične transplantacije u liječenju multiplog mijeloma, nije sasvim lako odrediti njenu ulogu. Većina studija nije pronašla prednost u primjeni alogenične transplantacije kod većine pacijenata u usporedbi za standardom liječenja. Dodatan problem je i taj što su studije malobrojne i teško usporedive. Naime, indukcijska terapija razlikuje se između pojedinih istraživanja, pa čak i

između pojedinih pacijenata unutar istog istraživanja. Isti je slučaj i s protokolima kondicioniranja, gdje se razlikuju doze pojedinih lijekova kojima su pacijenti kondicionirani. Važno je i napomenuti kako je većina studija rađena prije ere „novih lijekova“ u indukciji i održavanju, kao što su bortezomib, lenalidomid i daratumumab. Ova činjenica nameće dva pitanja, od kojih je prvo to bi li rezultat liječenja alogeničnom transplantacijom bio bolji ukoliko bi se u održavanju primjenio jedan od ovih lijekova, dok je drugo vezano za potrebu za alogeničnom transplantacijom, budući da se primjenom ovih lijekova ipak postigao znatni napredak u liječenju multiplog mijeloma.

4.2. Novi lijekovi za liječenje multiplog mijeloma

4.2.1. Monoklonalna protutijela

Monoklonalna protutijela su identična protutijela s jednakom specifičnošću, a koja potječu iz jednog klona plazma stanica. Monoklonalna protutijela kao lijekovi primjenjuju se tako što se pokusna životinja imunizira vrstom antigena za koji su nam protutijela potrebna, a zatim se B-limfociti životinje fuzioniraju s besmrtnom tumorskom staničnom linijom i tako proizvode protutijela željene specifičnosti.⁶⁰ Monoklonalna protutijela koja se koriste u liječenju multiplog mijeloma jesu daratumumab, elotuzumab i isatuksimab.

Daratumumab je monoklonalno protutijelo na CD38 receptor koji je eksprimiran na staničnoj membrani stanica multiplog mijeloma.⁶¹ Odobren je za liječenje multiplog mijeloma od Europske agencije za lijekove (EMA, engl. *European Medicines Agency*) 2013. godine, dok je od američke Agencije za hranu i lijekove (FDA, engl. *Food and Drug Administration*) odobren 2016. godine.^{62,63} Studija na 498 pacijenata koja je uspoređivala učinkovitost liječenja pacijenata s relapsom multiplog mijeloma kombinacijom daratumumaba, bortezomiba i deksametazona u usporedbi sa liječenjem samo bortezomibom i deksametazonom pokazala je bolji odgovor na terapiju, bolje ukupno preživljenje te bolje preživljenje bez progresije bolesti u skupini bolesnika koja je primala daratumumab.⁶¹ Drugo kliničko ispitivanje u kojem je uspoređivana učinkovitost dodatka daratumumaba kombinaciji lenalidomida i deksametazona u bolesnika s relapsom/refraktornom bolesti pokazala je odlične rezultate; nakon medijana praćenja od 44 mjeseci, PFS je u grupi liječenih daratumumabom iznosio 44,5 mjeseci u usporedbi s kontrolnom grupom u kojoj je PFS bio 17,5 mjeseci.⁶⁴ Još bolji rezultati su

postignuti kada se daratumumab koristiti u prvoj liniji liječenja. Do sada su objavljeni rezultati kliničkih ispitivanja u bolesnika koji nisu kandidati za liječenje transplantacijom. Tako je u kliničkom ispitivanju MAIA u kojem je ispitivana učinkovitost kombinacije daratumumaba, lenalidomida i deksametazona u usporedbi samo s lenalidomidom i deksametazonom u starijih novodijagnosticiranih bolesnika, medijan PFS-a nije dosegnut u grupi liječenoj daratumumabom, dok je u kontrolnoj grupi medijan iznosio 31,9 mjeseci nakon praćenja od 30 mjeseci.⁶⁵ Rezultati kliničkih ispitivanja u kojima je daratumumab korišten u prvoj liniji liječenja prije transplantacije autolognih krvotvornih matičnih stanica tek se očekuje, a preliminarne analize su vrlo obećavajuće.

Elotuzumab je monoklonalno protutijelo na SLAMF7 molekulu (signalna molekula aktivacije limfocita F7, engl. *signaling lymphocytic activation molecule F7*) koja je eksprimirana na stanicama na mijelomskim te NK stanicama (stanice prirodne ubojice, engl. *natural killer cells*). Mehanizam na koji ovaj lijek djeluje je stanično posredovana citotoksičnost ovisna o protutijelima te direktna aktivacija NK stanica.⁶⁶ EMA je odobrila primjenu elotuzumaba 2016. godine kao drugu liniju terapije u novodijagnosticiranom multiplom mijelomu te za liječenje relapsa.⁶² FDA je 2015. odobrila njegovu uporabu kao drugu liniju terapije u liječenju multiplog mijeloma.⁶³ Studije su pokazale učinkovitost elotuzumaba u primjeni sa lenalidomidom i deksametazonom za relaps ili refrakterni multipli mijelom te učinkovitost kombinacije elotuzumaba i pomalidomida u liječenju bolesti refraktorne na inhibitore proteasoma.^{66,67}

Isatuksimab je monoklonalno protutijelo na specifični epitop na CD38 receptoru, a mehanizam njegovog djelovanja uključuje stanično posredovanu citotoksičnost ovisnu o protutijelima, citotoksičnost ovisnu o komplementu, fagocitozu posredovanu protutijelima te direktnu aktivaciju apoptoze.⁶⁸ EMA je odobrila uporabu isatuximaba kao treću liniju terapije za refraktorni multipli mijelom 2014. godine.⁶² FDA je odobrila njegovu uporabu 2020. godine kao treću liniju terapije u liječenju multiplog mijeloma.⁶³ Studija na 307 pacijenata pokazala je učinkovitost kombinacije isatuksimaba, pomalidomida i deksametazona u usporedbi sa samo pomalidomidom i deksametazonom u smislu boljeg preživljenja bez progresije bolesti.⁶⁸

4.2.2. Ciljana terapija

Ciljana terapija oblik je antitumorske terapije u kojoj se koriste lijekovi koji se specifično vežu na protein koji je pojačano eksprimiran u tumorskim stanicama, dok ga u zdravim stanicama

nema ili ga ima u maloj količini. Jedan od najpoznatijih primjera ciljane terapije u medicini je imatinib, inhibitor BCR-ABL tirozin-kinaze koja je važna u patogenezi kronične mijeloične leukemije.

Venetoclax je selektivni Bcl-2 (B-stanični limfom-2, engl. *B-cell lymphoma-2*) inhibitor koji se već koristi u liječenju akutne mijeloične leukemije, non-Hodgkinovog limfoma i kronične limfocitne leukemije. Budući da se translokacija t(11;14) koja rezultira povećanom ekspresijom Bcl-2 proteina nalazi u 20% pacijenata s multiplim mijelomom, intenzivno se istražuje primjena Venetoclaxa u liječenju multiplog mijeloma. Kliničke studije na pacijentima s relapsom ili refraktornim multiplim mijelom pokazuju odgovor na terapiju u 21% do 67% pacijenata.⁶⁹ Važno je napomenuti kako su pojedine kliničke studije prekinute zbog opaženog većeg relativnog rizika za smrtni ishod kod pacijenata koji su primali Venetoclax, što baca sumnju u sigurnost primjene ovog lijeka.¹⁸

Vemurafenib je selektivni inhibitor BRAF V600E kinaze koji se koristi u liječenju metastatskog melanoma, nesitnostaničnog karcinoma pluća, glioma, histiocitoze Langerhansovih stanica i papilarnog karcinoma štitnjače. Budući da se BRAF V600E mutacija javlja u 7% do 21% pacijenata s multiplim mijelomom, pojedine studije ocjenjuju učinkovitost vemurafeniba u liječenju ovih bolesnika. U jednoj od njih, na 9 pacijenata s relapsom ili refraktornim multiplim mijelomom i potvrđenom BRAF V600E mutaciju, dva pacijenta su imala dugotrajan odgovor na terapiju, od kojih je jedan bio vrlo dobar parcijalni odgovor, a drugi parcijalni odgovor.⁷⁰

4.2.3. Konjugati protutijela i lijeka

Konjugat protutijela i lijeka je kombinacija monoklonskog protutijela na koje je vezan citotoksični lijek. Na ovaj se način, u teoriji, povećava protutumorska aktivnost lijeka i smanjuju nuspojave budući da je citotoksični lijek usmjeren isključivo na stanice tumora.

Konjugat protutijela i lijeka čija se učinkovitost ispituje u liječenju multiplog mijeloma je belantamab mafodotin. Sastoji se od monoklonskog protutijela usmjerenog protiv BCMA i monometil auristatina F koji je inhibitor mikrotubula. Odgovor na monoterapiju ovim lijekom pojavljuje se u 31% do 34%, a odgovor na kombinaciju ovog lijeka i bortezumiba javlja se u 78% pacijenata.^{71,72}

4.2.3. Bispecifična protutijela

Bispecifična protutijela su vrsta monoklonalnih protutijela koja se u isto vrijeme vežu na CD3 receptor na T-limfocitima i sa antigenom na tumorskim stanicama. Posebna vrsta bispecifičnih protutijela zovu se BiTE (bispecifični aktivator T-stanica, engl. *bispecific T-cell engager*). Prvi odobreni BiTE bio je blinatumomab koji se koristi za liječenje akutne limfoblastične leukemije, a FDA ga je odobrila 2014.^{63,73} Blinatumomab se u isto vrijeme veže na CD3 receptor na limfocitima i na CD19 na tumorskim stanicama.⁷³ Glavne nuspojave ovog tipa liječenja jesu sindrom otpuštanja citokina i neurotoksičnost.

Jedan BiTE čija se efikasnost u liječenju multiplog mijeloma trenutno ispituje je AMG 420. Njegova meta je BCMA na mijelomskim stanicama i CD3 na T-limfocitima. Odgovor na terapiju pokazalo je 70% pacijenata, 38% pacijenata je razvilo sindrom otpuštanja citokina, a nijedan pacijent nije razvio nuspojave središnjeg živčanog sustava.⁷⁴

Teclistamab je još jedno bispecifično protutijelo koje se proučava u liječenju multiplog mijeloma. Mete su mu također BCMA i CD3. Od 78 pacijenata u studiji, 67% je odgovorilo na terapiju, sindrom otpuštanja citokina opažen je u 56%, a neurotoksičnost u 8% pacijenata.⁷⁵

4.2.2. CAR-T stanična terapija

CAR-T stanice su genetički modificirani T-limfociti koji se koriste za liječenje pretežno limfoproliferativnih bolesti. Liječenje se sastoji u tome da se izoliraju pacijentovi T-limfociti koji se nakon toga modificiraju na način da eksprimiraju poseban receptor, zvan CAR konstrukt (engl. *CAR construct*). CAR konstrukt se sastoji od jednolančanog varijabilnog fragmenta koji ima funkciju prepoznavanja antigena (scFV, engl. *single-chain variable fragment*), T-staničnu aktivacijsku domenu porijeklom iz CD3 molekule i jednu od kostimulacijskih domena.⁷⁶

Prva CAR-T terapija zvala se tisagenlecleucel T i odobrena je 2017. godine od FDA.⁶³ To je terapija čija su djelatna tvar bile anti-CD19 CAR-T stanice, a koristi se za liječenje B-stanične akutne limfoblastične leukemije.⁷⁷ Osim kod B-ALL, studije pokazuju ohrabrujuće rezultate CAR-T terapije u liječenju non-Hodgkinovog limfoma, kronične limfocitne leukemije te Hodgkinovog limfoma. Rezultati u liječenju solidnih tumora nisu toliko dobri.⁷⁸

Primjena CAR-T stanica povezana je i sa razvojem specifičnih nuspojava. Dvije najčešće spominjane jesu CRS (sindrom otpuštanja citokina, engl. *cytokine release syndrome*) i CRES (sindrom encefalopatije povezane s CAR-T stanicama, engl. *CAR-T cell-related encephalopathy syndrome*).⁷⁶ CRS nastaje zbog masovnog otpuštanja proupalnih citokina nakon infuzije CAR-T stanica, a karakteriziran je vrućicom, općim lošim stanjem i umorom, hipotenzijom, hipoksemijom i sindromom povećane propusnosti kapilara (engl. *capillary leak syndrome*). Najčešće je riječ o samoograničavajućoj bolesti, a za teže je slučajeve indicirana primjena steroida ili tocilizumaba.⁷⁹ Većina studija pokazala je incidenciju CRS-a u rasponu od 8% do 50%.⁷⁶ Mehanizam nastanka CRES-a nije do kraja razjašnjen, a neki od predloženih patofizioloških mehanizama uključuju disfunkciju monocita, disfunkciju endotela te poremećaj krvno-moždane barijere. Simptomi i znakovi CRES-a uključuju konfuznost, poremećaj pažnje, afaziju, meningizam, mioklonus i toničko-kloničke grčeve. Većina (90%-95%) neuroloških promjena u CRES-u je reverzibilna. Trenutno ne postoji učinkovita terapija CRES-a, a liječenje se sastoji od primjene IL-6, s nejasnom učinkovitošću, te prevencije moždanog edema.⁷⁹ Incidencija CRES-a procjenjuje se na 10% do 60%.⁷⁶

Zbog ohrabrujućih rezultata u liječenju limfoproliferativnih bolesti, intenzivno se istražuje primjena CAR-T terapije u liječenju multiplog mijeloma. Idealni antigen kao meta CAR-T terapije je onaj antigen koji se nalazi na svim tumorskim stanicama, dok se na zdravim tkivima ne nalazi ili se nalazi u jako maloj količini. To je kod multiplog mijeloma problem jer napredovanjem bolesti dolazi do razvoja više klonova tumorskih stanica koji ekspimiraju različite antigene na površini. Antigeni za koje su do sada proizvedene CAR-T stanice su BCMA (antigen maturacije B stanica, engl. *B-cell maturation antigen*), CD19, CD38, CD138/sindekan-1, SLAMF7/CS1, GPRC5D (receptor sparen s G proteinom, klasa C, grupa 5, član D; engl. *G-protein coupled receptor, class C, group 5, member D*) te NKG2D (receptor stanica prirodnih ubojica, grupa 2D; engl. *Natural Killer Group 2D receptor*).⁸⁰ Najveći broj kliničkih studija trenutno istražuje učinkovitost CAR-T stanica usmjerenih na BCMA antigen. Meta-analiza 20 studija na ukupno 44 pacijenta sa relapsom i refrakternim multiplim mijelomom koji su liječeni CAR-T stanicama usmjerenim na BCMA pokazala je odgovor na terapiju u 84% sudionika, a kod 43% je postignuta kompletna remisija bolesti. CRS visokog stadija prijavljen je u 15%, a neurotoksičnost u 17% pacijenata.⁸⁰ Jedina trenutno odobrena CAR-T terapija u Europi i SAD-u je *idecabtagene vicleucel*, kojeg je FDA odobrila u ožujku 2021. godine. Riječ je CAR-T stanicama usmjerenim na BCMA, a odobren je za korištenje kod pacijenata nakon četiri ili više linija terapije.⁶³ U studiji ovog lijeka, odgovor na terapiju imalo

je 85% pacijenata, a 43% je postiglo kompletnu remisiju bolesti. CRS stupnja 3 ili više imalo je 6% pacijenata, a neurotoksičnost 42%, uglavnom blagog stupnja.⁸¹

4.2.2.1. Alogenične CAR-T stanice

Jedan od glavnih problema kod primjene autolognih CAR-T stanica jest dugo vrijeme potrebno za pripremu pacijentovih limfocita, što je pogotovo nezgodno za pacijente u progresiji bolesti. Alogenične CAR-T stanice prikupljene od zdravih donora imaju tu prednost što su spremne za upotrebu kad god su potrebne i jednostavnije je na njima raditi preinake poput *multi-targetinga*, što je modifikacija CAR-T stanica tako da one budu usmjerene istovremeno na dva različita antigena. Glavni nedostatak alogeničnih CAR-T stanica je mogućnost uzrokovanja GvHD-a te brza eliminacija stanica putem HvD-a.⁸⁰ Trenutno su u tijeku prekliničke studije koje putem posebnih efektorskih nukleaza ili pomoću CRISPR/Cas9 (klasterirana pravilno razmnaknuta kratka palindromska ponavljanja/CRISPR-povezani protein 9, engl. *clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9*) modificiraju CAR-T stanice kako bi smanjili GvHD i HvD učinke.⁸²

4. ZAKLJUČAK

Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica u multiplom mijelomu u većini objavljenih studija, pa tako niti u našoj, nije pokazala značajnu prednost pred trenutnim standardom liječenja multiplog mijeloma. Iako mali broj pacijenata dobro odgovori na alogeničnu transplantaciju, smrtnost kao posljedica liječenja, pogotovo s obzirom na stariju životnu dob većine pacijenata, čini se kao prevelik rizik. Jedina skupina pacijenata za koju se čini da bi mogla imati koristi od ovog oblika terapije su mladi, visoko motivirani pacijenti s bolesti visokog rizika koja ima male šanse da odgovori na standardne protokole liječenja. Zbog ohrabrujućih rezultata studija na novim oblicima terapije multiplog mijeloma, primarno bispecifičnim antitijelima i CAR-T stanicama, čini se malo vjerojatno da će u budućnosti, barem u ovom obliku, alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica preuzeti primat i postati metoda izbora u liječenju multiplog mijeloma.

POPIS LITERATURE

1. Hoffmann R, Benz EJ, Silberstein LE, et al. *Hematology: Basic Principles and Practice, Seventh Edition*. 7th ed. Elsevier; 2018.
2. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. 2016;(Table 1):470-477. doi:10.3238/arztbl.2016.0470
3. Šekerija M, Bubanović L, Novak P, et al. HZJZ, Registar za rak Croatian National Cancer Registry INCIDENCIJA RAKA U HRVATSKOJ Bilten 2018. *Bilten*. 2018;(37).
4. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Sergentanis IN, Karadimitris A, Terpos E, Dimopoulos MA. Alcohol intake, alcoholic beverage type and multiple myeloma risk: A meta-analysis of 26 observational studies. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(5):1484-1501. doi:10.3109/10428194.2014.956312
5. Apor E, O'Brien J, Stephen M, Castillo JJ. Systemic lupus erythematosus is associated with increased incidence of hematologic malignancies: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Leuk Res*. 2014;38(9):1067-1071. doi:10.1016/j.leukres.2014.06.025
6. Sergentanis TN, Zagouri F, Tsilimidos G, et al. Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2015;15(10):563-577.e3. doi:10.1016/j.clml.2015.06.003
7. Yu AS, Chertow GM, Luyckx VA, et al. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11th ed. Elsevier; 2020.
8. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*. 2009;49(8):1211-1225. doi:10.1086/605664
9. Tomlinson R. Multiple myeloma. 2018;4(8):526-529.
10. Mosebach J, Thierjung H, Schlemmer H, Delorme S. Multiple Myeloma Guidelines and Their Recent Updates : Implications for Imaging Leitlinien zum multiplen Myelom und ihre aktuellen Anpassungen : Konsequenzen für die Bildgebung Authors Importance of imaging in the diagnosis of MM Background of multiple my. Published online 2019. doi:10.1055/a-0897-3966
11. Mina R, D'Agostino M, Cerrato C, Gay F, Palumbo A. Plasma cell leukemia: update on biology and therapy. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(7):1538-1547. doi:10.1080/10428194.2016.1250263

12. Joseph NS, Gentili S, Kaufman JL, Lonial S, Nooka AK. SOHO Supplement 2017 High-risk Multiple Myeloma : De fi nition and Management. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2017;17(July):S80-S87. doi:10.1016/j.clml.2017.02.018
13. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and Cytogenetics of Multiple Myeloma: A Workshop Report. *Cancer Res.* 2004;64(4):1546-1558. doi:10.1158/0008-5472.CAN-03-2876
14. Manier S, Salem KZ, Park J, Landau DA, Getz G, Ghobrial IM. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(2):100-113. doi:10.1038/nrclinonc.2016.122
15. Castaneda O, Baz R. Multiple Myeloma Genomics - A Concise Review. *Acta Med Acad.* 2019;48(1):57-67. doi:10.5644/ama2006-124.242
16. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863-2869. doi:10.1200/JCO.2015.61.2267
17. Firth J. Haematology: multiple myeloma. *Clin Med (Northfield Il).* 2019;19(1):58 LP - 60. doi:10.7861/clinmedicine.19-1-58
18. Branagan A, Lei M, Lou U, Raje N. clinical reviews abstract Current Treatment Strategies for Multiple Myeloma. 2020;16(1):5-15. doi:10.1200/JOP.19.00244
19. Coriu D, Dytfeld D, Niepel D, et al. Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in selected Central and Eastern European countries. *Polish Arch Intern Med.* 2018;128. doi:10.20452/pamw.4305
20. Dimopoulos MA, Kastiris E, Terpos E, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1544-1557. doi:10.1200/JCO.2015.65.0044
21. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia.* 2015;29(8):1721-1729. doi:10.1038/leu.2015.80
22. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-e346. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6
23. Durie PBGM, Oschin CS, Angeles L, et al. VRD versus RD. 2018;389(10068):519-527. doi:10.1016/S0140-6736(16)31594-X.Bortezomib
24. Mohty M, Terpos E, Mateos MV, et al. Multiple Myeloma Treatment in Real-world Clinical

- Practice: Results of a Prospective, Multinational, Noninterventional Study. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2018;18(10):e401-e419. doi:10.1016/j.clml.2018.06.018
25. Nahi H, Hulin C, Quach H, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. Published online 2019. doi:10.1056/NEJMoa1817249
 26. Kyle RA, Steensma DP. History of Multiple Myeloma. Published online 2011. doi:10.1007/978-3-540-85772-3
 27. Bayrd ED, Heck FJ. Multiple myeloma: A review of eighty-three proved cases. *J Am Med Assoc.* 1947;133(3):147-157. doi:10.1001/jama.1947.02880030001001
 28. Melphalan - Wikipedia, the Free Encyclopedia. Accessed March 1, 2021. <https://en.wikipedia.org/wiki/Melphalan>
 29. Lenalidomide - Wikipedia, the Free Encyclopedia. Accessed January 3, 2021. <https://en.wikipedia.org/wiki/Lenalidomide>
 30. Warren EH, Zhang XC, Li S, et al. Effect of MHC and non-MHC donor/recipient genetic disparity on the outcome of allogeneic HCT. *Blood.* 2012;120(14):2796-2806. doi:10.1182/blood-2012-04-347286
 31. Zaklada Ana Rukavina. Accessed March 1, 2021. <https://zaklada-ana-rukavina.hr/>
 32. Jansen J, Hanks S, Thompson JM, Dugan MJ, Akard LP. Transplantation of hematopoietic stem cells from the peripheral blood. *J Cell Mol Med.* 2005;9(1):37-50. doi:10.1111/j.1582-4934.2005.tb00335.x
 33. Copelan EA, Malik S, Avalos BR. Peripheral Blood Hematopoietic Stem-cell Mobilization for Autologous Transplantation. *Oncol Hematol Rev.* 2011;07(01):75. doi:10.17925/ohr.2011.07.1.75
 34. Weisdorf DJ, Wingard JR, Cutler CS, et al. Peripheral-Blood Stem Cells versus Bone Marrow from Unrelated Donors. Published online 2012:1487-1496. doi:10.1056/NEJMoa1203517
 35. European Bone Marrow Transplant. Accessed April 1, 2021. <https://www.ebmt.org/>
 36. Wang Y, Liu D, Xu L, et al. 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):821-830. doi:10.1016/j.bbmt.2010.08.023
 37. Berglund S, Magalhaes I, Gaballa A, Vanherberghen B, Uhlin M. Advances in umbilical cord blood cell therapy : the present and the future. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;0(0).

doi:10.1080/14712598.2017.1316713

38. Eapen M, Rubinstein P, Zhang M, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia : a comparison study. Published online 2007:1947-1954.
39. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies The EBMT Handbook*.
40. Cahu X, Labopin M, Giebel S, et al. Impact of conditioning with TBI in adult patients with T-cell ALL who receive a myeloablative allogeneic stem cell transplantation : a report from the acute leukemia working party of EBMT. *Nat Publ Gr*. 2015;(April):1-7.
doi:10.1038/bmt.2015.278
41. Saint-antoine H, Baron F, Mohty M, et al. disease prevention in the setting of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation : a review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. 2017;102(2).
doi:10.3324/haematol.2016.148510
42. Reddy P, Ferrara JLM. Immunobiology of acute graft-versus-host disease. *Blood Rev*. 2003;17(4):187-194. doi:10.1016/S0268-960X(03)00009-2
43. Sakoda Y, Hashimoto D, Asakura S, et al. Donor-derived thymic-dependent T cells cause chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2007;109(4):1756-1764. doi:10.1182/blood-2006-08-042853
44. ECIS - European Cancer Information System. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php>
45. Mina R. Is There Still a Role for Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma ? Published online 2019. doi:10.1002/cncr.32060
46. Gonsalves WI, Buadi FK, Ailawadhi S, et al. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma : a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement. *Bone Marrow Transplant*.
doi:10.1038/s41409-018-0264-8
47. Ikeda T, Mori K, Kawamura K, et al. Comparison between autologous and allogeneic stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma relapsing / progressing after autologous stem cell transplantation. 2019;(October):586-594. doi:10.1002/hon.2688
48. Sobh M, Michallet M, Gahrton G, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: Trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia*. 2016;30(10):2047-2054.

doi:10.1038/leu.2016.101

49. Patriarca F, Einsele H, Spina F, et al. Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma relapsed after autograft: A multicenter retrospective study based on donor availability. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(4):617-626. doi:10.1016/j.bbmt.2011.07.026
50. Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T, et al. Comparative efficacy of tandem autologous versus autologous followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol*. 2013;6(1):1. doi:10.1186/1756-8722-6-2
51. Roos-Weil D, Moreau P, Avet-Loiseau H, et al. Impact of genetic abnormalities after allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma: A report of the société française de Greffe de Moelle et de thérapie cellulaire. *Haematologica*. 2011;96(10):1504-1511. doi:10.3324/haematol.2011.042713
52. Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: Long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood*. 2013;121(25):5055-5063. doi:10.1182/blood-2012-11-469452
53. Dhakal B, Vesole DH, Hari PN. Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: Is there a future? *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(4):492-500. doi:10.1038/bmt.2015.325
54. Bensinger WI, Maloney D, Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2001;38(3):243-249. doi:10.1016/S0037-1963(01)90016-2
55. Gahrton G, Tura S, Ljungman P. Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Multiple Myeloma. *New English J Med*. 1990;323(16):1120-1123.
56. Rosiñol L, Pérez-Simón JA, Sureda A, et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2008;112(9):3591-3593. doi:10.1182/blood-2008-02-141598
57. Giaccone L, Storer B, Patriarca F, et al. Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood*. 2011;117(24):6721-6727. doi:10.1182/blood-2011-03-339945
58. Mehta J, Tricot G, Jagannath S, et al. *Salvage Autologous or Allogeneic Transplantation for Multiple Myeloma Refractory to or Relapsing after a First-Line Autograft?* Vol 21.; 1998. <http://www.stockton-press.co.uk/bmt>

59. Gibson J, Schouten HC. Second Transplants for Multiple Myeloma Relapsing After a Prior Autotransplant – Reduced. 2014;49(3):416-421. doi:10.1038/bmt.2013.187.SECOND
60. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 9th ed. Elsevier; 2018.
61. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754-766. doi:10.1056/nejmoa1606038
62. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en>
63. FDA. <https://www.fda.gov/>
64. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020;34(7):1875-1884. doi:10.1038/s41375-020-0711-6
65. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2104-2115. doi:10.1056/nejmoa1817249
66. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;379(19):1811-1822. doi:10.1056/nejmoa1805762
67. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621-631. doi:10.1056/nejmoa1505654
68. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10214):2096-2107. doi:10.1016/S0140-6736(19)32556-5
69. Vaxman I, Sidiqi MH, Gertz M. Venetoclax for the treatment of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(12):915-920. doi:10.1080/17474086.2018.1548931
70. Raje N, Chau I, Hyman DM, Ribrag V, Blay J-Y. Vemurafenib in Patients With Relapsed Refractory Multiple Mutations : A Cohort of the Study. *JCO Precis Oncol*. Published online 2019.
71. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):207-221. doi:10.1016/S1470-2045(19)30788-0
72. Nooka AK, Stockerl-Goldstein K, Quach H, et al. DREAMM-6: Safety and tolerability of

- belantamab mafodotin in combination with bortezomib/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):8502-8502.
doi:10.1200/jco.2020.38.15_suppl.8502
73. Shah UA, Mailankody S. Emerging immunotherapies in multiple myeloma. *BMJ*. 2020;370(fig 1). doi:10.1136/bmj.m3176
74. Topp MS, Duell J, Zugmaier G, et al. Anti-B-cell maturation antigen bite molecule AMG 420 induces responses in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2020;38(8):775-783.
doi:10.1200/JCO.19.02657
75. Usmani SZ, Mateos M-V, Nahi H, et al. Phase I study of teclistamab, a humanized B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM). *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):100-100.
doi:10.1200/jco.2020.38.15_suppl.100
76. Sermer D, Brentjens R. CAR T-cell therapy: Full speed ahead. *Hematol Oncol*. 2019;37(S1):95-100. doi:10.1002/hon.2591
77. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-448.
doi:10.1056/nejmoa1709866
78. Wang Z, Wu Z, Liu Y, Han W. New development in CAR-T cell therapy. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):1-11. doi:10.1186/s13045-017-0423-1
79. Hunter BD, Jacobson CA. CAR T-cell associated neurotoxicity: Mechanisms, clinicopathologic correlates, and future directions. *J Natl Cancer Inst*. 2019;(858):1-41.
80. Gagelmann N, Riecken K, Wolschke C, et al. Development of CAR-T cell therapies for multiple myeloma. *Leukemia*. 2020;34(9):2317-2332. doi:10.1038/s41375-020-0930-x
81. Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1726-1737.
doi:10.1056/nejmoa1817226
82. Sommer C, Boldajipour B, Kuo TC, et al. Preclinical Evaluation of Allogeneic CAR T Cells Targeting BCMA for the Treatment of Multiple Myeloma. *Mol Ther*. 2019;27(6):1126-1138.
doi:10.1016/j.ymthe.2019.04.001

ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici doc.dr.sc. Zinaidi Perić na svojoj pomoći pri pisanju ovog diplomskog rada. Njena ljubaznost, strpljivost i znanje koje je nesebično dijelila sa mnom oduševila me i još više pobudila moj interes i moju ljubav za ovim područjem medicine.

Zahvaljujem i dr.sc. Josipu Batiniću koji mi je otvorio vrata u svijet hematologije, pomogao mi u pronalasku teme i mentora te također svojim savjetima i vodstvom doprinio završnom izgledu diplomskog rada.

Želim zahvaliti svojoj obitelji te svojoj djevojci Barbari koji me uvijek podržavaju i dijele sa mnom teret teškoća na koje nailazim, ali i uvećavaju sreću koju proživljavam dok prolazim kroz život.

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 1.3.1997. u Bjelovaru. Osnovnu školu i gimnaziju završio sam u svom rodnom gradu. Nakon završene gimnazije, upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu.

Tijekom studija zainteresirao sam se za prirodne znanosti, ponajviše biokemiju i molekularnu biologiju, a također me oduševljavala praktična primjena ovih znanja u kliničkom radu. Spoj ovih interesa pronašao sam u području hematologije, koje me iz dana u dan sve više oduševljava posebnim patofiziologijama bolesti, brzim napredovanjem u dijagnostici i terapiji te primjenom metoda molekularne biologije u terapiji donedavno teških i neizlječivih bolesti. Zbog toga sam se odlučio početi baviti znanstvenim radom kako bih produbio svoje znanje iz hematologije. Sredinom prošle godine, prezentirao sam prikaz slučaja pod naslovom „Granulocytic Sarcoma – a Rare Case of Extramedullary Acute Myeloid Leukemia“ na studentskom kongresu *CROSS*.

Tijekom studija nagrađen sam Dekanovom nagradom za akademski uspjeh, Posebnom dekanovom nagradom za sudjelovanje u javnozdravstvenom projektu „Čuvajmo naše srce“, Potvrdom o izvrsnosti iz patofiziologije te nagradom za najbolje usmeno izlaganje na kongresu *CROSS* za izlaganje pod nazivom „Cherish Your Heart – a Public Health Project on Cardiovascular Health“. Član sam Studentske sekcije za kardiologiju, gdje posljednje dvije godine obnašam funkciju tajnika. Tijekom pandemije COVID-19 sudjelovao sam u studentskom volontiranju na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, a koje je prijavljeno za Rektorovu nagradu u tekućoj akademskoj godini. Sudjelovao sam na studentskim praksama u Rusiji (Sankt Peterburg) i Njemačkoj (Warstein, Sjeverna Rajna-Vestfalija).

Od 2017. godine volontiram na Salezijanskom oratoriju u župi sv. Marije Pomoćnice na Knežiji u pripremama učenika srednjih škola za ispit državne mature iz biologije. Aktivno se služim engleskim, njemačkim i španjolskim jezikom u govoru i pismu te pasivno francuskim i talijanskim jezikom.