Analiza uspješnosti programa alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica u KBC Zagreb tijekom 2016. godine

Trbojević, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:658868

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marija Trbojević

Analiza uspješnosti programa alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica u KBC Zagreb tijekom 2016. godine

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marija Trbojević

Analiza uspješnosti programa alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica u KBC Zagreb tijekom 2016. godine

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za hematologiju Klinike za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc Nadire Duraković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Mentor rada: doc.dr.sc Nadira Duraković

Popis i objašnjenje kratica:

HLA sustav – (engl. Human Leukocyte Antigen) antigeni tkivne podudarnosti

KMS – krvotvorne matične stanice

ALL – akutna limfoblastična leukemija

AML – akutna mijeloična leukemija

KLL – kronična limfocitna leukemija

OMF – osteomijelofibroza

SCID – (engl. Severe combined immunodeficiency) teška kombinirana imunodeficijencija

BAL – akutna bifenotipska leukemija

MH – (engl. Morbus Hodgkin) Hodgkinova bolest

NHL – non Hodgkinov limfom

MDS – mijelodisplastični sindrom

MM – multipli mijelom

PBSC – (engl. Peripheral blood stem cell) periferne krvotvorne matične stanice

GvHD – (engl. Graft-versus-host disease) reakcija presatka protiv primatelja

aGvHD – (engl. acute graft-versus host disease) akutna reakcije presatka protiv primatelja

cGvHD – (engl. chronic graft-versus host disease) kronična reakcija presatka protiv primatelja

MAC – (engl. myeloablative conditioning) mijeloablativno kondicioniranje

RIC – (engl. Reduced-intensity conditioning) kondicioniranje reduciranog intenziteta

EBMT – (engl. European Society for Blood and Marrow Transplantation) Europsko udruženje za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica

CVI –cerobrovaskularni inzult

DLI – infuzija donorskih limfocita

SADRŽAJ

1. SAŽETAK
2. SUMMARY
3. UVOD 1
4. CILJ RADA 4
5. ISPITANICI I METODE 4
6. REZULTATI 5
6.1 KARAKTERISTIKE BOLESNIKA 5
6.2 STANJE BOLESTI PRIJE TRANSPLANTACIJE 6
6.3 IZBOR DAVATELJA I VRSTA TRANSPLANTATA 6
6.4 VRSTA KONDICIONIRANJA 8
6.4.1 MIJELOABLATIVNO KONDICIONIRANJE 8
6.4.2 KONDICIONIRANJE REDUCIRANOG INTENZITETA 8
6.5 OPORAVAK PANCITOPENIJE 8
6.6 POJAVA REAKCIJE PRESATKA PROTIV PRIMATELJA 9
6.6.1 AKUTNA GRAFT VS HOST BOLEST 9
6.6.2 KRONIČNA GRAFT VS HOST BOLEST 10
6.7 POJAVA REAKTIVACIJE CITOMEGALOVIRUSNE INFEKCIJE 10
6.8 POJAVA RELAPSA 11
6.9 ODBACIVANJE TRANSPLANTATA 12
6.9.1 PRIMARNO ODBACIVANJE TRANSPLANTATA 12
6.9.2 SEKUNDARNO ODBACIVANJE TRANSPLANTATA 12
6.10 POTREBA ZA INFUZIJOM DONORSKIH LIMFOCITA 13
6.11 PREŽIVLJENJE 14
7. RASPRAVA 16
8. ZAKLJUČAK 19
9. ZAHVALE 21
10. LITERATURA 22
11. ŽIVOTOPIS 24

1. SAŽETAK

Analiza uspješnosti programa alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica u KBC Zagreb tijekom 2016. godine

Marija Trbojević

UVOD: Transplantacija krvotvornih matičnih stanica je terapijski postupak kojim se primjenom krvotvornih matičnih stanica nastoji nadomjestiti krvotvorni sustav osobe oboljele od stečenih ili kongenitalnih poremećaja krvotvornog sustava. U alogeničnoj transplantaciji bolesnik prima krvotvorne matične stanice od darivatelja koji može biti srodan ili nesrodan. Kao izvor krvotvornih matičnih stanica koristi se koštana srž, periferne krvotvorne matične stanice stimulirane G-CSF i krvotvorne matične stanice umbilikalne krvi.

METODE: U retrospektivnoj analizi obrađeni su podaci 75 bolesnika liječenih alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica u Zavodu za hematologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Analizirali smo oporavak pancitopenije, reaktivaciju CMV infekcije, pojavu relapsa, odbacivanje transplantaata i preživljenje kod bolesnika s hematološkim bolestima koji su liječeni alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica.

REZULTATI: Preživljenje nakon alogenične transplantacije KMS je 77,3% te se u skupini preživjelih njih 84,5% nalazi u remisiji. Medijan za oporavak panctiopenije kod bolesnika transplantirane perifernim KMS je 17 dana za leukocite, 18 dana za neutrofilne granulocite, 11 dana za trombocite a kod bolesnika transplantiranih koštanom srži je 18 dana za leukocite i neutrofilne granulocite i 17,5 dana za trombocite. Relaps se razvio kod 19% bolesnika. Kao komplikacija aGvHD se razvio kod 28% bolesnika s medijanom razvijanja od 54 dana. Pojava cGvHD je dijagnosticiran kod 12% bolesnika s medijanom razvijanja od 157 dana. Reaktivacija CMV infekcije je dijagnosticirana kod 46,7% bolesnika s medijanom pojavljivanja od 34 dana. Primarno odbacivanja transplantata razvilo se kod 2,7% bolesnika te se sekundarno odbacivanje razvilo kod 2,7% bolesnika.

ZAKLJUČAK: Program alogenične transplantacije je složeni terapijski postupak zbog brojnih i različitih bolesti koje mogu biti indikacije za alogeničnu transplantaciju, razvoja komplikacija povezanih sa postupkom i stalnog unaprjeđivanja samih metoda. Rezultati ovog rada pokazuju kako je liječenje alogeničnom transplantacijom KMS korisno jer je velik broj bolesnika izliječen ili im je omogućeno dugotrajno preživljenje bez znakova bolesti.

Ključne riječi: alogenična transplantacija, KMS, preživljenje

2. SUMMARY

Analysis of hematopoietic stem cell transplantation programme in UHC Zagreb in the year 2016

Marija Trbojević

BACKGROUND: Transplantation of the hematopoietic stem cells is a therapeutic procedure in which hematopoietic stem cell are used to replace a blood-borne system of a person suffering from acquired or congenital disorders of the bloodstream. In the case of allogeneic transplantation, a patient receives a hematopoietic stem cells from a donor who may be related or unrelated to patient. Bone marrow, peripheral stimulated with G-CSF and hematopoietic stem cells from umbilical blood are used as the source of the hematopoietic stem cells.

METHODS: In retrospective analysis data selection was done for 75 patients treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Division of hematology in the University Hospital Centre in Zagreb. We evaluated recovery of pancytopenia, reactivation of CMV infection, relapse rates, primary and secondary graft failure and overall survival rate for patients with hematologic diseases who were treated with allogeneic transplantation of the hematopoietic stem cells.

RESULTS: Overall survival rate after allogeneic transplantation is 77,3% and the patients who are alive 84,5% of them are in remisson. Median for recovery of pancytopenia in patients with PBSC is 17 days for leukocytes, 18 days for neutrophils and 11 days for platelets as compared with 18 days for leukocytes, neutrophils and 17,5 days for platelets in patients with bone marrow transplant. Relaps developed in 19% of patients. Complication of aGvHD developed in 28% of patients at a median of 54 days. cGvHD was diagnosed in 12% of patients at a median of 157 days. Reactivation of CMV infection has occurred in 46,7% of patients at a median of 34 days. Primary graft failure has occurred in 2,7% of patients while secondary graft failure has occured in 2,7% patients.

CONCLUSION: The program of allogeneic transplantation is a complex therapeutic procedure due to numerous and different diseases that may be indications for procedure, development of complications associated with the procedure and continuous improvement of the methods. The results of this study indicate that treatment with allogeneic transplantation is useful because a large number of patients are cured or have long-term survival without signs of disease.

KEYWORDS: allogeneic transplantation, PBSC, outcomes

3. UVOD

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica je terapijski postupak kojim se primjenom krvotvornih matičnih stanica nastoji nadomjestiti krvotvorni sustav osobe oboljele od stečenih ili kongenitalnih poremećaja krvotvornog sustava. (1)

S obzirom na donora krvotvornih matičnih stanica razlikuju se dvije vrste transplantacija (autologne i alogenične). Kod alogenične transplantacije primjenjene krvotvorne matične stanice potječu od druge osobe koja je u srodstvu s oboljelim ili od nesrodne osobe. (2) U ovom slučaju postoji genetički određena imunološka razlika između darivatelja i primatelja. Glavni čimbenik te razlike je HLA sustav. S obzirom na HLA sustav donor može biti HLA-identični srodnik, HLA podudaran nesrodan darivatelj, haploidentičan srodnik te HLA nepodudaran nesrodan darivatelj. (3) U brojnim istraživanjima su razlike između darivatelja i primatelja u HLA sustavu prepoznate kao patofiziološka podloga koja uzrokuje GvHD, odbacivanje transplantata i smanjenje ukupnog preživljenja. (4)

HLA-identični srodni darivatelj koji je podudaran u oba alela na svakom HLA-A, B, C, DRB1 i DQB1 lokusu se smatra najboljim prvim izborom s obzirom na brzu dostupnost darivatelja te na visoku histokompatibilnost antigena (5) Iako je vjerojatnost bolesnika između 13-51% da ima HLA-identičnog srodnog darivatelja kako je utvrdila studija Besse i kolega.(5) HLA podudaran nesrodan darivatelj se pronalazi u registrima dobrovoljnih darivatelja KMS te ovisno o frekvenciji pojedinih HLA genotipova u registru i etničkoj pripadnosti oboljelog za oko 30-70% oboljelih darivatelj će se pronaći u ovoj skupini. (6) Ishodi bolesnika transplantiranih od HLA podudarnog nesrodnog darivatelja podjednaki su sa ishodima pacijenata transplantiranih od HLA-identičnog srodnog darivatelja. (7) Ako se ne može pronaći donor u prethodno navedenim skupinama alternativa su haploidentični srodni darivatelji (podudarni u 5–9/10 ili 4–7/8 alela). (5) Novija istraživanja pokazuju kako su ishodi nakon haploidentične transplantacije s posttransplantacijskom primjenom ciklofosfamida usporedivi sa ishodima transplantacija od HLA-identičnog srodnog darivatelja kod pacijenata sa ALL, AML i limfomom.(8) Kod autologne transplantacije primatelju transplantata se infudiraju njegove vlastite krvotvorne matične stanice nakon primijenjene kemoterapije te je ova vrsta transplantacije pogodna za starije osobe jer ima manje komplikacija.

Prema Europskom društvu za transplantaciju koštane srži tijekom 2015. godine glavne indikacije za primjenu ovog postupka su bile neoplazme iz mijeloidne loze (AML, KML, mijeloproliferativne bolesti) sa udjelom od 25%, od čega su 96% alogenične; neoplazme limfocitnog sustava sa udjelom 65% od čega su 20% alogenične (ALL, KLL, Hodgkinova

bolest, non-Hodgkinova bolest i poremećaj plazma stanica); solidni tumori 4% od čega su 3% alogenične; ne maligni poremećaji 6% od čega su 90% alogenične te ostalo 0.4% (9) Izvori krvotvornih matičnih stanica su koštana srž, matične stanice iz periferne krvi stimulirane G-CSF (PBCS) te matične stanice iz pupkovine. Proporcija perifernih KMS kao izvora transplantata je 99% za autologne transplantacije i 71% za alogenične. Metoda prikupljanja perifernih KMS-a pokazala je više prednosti naspram prikupljanja iz koštane srži. Kod darivatelja izbjegnuta je primjena generalne anestezije, nije potrebna hospitalizacija (10) također značajno je smanjena pojava boli i slabosti u usporedbi sa prikupljanjem iz koštane srži (11). Velikom studijom pokazano je kako darivatelji perifernih KMS imaju manji rizik od razvoja ozbiljnih neželjenih događaja, nemaju povećani rizika za pojavu karcinoma, autoimunosih bolesti ili CVI u usporedbi s darivateljima koštane srži. (12) Prednosti su primijećene i kod primatelja jer dolazi do bržeg hematopoetskog oporavka i uspostave imunološkog sustava (10). Velika retrospektivna analiza koja je uključivala 824 pacijenata kao negativan utjecaj transplantacije perifernih KMS-a otkrila je povećanu incidenciju kroničnog GvHD nakon godinu dana. Kasnija retrospektivna analiza EBMT registra koja je uključivala 3465 odrasla bolesnika s AML i ALL također je otkrila veću incidenciju kroničnog GvHD nakon transplantacije perifernih KMS. No u istoj analizi prikazano je kako su učestalost aGvHD, preživljenje bez leukemije i ukupno preživljenje slični nakon transplantacije koštane srži i perifernih KMS. (13)

Za uspješnu transplantaciju potrebno je provesti terapiju kondicioniranja te ona spada u predtransplantacijsku obradu primatelja. Primarna funkcija kondicioniranja je citoredukcija malignih stanica i eradikcija osnovne maligne bolesti te kod alogenične transplantacije dodatno se postiže supresija i eradikcija imunosnog sustava primatelja te se spriječava odbacivanje darivateljevih stanica od strane primatelja. (5) Bacigalupo i suradnici su 2009. definirali tri vrste kondicioniranja s obzirom na duljinu trajanja pancitopenije i potrebom za nadomjeskom matičnih stanica. Mijeloablativno kondicioniranje (MAC od *engl. myeloablative conditioning*) uzrokuje ireverzibilnu pancitopeniju te je zahtjeva potporu matičnim stanicama za obnovu funkcije koštane srži i spriječavanje smrti zbog ijatrogene aplazije koštane srži. Nemijeloablativno kondicioniranje (NMA od *engl. non-myeloablative conditioning*) uzrokuje minimalnu citopeniju te ne zahtjeva potporu matičnim stanicama. Kondicioniranje reduciranog intenziteta (RIC *engl. recudec intensity conditioning*) uzrokuje citopeniju koja će biti produljena iako je s vremenom moguće očekivati autologni oporavak koštane srži ovaj režim ipak zahtjeva potporu matičnim stanicama jer produljena pancitopenija bi uzrokovala značajan mortalitet i morbiditet. RIC se razlikuje od MAC režima jer je doza alkilirajućih citotstatika ili ozračivanje cijelog tijela smanjeno za najmanje 30%. (14)

Intenzitet kondicionirajuće terapije je znatno varijabilan te ovisi o dijagnozi, remisijskom statusu te o osobinama bolesnika kao što su dob, dostupnost donora i o prisutnosti postojećih komorbiditeta. (15) RIC-om se ne postiže kompletna eradikcija bolesti ali se osigurava imunoablacija koja spriječava odbacivanje transplantata a kompletna eradikcija bolesti se temelji na graft versus tumor učinku. (5) U retrospektivnoj studiji koja je obuhvaćala 836 pacijenta s mijelodisplastičnim sindromom transplantiranih s HLA-identičnim darivateljem primijećena je povećana incidencija relapsa nakon RIC priprema dok je mortalitet povezan s transplantacijom smanjen u usporedbi sa MAC pripremom. Ukupno preživljenje je bilo slično u obje grupe. (16) Druga studija koja je obuhvaćala pacijente s AML pokazala je kako je incidencija aGVHD i mortaliteta povezanog s transplantacijom snižena dok je incidencija relapsa viša nakon RIC transplantacije. (17) Primjena RIC pripreme kod mladih i bolesnika sa standardnim rizikom je predmet rasprava, posebice nakon što je prospektivna randomizirana studija prekinuta jer su prvi rezultati ukazivali na bolje ishode kod bolesnika s MAC pripremom. (18) Reshef i Porter u svom radu su predložili da se kod pacijenata koji nemaju kontraindikacije s obzirom na dob, komorbiditete odabere MAC priprema a kod starijih bolesnika, težih komorbidteta prednost se daje RIC pripremi s obzirom kako je kod tih skupina MAC priprema povezana sa visokom toksičnosti. (18)

Nakon transplantacije oporavak pancitopenije u perifernoj krvi sa neutrofilima $>0,5x10^9$ L i trombocitima $>20x10^9$ L je prvi znak uspješne uspostave funkcije transplantata te označava ranu fazu oporavka. Brzina oporavka ovisi o izvoru KMS gdje kod transplantacije koštanom srži oporavak neutrofila prosječno nastupi nakon 22 dana za razliku od PBSC gdje je oporavak nastupi prosječno tjedan dana ranije. Potpuni oporavak leukocita će nastupiti oko 4 tjedna nakon transplantacije dok će vrijednosti limofocita B i T te njihove funkcije normalu postići u fazi kasnog oporavka koja nastupa nakon 3. mjeseca a traje i do godinu dana. (3)

Posttransplantacijsko razdoblje je praćeno brojnim komplikacija koje bitno utječu na uspješnost liječenja i ukupno preživljenje. Kao najčešća komplikacija koja uzrokuje značajan komorbiditet i mortalitet navode se infekcije. (3) Razvoju infekcije pogoduju rizični faktori: stanje hematološke bolesti pri transplantaciji, komorbiditeti, stupanj neutropenije, prekid anatomskih barijera (ozljede sluznica, intravenski kateteri), smanjena funkcija T i B limfocita te primjena imunosupresivne terapije. U ranom razdoblju nakon transplantacije najčešći uzročnici infekcija su gram-pozitivne i -negativne bakterije, Candida spp, Aspergillus spp. dok su najčešće vrste infekcija bakterijemija/sepsa, pneumonija, sinusitis, celulitis. Nakon prihvata transplantata najčešće se razvijaju virusne infekcije (citomegalovirus, adenovirusi, Pneumocystis jiroveci) te gljivične infekcije (Candida spp, Aspergillus spp). U kasnoj posttransplantacijskog fazi infekcije su povezane s cGvHD te najčešći uzročni infekcija su S.pneumoniae, H. influenza. (3)

Kao rezultat primjene alogeničnih T-limfocita razvija se reakcija presatka protiv primatelja u kojoj navedene stanice imunološki reagiraju protiv stanica primatelja. Ukoliko reakcija nastupi unutar prvih sto dana nakon transplantacije označava se kao akutni GvHD a nakon sto dana definira se kao kronični GvHD. Reakcija se nastoji smanjiti profilaktičkom primjenom imunosupresivnih lijekova (metotreksat, ciklosporin, takrolimus) te deplecijom T-stanica iz transplantata. (2)

Akutni GvHD je česta komplikacija koja se razvija u oko 40% liječenih alogeničnom transplantacijom KMS te je važan uzrok ranog morbiditeta i mortaliteta. (19) Prezentira se najčešće 2-4 tjedna posttransplantacijski sa makulopapuloznim osipom, perzistentnom anoreksijom i/ili dijarejom te jetrenom bolesti s povišenim bilirubinom i jetrenim enzimima. (2) Rizični faktori koji su povezani sa pojavom aGvHD su razlike u HLA sustavu, nesrodni darivatelji, starija dob bolesnika, izbor ženskih darivatelja za muške primatelje, vrsta profilakse.(3) Kronični GvHD se prezentira u 20-50% liječenih alogeničnom transplantacijom. Promjene nalikuju na multisistemne autoimune bolesti kao što su Sjogrenov sindrom, sistemna skleroza te će one zahvaćati kožu, sluznicu usne šupljine, oči, pluća i ostale unutranje organe. (19)

4. CILJ RADA

Cilj ovog rada je analizirati rezultate alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica u bolesnika liječenih u Zavodu za hematologiju u KBC-u Zagreb tijekom 2016. godine.

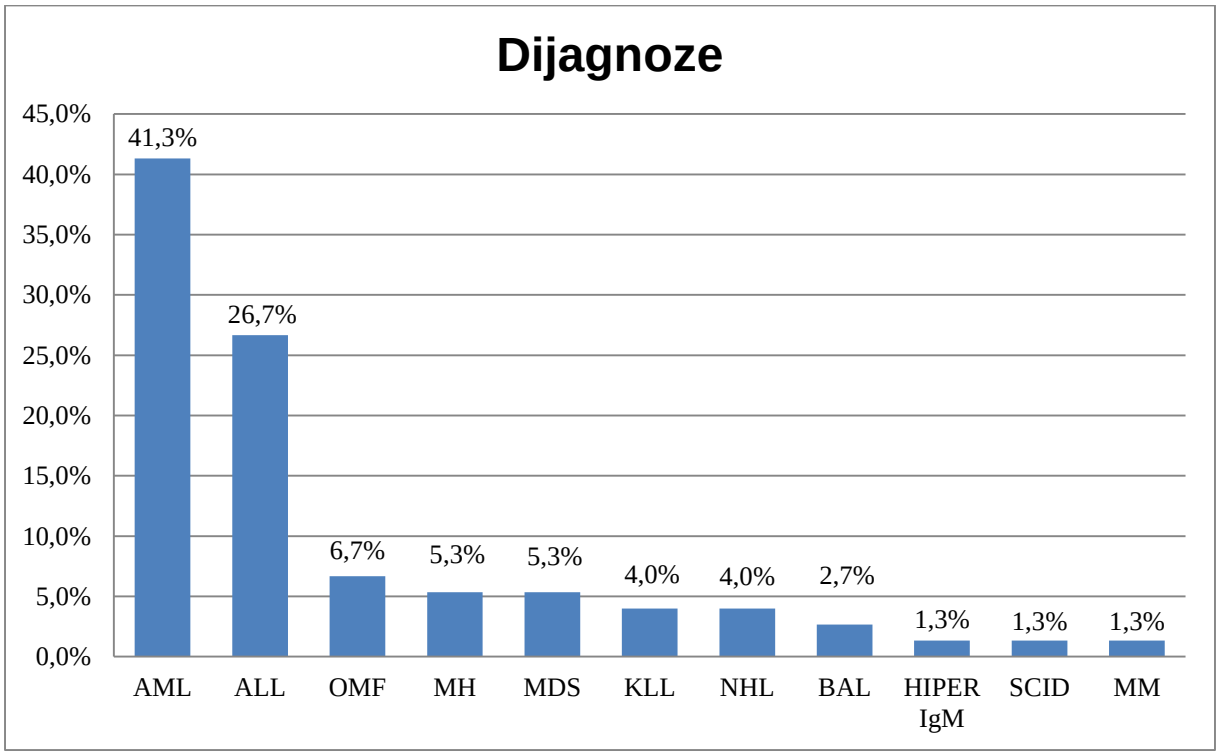
5. ISPITANICI I METODE

U ovom radu prikazani su podaci bolesnika transplantiranih alogeničnim KMS u Zavodu za hematologiju u KBC-u Zagreb tijekom 2016. godine. Ukupni broj ispitivanih osoba je 75. Podaci su dobiveni iz povijesti bolesti koji se nalaze u BIS-u (Bolnički informacijski sustav) tijekom ožujka 2017. godine. Retrospektivno su analizirani podaci bolesnika transplantiranih u 2016. godini te su podaci obrađeni deskriptivnom statistikom.

6. REZULTATI

6.1 KARAKTERISTIKE BOLESNIKA

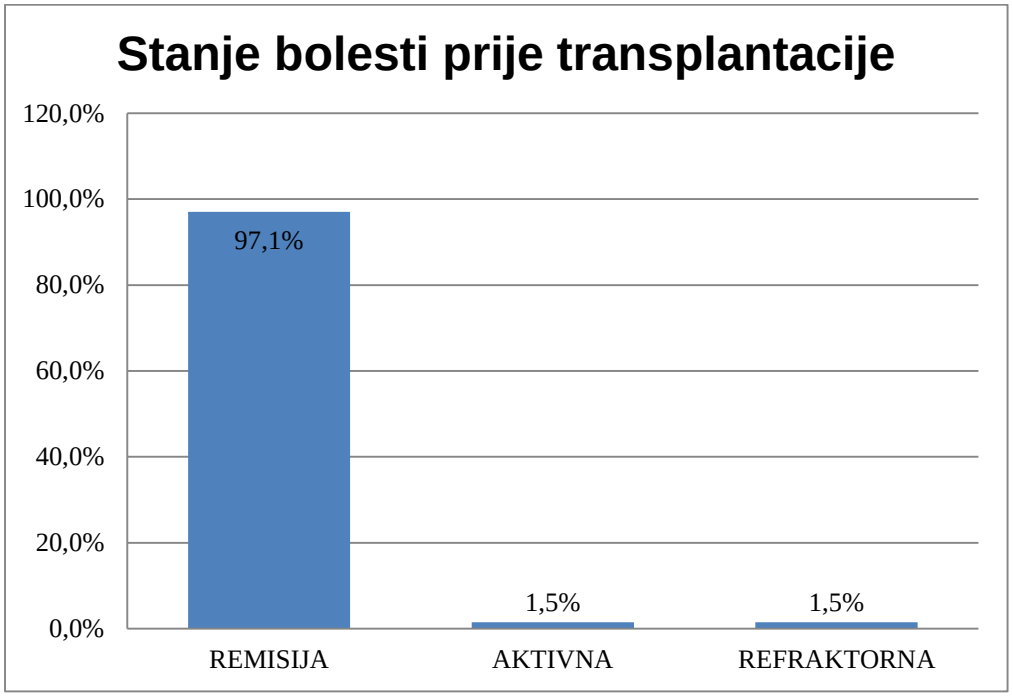
U radu je analizirano ukupno 75 bolesnika, od kojih je 43 (57,3%) muškog a 32 (42,7%) ženskog spola. Raspon dobi je od 1 godine do 67 godina a medijan ukupne dobne distribucije je 43 godine. Broj djece, odnosno mlađih od 18 godina je 9 (12,0%) s medijanom dobi od 8 godina. Od akutne mijeloične leukemije (AML) bolovalo je 31 (41,3%) bolesnika; od akutne limfloblastične leukemije (ALL) 20 (26,7%) bolesnika; od bifenotipske akutne leukemije 2 (2,7%) bolesnika; od Hodgkinove bolesti 4 (5,3%) bolesnika; od ne-Hodgkinovog limfoma 3 (4,0%) bolesnika; od kronične limfocitne leukemije 3 (4,0%) bolesnika; od osteomijelofibroze 5 (6,7%) bolesnika; od mijelodisplastičnog sindroma 4 (5,3%) bolesnika; te od multiplog mijeloma, hiper IgM sindroma i teške kombinirane imunodeficijencije po 1 (1,3%) bolesnik. (Slika 1)



Slika 1 Dijagnoze bolesnika transplantiranih alogeničnom transplantacijom

6.2 STANJE BOLESTI PRIJE TRANSPLANTACIJE

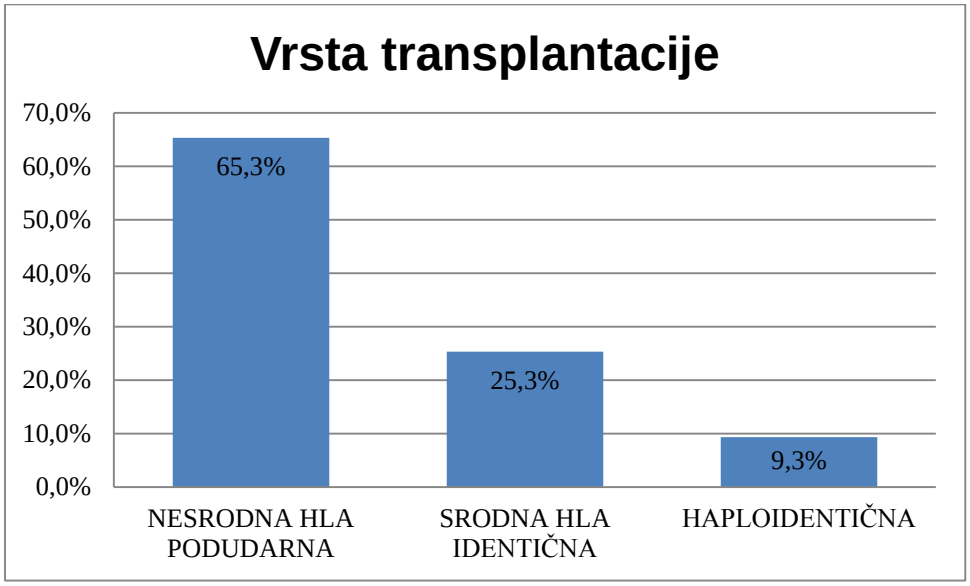
Kod 72% bolesnika bolest je dijagnosticirana prvi put dok se kod 13 (17,3%) bolesnika radilo o 1. relapsu bolesti, 3 (4,0%) bolesnika su imala 2. relaps a 1 (1,3%) bolesnik je imao 3. relaps bolesti, te kod 4 (5,3%) bolesnika razvila se transformacija osnovne bolesti. Od 68 bolesnika stanje remisije je postignuto u 66 (97,1%) bolesnika a 1 (1,5%) bolesnik je imao aktivnu bolest te 1 (1,5%) bolesnik je imao refraktornu bolest. (Slika 2) Od ostalih 7 bolesnika 2 je imalo tešku kombiniranu imunodeficijenciju te njih 5 primarnu mijelofibrozu.



Slika 2 Stanje hematološke bolesti prije transplantacije

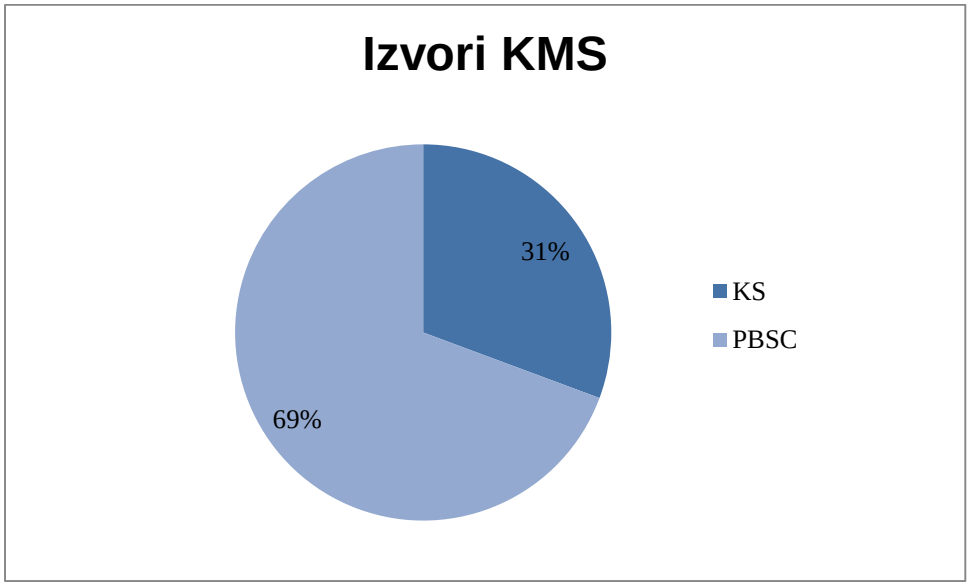
6.3 IZBOR DAVATELJA I VRSTA TRANSPLANTATA

Transplantacija od nesrodnog HLA podudarnog darivatelja je primijenjena kod 49 (65,3%) bolesnika a srodnu transplantaciju primilo je 26 (34,7%) bolesnika. U grupi bolesnika transplantiranih od srodnog darivatelja njih 7 (26,9%) je imalo haploidentičnog darivatelja a kod ostalih 19 (73,1%) darivatelj je bio HLA identičan.(Slika 3) Ovisno o srodstvu u 15 (57,7%) slučajeva darivatelj je bio brat oboljelog, u 9 (34,6%) sestra, u 1 (3,8%) sin te 1 (3,8%) majka.



Slika 3 Vrste alogeničnih transplantacije

Kao izvor krvotvornih matičnih stanica kod 23 (30,7%) bolesnika koristila se koštana srž a kod ostalih 52 (69,3%) bolesnika izvor su bile periferne krvotvorne matične stanice (PBSC). (Slika 4)



Slika 4 Izvori krvotvornih matičnih stanica

6.4 VRSTA KONDICIONIRANJA

6.4.1 MIJELOABLATIVNO KONDICIONIRANJE

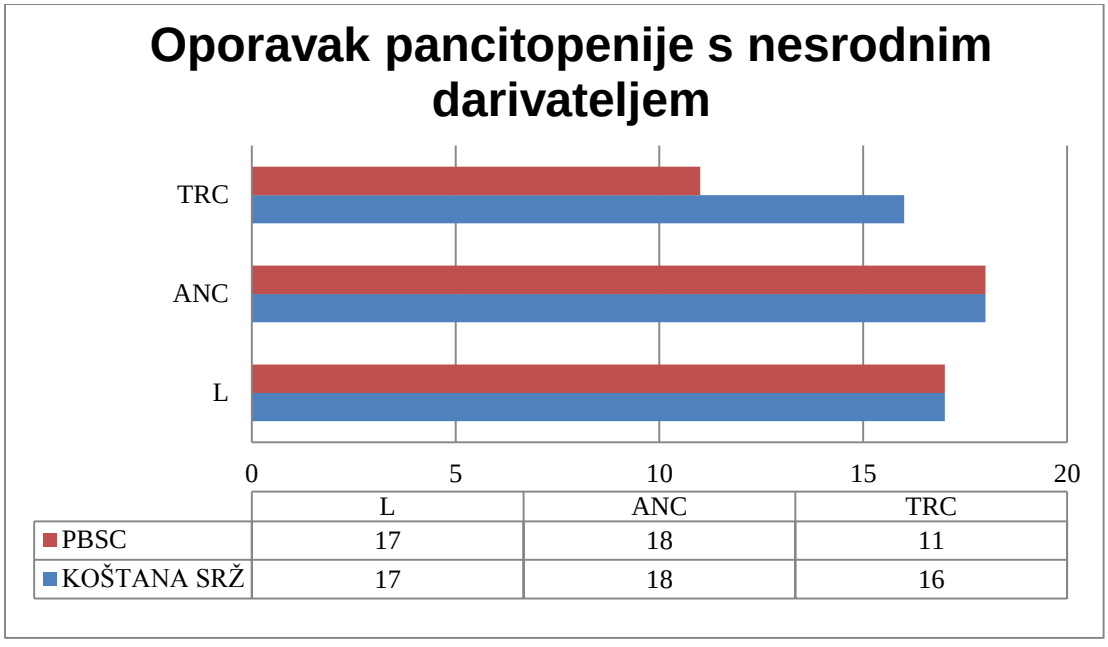
Mijeloablativno kondicioniranje primijenjeno je kod 31 (41,3%) bolesnika. Među njima njih 15 (48,4%) je bolovalo od ALL, od AML 11 (35,5%) bolesnika, od NHL 2 (6,5%) te je po 1 (3,2%) bolesnik bolovao od hiper IgM, OMF i SCID. Medijan dobne strukture je 25 godina.

6.4.2 KONDICIONIRANJE REDUCIRANOG INTENZITETA

Među 44 (58,7%) bolesnika koji su primili kondicioniranje reduciranog intenziteta njih 20 (45,5%) bolovalo je od AML, 5(11,4%) od ALL, od OMF,MDS i MH po 4 (9,1%) bolesnika, 3 (6,8%) od KLL, 2 (4,5%) od BAL te od NHL i MM je bolovao po 1 (2,3%) bolesnik. Medijan dobne strukture je 50 godina.

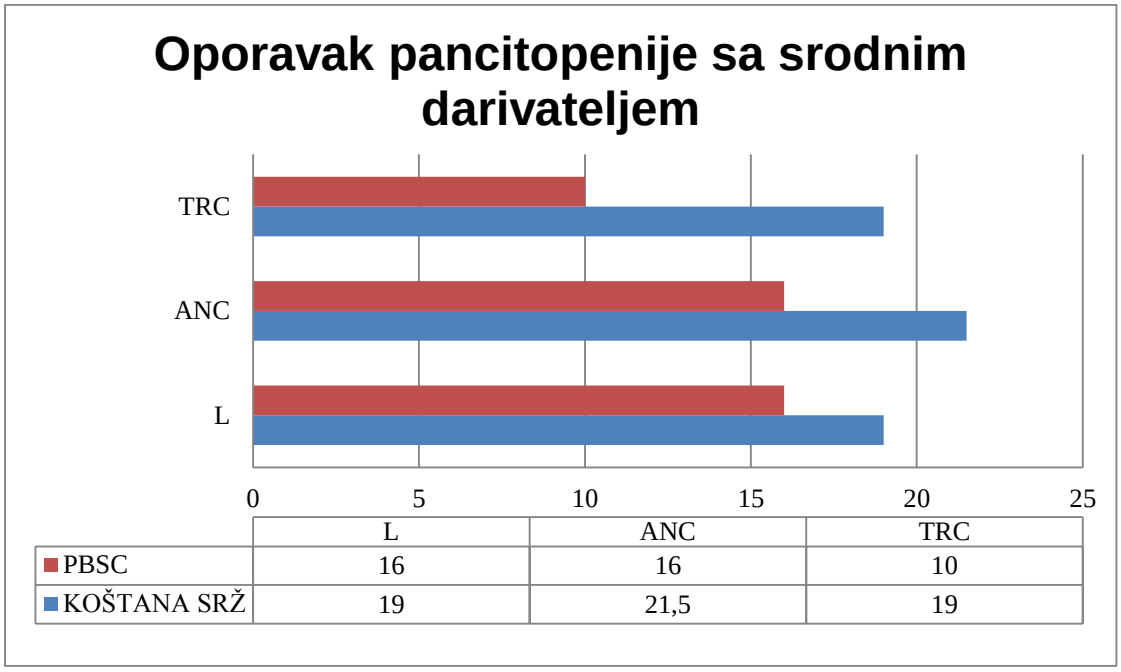
6.5 OPORAVAK PANCITOPENIJE

Kod 73 (97,3%) bolesnika medijan oporavka za leukocite iznad $1x10^9$ /L je 17 dana, za neutrofilne granulocite iznad $0,5x10^9$ /L 18 dana a za trombocite iznad $20x10^9$ /L medijan je 12 dana, dok su dvoje(2,7%) bolesnika bila trajno ovisna o transfuzijama trombocita. Kod bolesnika transplantiranih perifernim krvotvornim matičnim stanicama medijan za oporavak leukocita je 17 dana, neutrofilnih granulocita 18 dana te trombocita 11 dana. Kod bolesnika transplantiranih koštanom srži medijan za oporavak leukocita i neutrofilnih granulocita je 18 dana a trombocita 17,5 dana.



	L	ANC	TRC
PBSC	17	18	11
KOŠTANA SRŽ	17	18	16

Slika 5 Oporavak pancitopenije ovisno o izvoru transplantata kod bolesnika s nesrodnim darivateljem



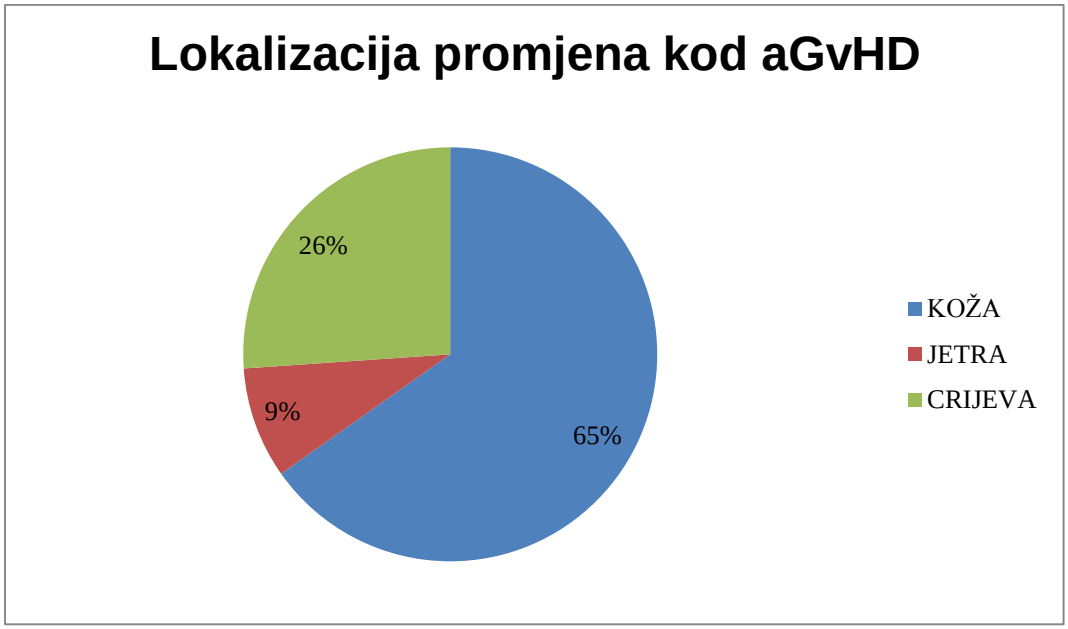
	L	ANC	TRC
PBSC	16	16	10
KOŠTANA SRŽ	19	21,5	19

Slika 6 Oporavak pancitopenije ovisno o izvoru transplantata kod bolesnika sa srodnim darivateljem

6.6 POJAVA REAKCIJE PRESATKA PROTIV PRIMATELJA

6.6.1 AKUTNA GRAFT VS HOST BOLEST

Kao komplikacija transplantacije aGvHD se razvio kod 21 (28,0%) bolesnika dok kod ostalih 54 (72,0%) nije zabilježena pojava simptoma koji se povezuju sa aGvHD. Lokalizacija promjena povezanih sa aGvHD dokazana je patohistološki na koži u 71,4% slučaja, u crijevima 28,6% te u jetri 9,5%. (Slika 7) S time da je 13 (61,9%) bolesnika imalo promjene samo na koži, 4 (19,0%) samo na crijevima a 2 (9,5%) samo na jetri dok je 2 (9,5%) bolesnika promjene imalo na koži i crijevima. Medijan za nastanak bolesti od datuma transplantacije je 54 dana. Među 49 bolesnika transplantiranih od nesrodnog darivatelja njih 32,7% je razvilo aGvHD. U istoj skupini s obzirom na izvor transplantata aGvHD je dijagnosticiran kod 36,4% bolesnika transplantiranih koštanom srži a uz perifernu krv taj udio je 31,6%. Od 26 bolesnika transplantiranih srodnim darivatelja njih 5 (19,2%) je razvilo navedenu komplikaciju. Od 57 bolesnika koji su primili antitimocitni globulin njih 18 (31,6%) je razvilo aGvHD a među 18 bolesnika koji nisu primili antitimocitni globulin njih 3 (16,7%) je razvilo navedenu komplikaciju.



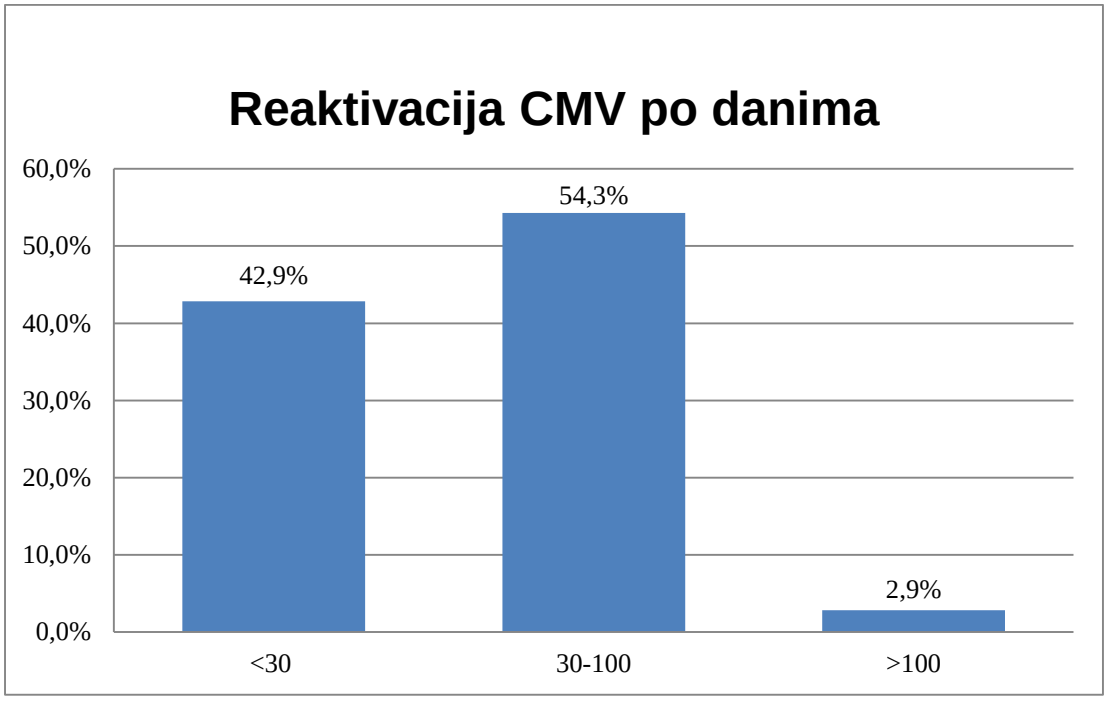
Slika 7 Lokalizacija promjena uzrokovanih aGvHD

6.6.2 KRONIČNA GRAFT VS HOST BOLEST

U razdoblju nakon 100 dana od transplantacije cGVHD se razvio kod 9 (12,0%) bolesnika dok kod ostalih 66 (88,0%) bolesnika nije bilo znakova cGVHD. Medijan za nastanak bolesti od datuma transplantacije je 157 dana a medijan dobi je 47 godina. Kod bolesnika s cGVHD kod njih 8 (88,9%) je izvor transplantata periferna krv, a kod 1 (11,1%) to je koštana srž. Od 9 bolesnika kojima je dokazan cGVHD nitko prethodno nije imao aGVHD. Od 57 bolesnika koji su primili antitimocitni globulin njih 5 (8,8%) je razvilo cGVHD a kod 18 bolesnika koji nisu primili antitimocitni globulin njih 4 (22,2%) je razvilo cGvHD.

6.7 POJAVA REAKTIVACIJE CITOMEGALOVIRUSNE INFEKCIJE

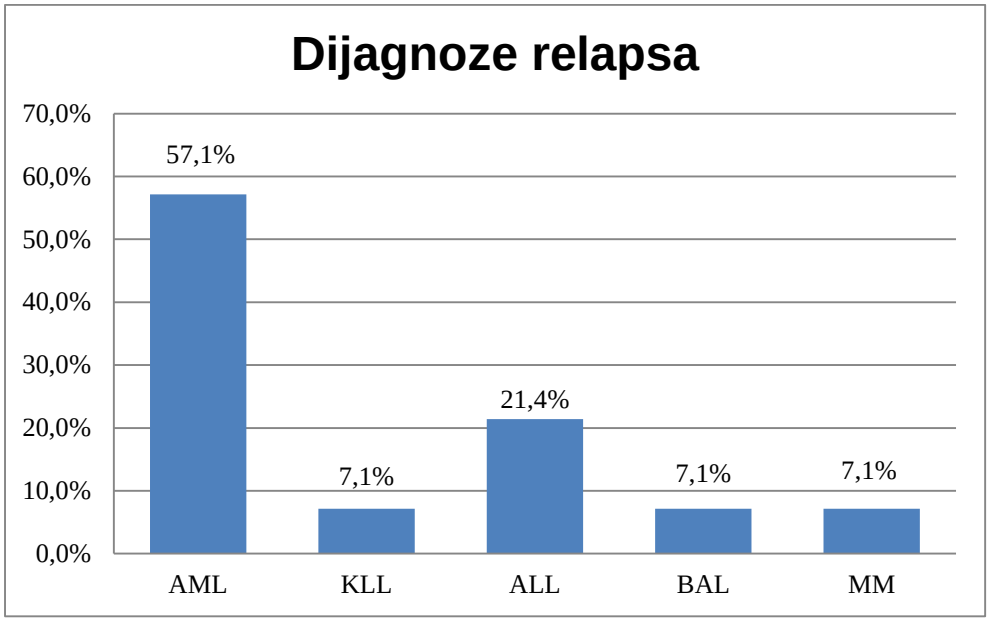
U posttransplantacijskom praćenju kvantitativnim PCR-om u perifernoj krvi reaktivacija CMV je zabilježena kod 35 (46,7%) bolesnika dok kod ostalih 40 (53,3%) u nalazima nije pronađena reaktivacija CMV. Medijan za reaktivaciju citomegalovirusne infekcije je 34 dana. S time da je u prvih 30 dana nakon transplantacije reaktivacija dokazana kod 15 (42,9%) bolesnika, u razdoblju između 30-100 dana nakon transplantacije kod 19 (54,3%) bolesnika te nakon 100 dana kod 1 (2,9%) bolesnika. (Slika 8) Među 49 bolesnika s nesrodnim darivateljem njih 30 (61,2%) je razvilo CMV infekciju dok je kod 26 bolesnika sa srodnim darivateljem taj udio je 5 (19,2%).



Slika 8 Reaktivacija citomegalovirusne bolesti po razdobljima nakon transplantacije

6.8 POJAVA RELAPSA

Tijekom praćenja bolesnika pojava relapsa dokazala se kod 14 (19%) bolesnika dok kod ostalih 61 (81%) nije došlo do razvoja relapsa. U grupi bolesnika kod kojih je došlo do relapsa bolesti medijan dobne raspodjele je 52 godine te s obzirom na spol 5 (35,7%) bolesnika je ženskog dok 9 (64,3%) bolesnika je muškog spola. Dijagnozu akutne mijeloične leukemije(AML) imalo je 8 (57,1%) bolesnika, akutne limfoblastične leukemije (ALL) 3 (21,4%), te po 1 (7,1%) bolesnik s akutnom bifenotipskom leukemijom (BAL), kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL) i multiplim mijelomom (MM). (Slika 9) S obzirom na vrstu transplantacije odnosno darivatelja među bolesnicima s relapsom njih 13 (92,9%) je imalo nesrodnog HLA podudarnog darivatelja dok je 1 (7,1%) bolesnik imao srodnog HLA identičnog darivatelja. Izvor transplantata u 13 (92,9%) slučajeva su periferne krvotvorne matične stanice dok u 1 (7,1%) slučaju to je bila koštana srž od nesrodnog darivatelja. Medijan za pojavu relapsa nakon transplantacije je 128 dana. S obzirom na vrstu kondicioniranja 3 (21,4%) bolesnika je primilo mijeloablativnu pripremu dok je 11 (78,6%) bolesnika primilo pripremu reducirajućeg intenziteta.



Slika 9 Dijagnoze bolesnika kod kojih se razvio relaps

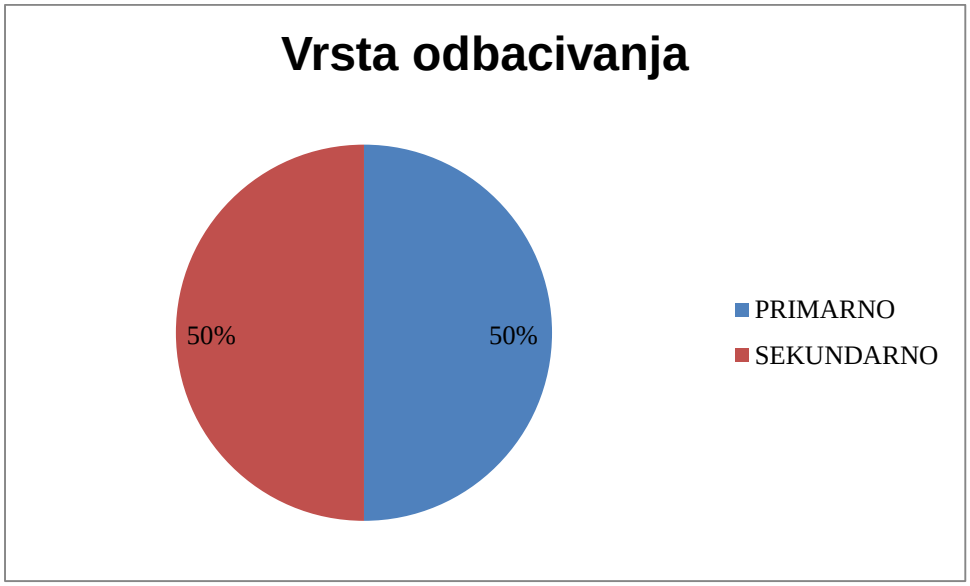
6.9 ODBACIVANJE TRANSPLANTATA

6.9.1 PRIMARNO ODBACIVANJE TRANSPLANTATA

Tijekom posttransplantacijskog praćenja kod 2 (2,7%) bolesnika dijagnosticirano je primarno odbacivanje transplantata. Kod oba bolesnika transplantirane su periferne krvotvorne matične stanice od srodnog darivatelja s time da je jedan darivatelj haploidentičan. U oba slučaja primijenjeno je kondicioniranje reduciranog intenziteta. Također u oba slučaja darivatelji su bili krvne grupe A+ dok su primatelji imali krvnu grupu B+ i AB+.

6.9.2 SEKUNDARNO ODBACIVANJE TRANSPLANTATA

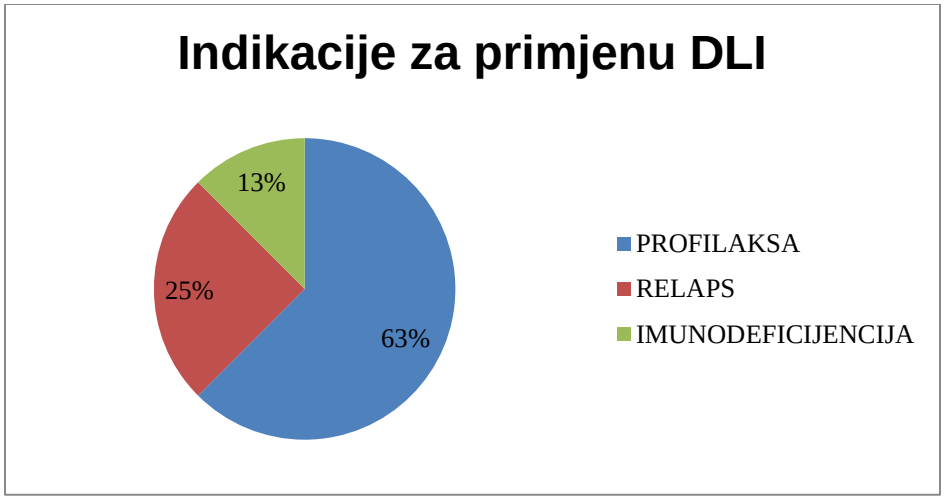
Sekundarno odbacivanje transplantata dijagnosticirano je kod 2 (2,7%) bolesnika. Prosječno se sekundarno odbacivanja razvilo nakon 72 dana od transplantacije. Oba bolesnika su muškog spola, transplantirani perifernim krvotvornim matičnim stanicama od nesrodnog darivatelja te su primili kondicioniranje reduciranog intenziteta. Kod jednog bolesnika postojala je nepodudarnost u AB0 sustavu krvnih grupa gdje je darivatelj bio B- a primatelj 0+
.



Slika 10 Raspodjela odbacivanja transplantata ovisno o vrsti odbacivanja

6.10 POTREBA ZA INFUZIJOM DONORSKIH LIMFOCITA

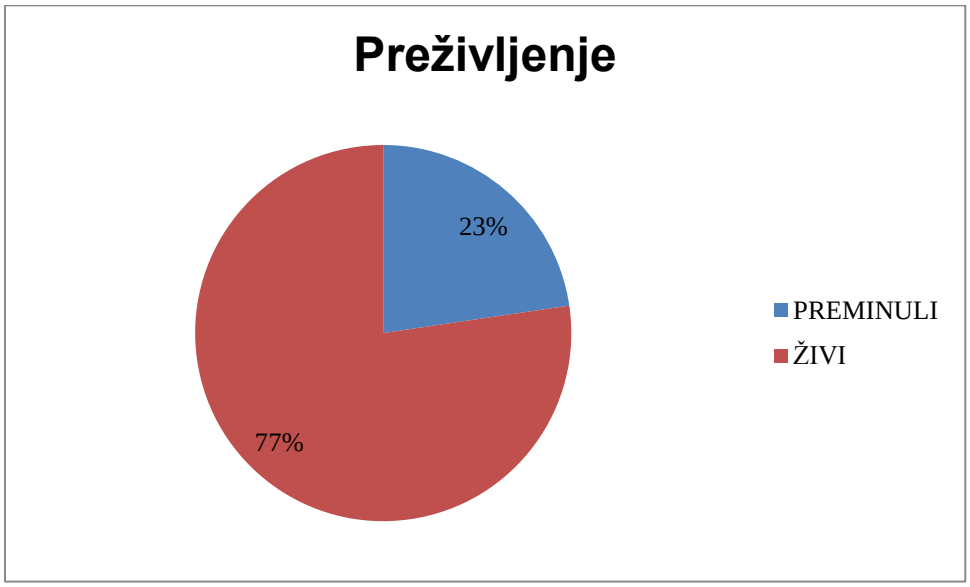
Od ukupno 8 (10,7%) bolesnika koji su primili infuziju donorski limfocita kod njih 5 (62,5%) indikacija za DLI je bila profilaksa, kod dvoje (25,0%) bolesnika to je bio relaps dok je 1 (12,5%) bolesnik primio zbog imunodeficijencije. (Slika 11) Za primitak prve doze medijan od transplantacije je 136,5 dana te je u prosjeku primijenjeno $3,27x10^6$ CD3+ stanica dok za drugu dozu medijan je 162 dana te je u prosjeku primijenjeno $1,19x10^7$ CD3+ stanica. U njih 75,0% stanice su bile porijekla od nesrodnog darivatelja a 25,0% od srodnog. Najčešći oblik kondicioniranja je bio RIC sa udjelom od 75,0% dok je MAC primijenjen u 25,0% bolesnika.



Slika 11 Indikacije za primjenu infuzije donorskih limfocita

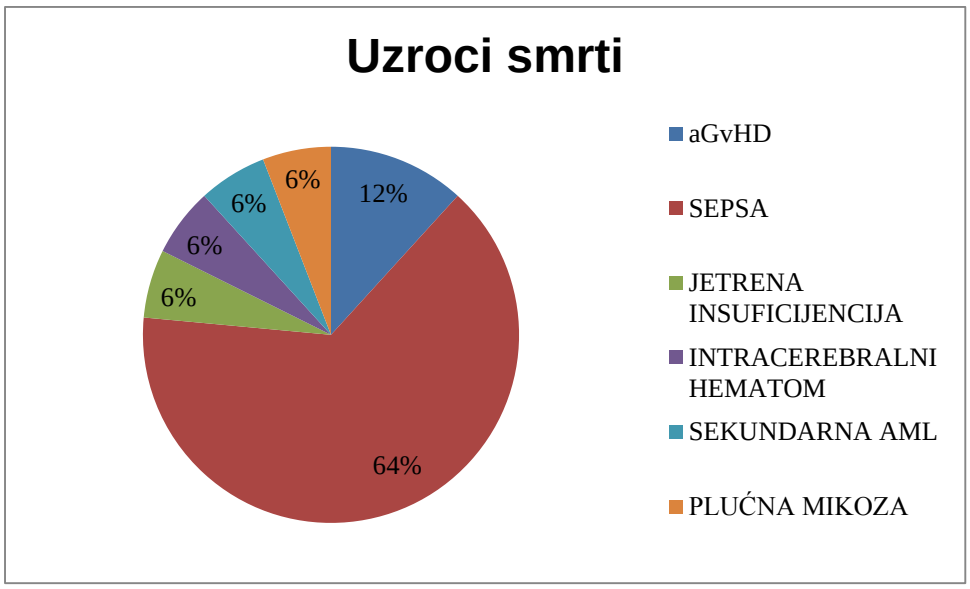
6.11 PREŽIVLJENJE

Od ukupno 75 bolesnika koji su liječeni alogeničnom transplantacijom KMS njih 17 (22,7%) je preminulo. (Slika 12) Spolna raspodjela u grupi preminulih je 12 (70,6%) muškog te 5 (29,4%) ženskog spola a medijan dobne strukture je 33 godine.



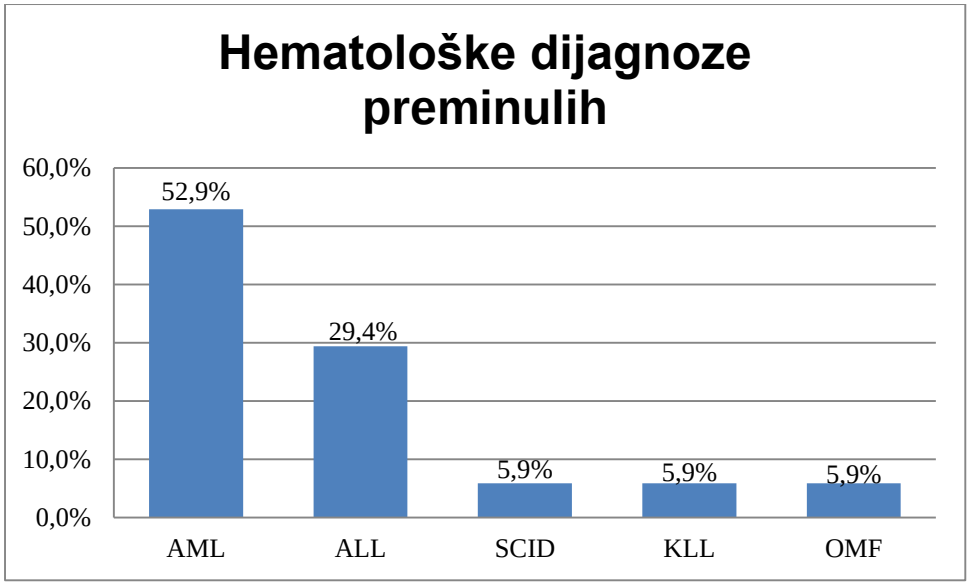
Slika 12 Prikaz preživljenja bolesnika nakon alogenične transplantacije

Najčešći uzrok smrti je sepsa od koje je preminulo 11 (64,7%) bolesnika a medijan preživljena je 87 dana (raspon od 26 do 333 dana), kod 2 (11,8%) bolesnika to je aGvHD s medijanom preživljenja od 104 dana, te od jetrene insuficijencije, intracerebralnog hematoma, sekundarne AML i plućne mikoze je preminuo po 1 (5,9%) bolesnik. (Slika 13)



Slika 13 Dijagnoze kod bolesnika sa smrtnim ishodom

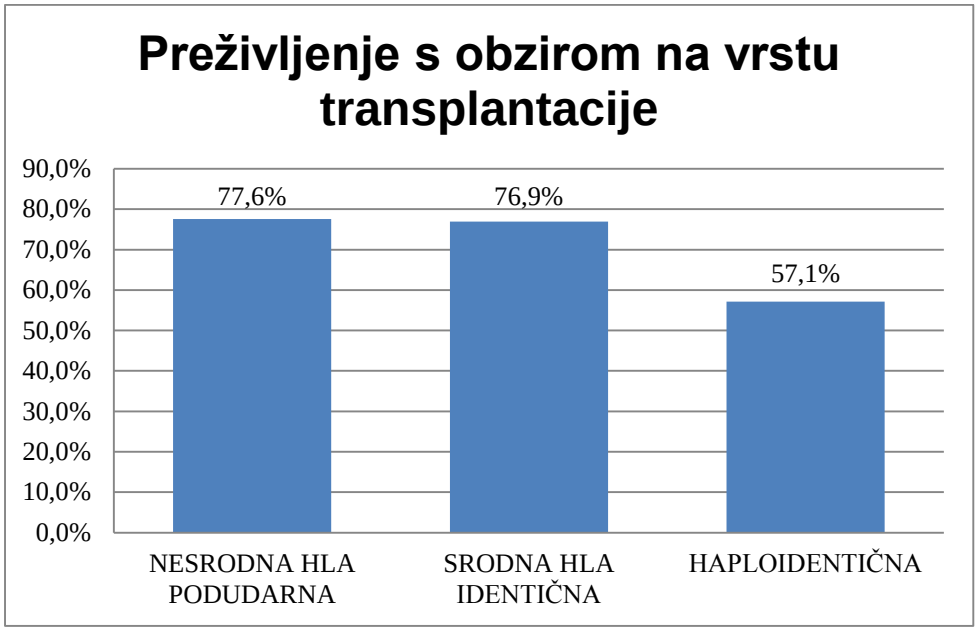
Dijagnoze preminulih su AML od koje je bolovalo 9 (52,9%) bolesnika, ALL 5 (29,4%) bolesnika te po 1 (5,9%) bolesnik je bolovao od SCID, KLL i OMF. (Slika 14)



Slika 14 Dijagnoze osnovnih hematoloških bolesti kod bolesnika sa smrtnim ishodom

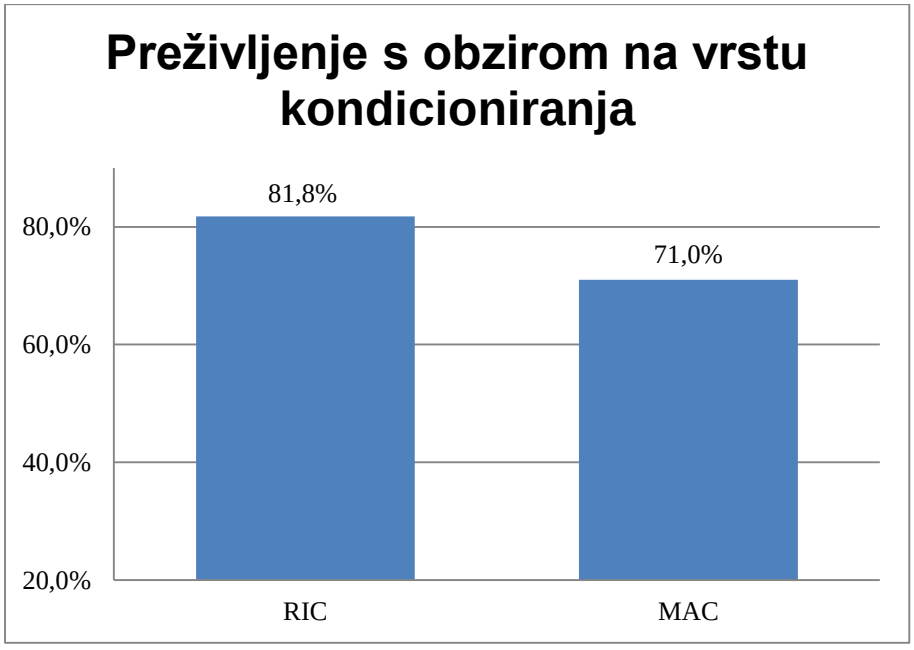
Najčešći izvor transplantata su bile periferne KMS primijenjene kod 11 (64,7%) bolesnika dok je koštana srž primijenjena kod ostalih 6 (35,3%) bolesnika. Relpas se razvio kod 7 (41,2%) bolesnika. S obzirom na srodnost transplantata njih 11 (64,7%) je od nesrodnog darivatelja a 6 (35,3%) od srodnog s time da su od srodnih njih 3 (50%) od haploidentičnog darivatelja. Mijeloablativno kondicioniranje primijenjeno je u 9 (52,9%) slučajeva a u ostalih 8 (47,1%) kondicioniranje reduciranog intenziteta.

Medijan praćenja preživjelih je 208. dana te se njih 49 (84,5%) nalazi u remisiji uz medijan trajanje remisije 212 dana, 7 (12,1%) ima relaps a kod 2 (3,4%) se razvilo odbacivanje transplantata. Ukupno preživljenje kod bolesnika transplantiranih perifernom krvi 41 (78,8%) je dok kod koštane srži ono je 17 (73,9%). S obzirom na vrstu transplantacije preživljenje kod 38 bolesnika sa nesrodnom HLA podudarnom transplantacijom preživljenje je 77,6% , kod 19 bolesnika sa srodnom HLA identičnom ono je 76,9% dok kod 7 bolesnika sa haploidentičnom transplantacijom preživljenje je 57,1%. (Slika 15)



Slika 15 Preživljenje s obzirom na vrstu transplantacije

Kod 44 bolesnika kod kojih je primijenjeno RIC kondicioniranje njih 36 (81,8%) je preživjelo dok preživljenje kod 31 bolesnika sa MAC pripremom je 22 (71,0%).



Slika 16 Preživljenje s obzirom na vrstu kondicioniranja

7. RASPRAVA

U Zavodu za hematologiju u KBC-u Zagreb tijekom 2016. godine 75 osoba liječeno je alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica. Prema dobnoj strukturi većina

bolesnika su bili odrasli (88%) dok je udio djece bio 12% .S obzirom na spolnu raspodjelu najviše su bili zastupljeni bolesnici muškog spola (57,3%). Kod ispitanika najčešće indikacije su maligniteti iz mijeloične loze s udjelom AML od 41,3% potom limfoblastični te je od ALL bolovalo 26,7% bolesnika te je ovakva raspodjela incidencija slična incidenciji u Europi prema analizi europskog udruženje za krv i transplantaciju prema kojoj je udio AML 39% a ALL 16% . (9)

Od ukupno 75 bolesnika njih 65,3% je transplantirano od HLA podudarnog nesrodnog darivatelja, kod ostalih 34,7% darivatelj je bio srodan te je najčešće darivatelj bio brat oboljelog (57,7%) dok je u 34,6% slučaja to bila sestra oboljelog. Kao najčešći izvor KMS korištena je periferna krv (69,3%) što je sukladno sa svjetskom praksom posljednjih godina gdje je taj udio 75% (5) u ostalih 30,7% slučajeva izvor je bila koštana srž.

U istraživanju Powlesa i kolega je primijećeno kako kod bolesnika s HLA identičnim srodnim darivateljem je oporavak pancitopenije brži nakon transplantacije perifernih KMS-a nego što je to s koštanom srži. Kod naših bolesnika je primijećen sličan uzorak te je kod perifernih KMS-a : za leukocite >1x10^9 /L medijan 16 dana, neutrofilne granulocite >0,5x10^9 /L medijan 15 dana, trombocite >20x10^9 /L medijan 10 dana ; kod koštane srži za leukocite medijan je 19 dana, neutrofilne granulocite medijan 21,5 dana te za trombocite medijan 19 dana . Meta-analiza je istu povezanost utvrdila i za nesrodne darivatelje (19) Dok je kod naših bolesnika brži oporavak primijećen jedino kod trombocita (medijan 11 dana vs. 16 dana) a oporavak leukocita i neutrofilnih granulocita je bio podjednak kod obje skupine.

S obzirom na vrstu kondicioniranja kod većine bolesnika (58,7%) primijenio se RIC modalitet, medijan dobi te skupine je 50 godina dok u skupni bolesnika(41,3%) koji su primili MAC medijan dobi je 25 godine. Ovakva raspodjela dobnih skupina je sukladna sa preporukama struke.

Infuziju donorskih limfocita primilo je 10,7% bolesnika. Najčešća indikacija za primjenu DLI je bila profilaksa a potom relaps. Većina bolesnika koji su primili DLI su transplantirani od nesrodnog darivatelja te su najčešće kondicionirani RIC pripremom.

Od 28% bolesnika kod kojih se razvio aGvHD najčešća lokalizacija promjena je na koža 71,4% dok su crijeva bila zahvaćena u 28,6% a jetra 9,5%. Većina bolesnika (76,2%) s aGvHD transplantirana je od HLA-podudarnog nesrodnog darivatelja. Flowers i kolege su transplantaciju s nesrodnim darivateljem definirali kao rizični faktor za razvoj aGvHD (20) te se kod naših 32,7% bolesnika transplantiranih od nesrodnog darivatelja razvio aGvHD za razliku od bolesnika sa srodnim darivateljem gdje je taj udio 19,2 %. U studiji Anassettia i

kolega je prikazano kako pojava aGvHD neovisi o izvoru transplantata kod bolensika s nesrodnim darivateljem. (21) Podjednaki rezultati su zabilježeni i kod naših bolesnika.

Kod 12,0% bolesnika razvio se cGvHD među njima njih 88,9% je transplantirano perifernim KMS za koje su studije pokazale da su rizični čimbenika za razvoj cGvHD. (20) Kao rizični čimbenik navodi se i starija životna dob te je medijan dobi 47 godina za bolesnike koji su razvili cGvHD. Primjena antitimocitnog globulina je čimbenik koji smanjuje incidenciju aGvHD i cGvHD. (20) U našem slučaju uz primjenu ATG-a cGvHD je razvilo 8,8% bolesnika dok u skupini koja nije primila ATG cGvHD se razvio kod 22,2% bolesnika. Pojava aGVHD je bila manja (16,7%) kod bolesnika koji nisu primili ATG za razliku od bolesnika koji su primili ATG gdje je njih 31,6% razvilo aGvHD.

Infekcija CMV se dokazala kod 46,7% bolesnika te se većina reaktivacija (97,2%) dogodila u u prvih 100 posttransplantacijski dana kada je imunosni sustav još nije u potpunosti obnovljen. Za CMV reaktivaciju je karakteristično da se javlja nakon 30. posttransplantacijskog dana te je takav uzorak primijećen i kod naših bolesnika jer se većina (54,3%) reaktivacija javila u razdoblju između 30.-100. posttransplantacijskog dana. Ljungman i kolege su primijetile kako bolesnici s nesrodnim darivateljem imaju veći rizik za razvoj CMV reaktivacije nego bolesnici sa srodnim darivateljem (22) te se kod naših 61,2 % bolesnika s nesrodnim darivateljem dokazala reaktivacija CMV dok kod bolesnika sa srodnim darivateljem pojava reaktivacije CMV dokazana je u 19,2% slučajeva.

Do pojave relapsa došlo je kod 19% bolesnika od kojih je većina muškog spola (64,3%) dok je ženskog 35,7% te medijan njihove dobi je 52 godine. Najzastupljenija dijagnoza je AML (57,1%). Meta analiza je pokazala kako je pojava relapsa veća ako su bolesnici transplantirani od nesrodnog darivatelja (19) te je većina naših bolesnika s relapsom transplantirana je od HLA podudarnog nesrodnog darivatelja. U istoj analizi je utvrđeno kako kod bolesnika s nesrodnim darivateljem nema razlike u pojavi relapsa s obzirom na izvor transplantata dok je kod naših bolesnika najčešći izvor transplantata periferna krv (92,9%). S obzirom na vrstu kondicioniranja RIC modalitet primijenjen je kod 78,6% bolesnika s relapsom. Slični rezultati gdje RIC modalitet povezan s većom incidencijom relpasa nego kod skupina kondicioniranih MAC primijećeni su i drugim studijima. (5,15) Medijan za pojavu relapsa je 128 dana nakon transplantacije.

Odbacivanje transplantata razvilo se kod 5,3% transplantiranih bolesnika. Prema studiji Mattssona i kolega rizični čimbenik za razvoj odbacivanje transplantata je nesrodni darivatelj te je 50% naših bolesnika imalo takvog darivatelja, dok su RIC kondicioniranje kao rizični čimbenik imali svi bolesnici kod kojih se razvilo odbacivanje. Uzorak naših ispitanika je mali stoga se uzročno posljedična veza ne može sa sigurnošću utvrditi.

Do travnja 2017. godine preminulo je 17 (22,7%) bolesnika od kojih je većina bilo muškog spola (70,6%). Medijan dobi preminulih je 33 godine (raspon od 1 do 63) . Najučestaliji uzrok smrti je sepsa od koje je preminulo 64,7% bolesnika, kako su infekcije najčešća komplikacija nakon transplantacije zbog oslabljenog imunosnog sustava visoka smrtnosti od infekcija je očekivana. Kod skupine preminule od sepse medijan preživljena je 87 dana (raspon od 26 do 333 dana). Drugi najučestaliji uzrok smrti je aGvHD (11,8%) s medijanom preživljenja od 104 dana. Jedan bolesnik(5,9%) je preminuo zbog jetrene insuficijencije kojoj se u podlozi nalazio aGvHD koji je bio dijagnosticiran klinički. Jedan bolesnik (5,9%) je preminuo od intracerebralnog hematoma koji se razvio zbog relapsa AML i zahvaćanja CNS malignitetom. Najzastupljenije dijagnoze kod preminulih su akutne leukemije (AML 52,9%; ALL 29,4%) te se kod njih 42,9% razvio i relaps nakon transplantacije. S obzirom na vrstu kondicioniranja u skupini preminulih udio MAC (52,9%) i RIC (47,1%) je podjednak. Nakon transplantacije 84,5% bolesnika se nalazi u remisiji bolesti te medijan trajanja remisije je 212 dana.

S obzirom na izvor transplantata ukupno preživljenje je podjednako u obje skupine te je u skupini s koštanom srži preživljenje 73,9% a za perifernu krv 78,8%. Ovakvi rezultati su podudarni s ostalim studijama u kojima je potvrđeno da izvor transplantata ne utječe na ukupno preživljenje. (19) Ukupno preživljenje je podjednako za bolesnike transplantirane od nesrodnog HLA podudarnog darivatelja i srodnog HLA identičnog što je u skladu sa rezultatima trenutne prakse u svijetu. Preživljenje kod bolesnika liječenih haploidentičnom transplantacijom je niže (57,1%) nego u prethodno navedenim skupinama. S obzirom na vrstu kondicioniranje ukupno preživljenje je slično te je u skupini s MAC pripremom ono 71,0% a kod bolesnika s RIC pripremom 81,8%.

8. ZAKLJUČAK

Prema dobivenim rezultatima u ovom istraživanju u Zavodu za hematologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb tijekom 2016. godine alogeničnom transplantacijom je liječeno 75 bolesnika. Najčešća indikacija za transplantaciju je akutna mijeloična leukemija potom akutna limfoblastična leukemija. Medijan dobi transplantiranih bolesnika je 43 godine a udio muških bolesnika je 57,3% muškog a ženskih 42,7%. Većina bolesnika transplantirana je u remisiji. Više od pola bolesnika je imalo nesrodnog darivatelja dok kod srodnih darivatelja brat bolesnika je bio najčešće donor krvotvornih matičnih stanica. Kao izvor transplantata koristile su se periferne krvotvorne matične stanice i koštana srž s time da su periferne krvotvorne matične stanice najčešći izvor transplantata. Za oporavka leukocita iznad $1x10^9$/L medijan je 17 dana , neutrofilnih granulocita iznad $0,5x10^9$/L 18 dana a trombocita iznad 20 $x10^9$/L medijan je 12 dana. Komplikacije kao što je aGVHD se razvila kod 28,0% bolesnika,

cGVHD 12,0% bolesnika, CMV reaktivacija 46,7% bolesnika. Relaps se najčešće razvio kod bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom a potom kod bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom. Najčešća indikacija za primjenu infuzije donorskih limfocita je profilaksa. Nakon transplantacije 84,5% bolesnika se nalazi u remisiji bolesti te medijan trajanja remisije je 212 dana. Najčešći uzrok smrtnog ishoda su infekcije a potom aGvHD. Preživljenje je podjednako kod bolesnika liječenih nesrodnom HLA podudarnom i srodnom HLA identičnom transplantacijom. S obzirom na vrstu kondicioniranja preživljenje je podjednako u obje skupine. Rezultati ovog rada pokazuju kako je liječenje alogeničnom transplantacijom KMS korisno jer velik broj bolesnika izliječen ili im je omogućeno dugotrajno preživljenje bez znakova bolesti.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem u prvom redu svojoj mentorici doc.dr.sc. Nadiri Duraković na njezinoj pomoći i stručnom vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada te na strpljenju i ljubaznosti.

Hvala i obitelji koja mi je bila oslonac pri izradi ovog rada te bila podrška tijekom cijelog studija.

10. LITERATURA

1. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, Tichelli A, Niederwieser D, Madrigal A i sur. *The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years.* Bone Marrow Transplant, 2011; 46(4):485-501

2. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL i sur., ur. Harrison's Hematology and Oncology.U: Appelbaum FR Hematopoietic cell transplantation. New York: McGraw Hill; 2010. str. 388-397

3. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T, ur. The EBMT Handbook. [Internet] [pristupljeno 10.4.2017.] Dostupno na: https://ebmtonline.forumservice.net/

4. Robert AB, Hurley CK, Kamani NR, Woolfrey A, Müller C, Spellman S i sur. *National Marrow Donor Program HLA Matching Guidelines for Unrelated Adult Donor Hematopoietic Cell Transplants.* : Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(9):45-53

5. Kralj Juric M, Ghimire S, Ogonek J, Weissinger EM, Holler E, van Rood JJ i sur. *Milestones of Hematopoietic Stem Cell Transplantation – From First Human Studies to Current Developments.* Front Immunol, 2016; 7: 470

6. Nowak, J. *Role of HLA in hematopoietic SCT.* Bone Marrow Transplant. , 2008; 42:71–76

7. Robin M, Porcher R, Adès L, Boissel N, Raffoux E, Xhaard A i sur. *Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable outcomes after non-myeloablative HSCT in patients with AML or MDS.* Bone Marrow Transplant. , 2013; 48(10):1296-301

8. Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN i sur. *Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis.* J Clin Oncol. , 2016; 34(26):3141-9

9. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C i sur *Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report.* Bone Marrow Transplant. 2017 March 14. doi: 10.1038/bmt.2017.34. [Epub ahead of printt]

10. Dreger P, Glass B, Uharek L, Schmitz N *Allogeneic peripheral blood progenitor cells: current status and future directions.*Hematother. 2009; 5(4): 331-337

11. Karlsson L, Quinlan D, Guo D, Brown C, Selinger S, Klassen J, i sur.*Mobilized blood cells vs bone marrow harvest: experience compared in 171 donors with particular reference to pain and fatigue.* Bone Marrow Transplant. 2004; 33(7):709-13.

12. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Logan BR, Navarro WH, Levine JE, i sur. *Lower risk for serious adverse events and no increased risk for cancer after PBSC vs BM donation.* Blood. 2014; 123(23): 3655–3663

13. Körbling M, Freireich EJ. *Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation.* Blood. 2011; 117:6411-6416

14. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, i sur. *Defining the intensity of conditioning regimens : working definitions.* Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15(12):1628–1633.

15. Gyurkocza B, Sandmaier BM*. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all.* Blood. 2014; 124(3): 344–353.

16. Martino R, Iacobelli S, Brand R, Jansen T, van Biezen A, Finke J, i sur. *Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes.* Blood. 2006; 108(3):836-46

17. Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey.* Leukemia. 2005; 19(12):2304-12.

18. Reshef R, Porter DL. *Reduced-intensity conditioned allogeneic SCT in adults with AML.* Bone Marrow Transplant. 2015; 50(6):759-69.

19. Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, Theurich S, Skoetz N, Scheid C, i sur. *Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults.* Cochrane Database Syst Rev. 2014; 20(4):CD010189

20. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, i sur. *Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria.* Blood. 2011; 117(11):3214-9

21. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, i sur. *Peripheral-Blood Stem Cells versus Bone Marrow from Unrelated Donors.* N Engl J Med. 2012 ; 367(16):1487-96.

22. Ljungman P1, Aschan J, Lewensohn-Fuchs I, Carlens S, Larsson K, Lönnqvist B, i sur. *Results of different strategies for reducing cytomegalovirus-associated mortality in allogeneic stem cell transplant recipients.* Transplantation. 1998; 66(10):1330-4.

11. ŽIVOTOPIS

Obrazovanje:

2011. - 2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2007. - 2011. II gimnazija, Križanićeva 4, Zagreb

1999. - 2007. Osnovna škola grofa Janka Draškovića, Zagreb

Dodatno obrazovanje:

2015. - 2017. Škola stranih jezika Studentski centar

Znanja i vještine:

Strani jezici: aktivno služenje engleskim i njemačkim jezikom u govoru i pismu

Rad na računalu: MS Office