



# Dugoročni učinci transplantacije alogernih krvotvornih matičnih stanica kod preživjelih bolesnika u Kliničkome bolničkom centru Zagreb

## Long-term effects of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation among survivors at University Hospital Centre Zagreb

Antonela Samardžić<sup>1</sup>, Zinaida Perić<sup>1,2</sup>, Ranka Serventi-Seiwerth<sup>1</sup>, Lana Desnica<sup>1</sup>, Radovan Vrhovac<sup>1,2</sup>, Nadira Duraković<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### Deskriptori

TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA – neželjeni učinci, statistički podatci; KARDIOVASKULARNE BOLESTI – epidemiologija, etiologija; ENDOKRINE BOLESTI – epidemiologija, etiologija; SEKUNDARNI TUMORI – epidemiologija, etiologija; BOLEST PRESATKA PROTIV PRIMATELJA – epidemiologija, etiologija; KRONIČNA BOLEST; PREŽIVJELI; KVALITETA ŽIVOTA; ALOGENA TRANSPLANTACIJA; VREMENSKI ČIMBENICI; RETROSPEKTIVNE STUDIJE

### Descriptors

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION – adverse effects, statistics and numerical data; CARDIOVASCULAR DISEASES – epidemiology, etiology; ENDOCRINE SYSTEM DISEASES – epidemiology, etiology; NEOPLASMS, SECOND PRIMARY – epidemiology, etiology; GRAFT VS HOST DISEASE – epidemiology, etiology; CHRONIC DISEASE; SURVIVORS; QUALITY OF LIFE; TRANSPLANTATION, HOMOLOGOUS; TIME FACTORS; RETROSPECTIVE STUDIES

**SAŽETAK.** Sve je veći broj pacijenata s dugotrajnim preživljenjem nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica, a kako je transplantacija relativno mlada grana medicine, tek sada postajemo svjesni njezinih dugoročnih učinaka. Brojnim istraživanjima utvrđeni su raznovrsni kasni učinci zamršene i nedovoljno jasne etiologije, ali i znatnog utjecaja na morbiditet, mortalitet, radnu sposobnost i kvalitetu života. Ovo je istraživanje retrospektivna analiza podataka prikupljenih od 111 pacijenata transplantiranih u KBC-u Zagreb u razdoblju od 1983. do 2009. godine. Medijan praćenja iznosio je 15 godina (raspon 2 – 33). Dobivene kumulativne incidencije bile su u skladu s rezultatima drugih istraživača, a pokazivale su izrazitu sklonost porasta tijekom godina praćenja, i to redom prema učestalosti: kardiovaskularne bolesti 64%, endokrine 42%, solidni tumori 33%, kronična bolest presatka protiv primatelja (GvHD) 32%, jetrene bolesti 28%, bubrežne 17% te plućne bolesti 14%. Posebnu pozornost usmjerili smo na reproduktivno zdravlje žena te pokazali da je kod pacijentica transplantiranih u dječjoj dobi uspostava spontanoga menstrualnog ciklusa izglednija (45%) nego kod žena transplantiranih u zreloj dobi (18%). Nastanak preuranjene ovarijske insuficijencije (POI) zabilježen je kod 27 (71%) pacijentica. Nadalje, u ovoj studiji zabilježeno je rođenje sedmero zdrave djece iz šest trudnoća od pet majka, od čega su tri trudnoće nastupile prirodnim putem, i to jedna nakon uzimanja hormonske nadomjesne terapije (HNT) zbog POI-ja, dok su preostale tri postignute metodama potpomognute oplodnje. Na kraju možemo zaključiti da se usmjerenim savjetovanjem, ranim dijagnostičkim i terapijskim postupcima te međuliječničkom suradnjom pacijentima može omogućiti kvalitetniji i dulji život s minimalnim posljedicama. Rezultati ovog istraživanja mogu poslužiti kao smjernica za praćenje bolesnika liječenih alogenom transplantacijom u Republici Hrvatskoj.

**SUMMARY.** The number of long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is increasing daily, and late effects of such treatment cause significant quality of life impairment. We analysed the data of 111 long-term survivors that were transplanted at the University Hospital Centre Zagreb in the period between 1986 and 2009. For the investigated population survival median time was 15 years (range 2–33). Our results were similar to those reported by other researchers, and have shown a rising trend over a longer follow-up period. The cumulative incidence of cardiovascular and endocrine complications, solid tumors, chronic graft versus host disease (GvHD), liver, renal and pulmonary diseases is 64%, 42%, 33%, 32%, 28%, 17% and 14%, respectively. Further analysis confirmed that the spontaneous recovery of menstrual cycle was more likely among patients transplanted in childhood than in adulthood (45% vs 18%). Premature ovarian insufficiency (POI) was detected in 71% of female patients transplanted in adult age. However, five women gave birth to six healthy children in this study population, where two pregnancies occurred after spontaneous recovery of ovarian function, one after the use of hormone replacement therapy (HRT) for POI, and other three occurred after assisted reproductive treatment. The results obtained can be used as a guideline for prevention and early detection of late effects with the purpose of enabling better life for long-term survivors of HSCT in the Republic of Croatia.

Budući da su se s vremenom, uz razvoj novih protokola liječenja, poboljšale i tehnike transplantacije, potporna terapija, metode tipizacije HLA te njega bolesnika, maligne hematološke bolesti prestale su biti sinonim za neminovnu smrt. Upravo zato stvorila se nova, doduše zasad još mlada, grana istraživačke hematologije, koja žarište s preživljenja primarne dijagnoze prebacuje na kvalitetu života i kasne učinke transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS).

Kasne učinke TKMS-a u širem kontekstu definiramo kao one koji se javljaju 3 mjeseca nakon transplantacije i uzrokuju zdravstvene teškoće, a po vremenu

#### ✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. A. Samardžić, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: samardzic.antonela@gmail.com

Primljeno 21. veljače 2018., prihvaćeno 19. travnja 2019.

TABLICA 1. DUGOROČNI UČINCI ALO-TKMS-A  
TABLE 1. LONG-TERM EFFECTS OF ALLO-HSCT

Maligni učinci/Malignant effects
<ul style="list-style-type: none"> <li>• sekundarni hematološki maligniteti /secondary hematologic malignancies</li> <li>• solidni tumori/solid tumors</li> </ul>
Nemaligni učinci/Non-malignant effects
<ul style="list-style-type: none"> <li>• poglavito vezani uz GvHD – usta, oči, nokti, kosa, koža, crijeva.../mainly GvHD-related – mouth, eyes, nails, hair, skin, intestines, etc.</li> <li>• neinfektivne plućne komplikacije /noninfectious pulmonary complications</li> <li>• kardiovaskularne komplikacije/cardiovascular complications</li> <li>• bolesti štitnjače/thyroid disorders</li> <li>• utjecaj na rast i razvitak/effect on growth and development</li> <li>• utjecaj na spolno zdravlje i reprodukciju /effect on sexual and reproductive health</li> <li>• utjecaj na kosti/effect on bone health</li> <li>• kronično zatajenje bubrega/chronic renal impairment</li> <li>• komplikacije vezane uz jetru/liver disorders</li> <li>• metaboličke komplikacije/metabolic complications</li> </ul>

nastanka dijelimo ih na odgođene (3 mjeseca – 2 godine), kasne (2 – 10 godina) i jako kasne (> 10 godina). Kasne i jako kasne učinke zajednički nazivamo dugoročnim učincima (tablica 1.), a upravo su oni tema ovog istraživanja.

U većini slučajeva pacijenti koji prežive 2 godine nakon TKMS-a smatraju se „survivorima“, odnosno izliječenima od bolesti koja je bila indikacija za transplantaciju. Ipak, brojnim neovisnim istraživanjima kasnih učinaka TKMS-a utvrdilo se da dugoročni učinci utječu na gotovo svaki organ te da se njihov broj povećava s vremenom praćenja. Čak se u dvije trećine pacijenata s vremenom razvije barem jedna nemaligna kronična bolest,<sup>1</sup> i to s kumulativnom incidencijom koja se nakon 10 godina praćenja penje na 71% u usporedbi s 39%-tnom pojavnosti kronične bolesti kod njihovih rođaka u istom razdoblju praćenja, a kumulativna incidencija teških stanja ili onih koja ugrožavaju život nakon 15 godina praćenja doseže čak 42%.<sup>2</sup>

Od 1983. godine, kada je prof. Labar sa suradnicima proveo prvu transplantaciju u Kliničkome bolničkom centru (KBC) Zagreb, do danas, u našem je centru obavljeno više od tisuću alogenih TKMS-a. Uzmemo li u obzir da je tek 1968. godine transplantacija prvi put uspješno primijenjena kao terapijska metoda i na svjetskoj razini,<sup>3,4</sup> jasno je da, osim velikog broja sustavno praćenih pacijenata akumuliranih tijekom godina, KBC Zagreb ima i iznimno dug period praćenja pacijenata od kojih su neki preživjeli i više od 30 godina. Vođeni tom činjenicom, a potaknuti relativno kratkim periodom praćenja kao glavnim ograničavajućim čimbenikom drugih studija ove vrste, odlučili

smo istražiti stanje u našem centru i time dati doprinos ovoj rastućoj grani hematologije.

## Metode

Ovo retrospektivno kohortno istraživanje provedeno je u Zavodu za hematologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Prikupili smo podatke svih pacijenata koji su se podvrgnuli alogenom TKMS-u nakon kondicioniranja klasičnim mijeloablativnim pretransplantacijskim protokolima što uključuju ciklofosfamid uz busulfan (Bu/Cy) ili ciklofosfamid uz totalno ozračenje tijela (Cy/TBI) u razdoblju od 1. 1. 1983. do 31. 12. 2009., a preživjeli su dulje od 2 godine nakon TKMS-a. Iz istraživanja su isključeni pacijenti s nepotpunim podacima praćenja, kao i oni koji su transplantirani 2 ili više puta.

Kriterije za uključivanje zadovoljilo je 111 pacijenata, dok je zbog neispunjavanja kriterija isključeno njih 106. Glavni razlog isključivanja bili su nepotpuni ili nepostojeći podaci praćenja nakon transplantacije, ali valja očekivati da je većina tih pacijenata umrla u prve dvije godine od transplantacije zbog čega svakako ne bi bili pogodni za ovo istraživanje. Za pacijente transplantirane u razdoblju od 1983. do 2009. medijan praćenja bio je 15 godina (raspon 2 – 33). Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije bolesnika, a promatrani parametri bili su postojanje i vrijeme nastanka relapsa osnovne bolesti, kronične bolesti prestatka protiv primatelja (engl. *Graft-versus-Host Disease* – GvHD), bolesti srca, pluća, bubrega i jetre te endokrinog sustava s naglaskom na bolestima štitnjače, dijabetesu, osteoporozi te amenoreji kod žena. Kako bismo pomnije analizirali problematiku reproduktivnog zdravlja žena, osobito fertilitet i hormonske teškoće, kreirali smo ciljanu anketu o reproduktivnom zdravlju koju su pacijentice ispunile pri kontrolnom pregledu ili im je poslana na kućnu adresu.

## Statistička analiza podataka

Svi podaci analizirani su uz pomoć statističkih računalnih programa Microsoft Office Excel 2007, verzija 12.0 i paketa R.<sup>5</sup> Dob bolesnika pri transplantaciji i u vrijeme posljednjega kontrolnog pregleda, a i duljina praćenja prikazani su kao medijani, dok su demografski i klinički pokazatelji bolesnika prikazani tablično. Incidencija kasnih učinaka izračunana je metodom kumulativne incidencije (CI) uzimajući smrt kao kompetitivni rizik od razvoja komplikacija.<sup>6,7</sup> Skupine su uspoređene s pomoću Grayeva testa.<sup>8</sup> Razina statističke značajnosti (P) postavljena je na vrijednost  $P < 0,05$ .

Ovo istraživanje provedeno je u sklopu planiranog istraživanja pod nazivom „Dugotrajni učinci na zdravlje alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica“, koje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

S obzirom na to da je riječ o retrospektivnom istraživanju, pristanak informiranog bolesnika nije se ni tražio.

## Rezultati

Medijan razdoblja praćenja iznosio je 15 godina (raspon 2 do 33 godine), a od ukupno 111 pacijenata, njih 84 (76%) praćeno je više od 10 godina pa po tome pripadaju skupini pacijenata s jako dugim preživljenjem. Medijan dobi pri transplantaciji bio je 25 godina (raspon 2 do 47 godina), a medijan dobi u vrijeme posljednjega kontrolnog pregleda bio je 40 godina (raspon 12 do 70 godina). Karakteristike populacije uključene u studiju prikazane su na tablici 2.

U istraživanoj kohorti 103 (93%) ispitanika bila su živa u trenutku posljednjega kontrolnog pregleda, dok ih je osam (7%) umrlo s medijanom preživljenja od 17 godina (raspon 2 do 24 godine) poslije transplantacije.

TABLICA 2. ZNAČAJKE POPULACIJE UKLJUČENE U STUDIJU  
TABLE 2. STUDY POPULATION CHARACTERISTICS

Karakteristike/Characteristics	n (%)
Spol pacijenata/Patient gender	
Muškarci/Male	48 (43)
Žene/Female	63 (57)
Spol darivatelja/Donor gender	
Muškarci/Male	62 (56)
Žene/Female	47 (42)
Nepoznato/Unknown	2 (2)
Dijagnoze/Diagnosis*	
Mijeloidni malignomi/Myeloid malignancies	66 (59)
Limfoidni malignomi/Lymphoid malignancies	30 (27)
Aplastična anemija/Aplastic anemia	14 (13)
Neuroblastom/Neuroblastoma	1 (1)
Protokol kondicioniranja/Protocol conditioning	
Cy/TBI	64 (58)
Bu/Cy	47 (42)
Izvor krvotvornih matičnih stanica/Stem cell source	
Koštana srž/Bone marrow	108 (97)
Krv iz pupkovine/Cord blood	3 (3)
Vrsta darivatelja/Donor type	
Podudarni srodni darivatelj/Matched related donor	106 (95)
Podudarni nesrodni darivatelj/Matched unrelated donor	5 (5)
Prevenција GvHD-a/GvHD prophylaxis	
CSP	8 (7)
CSP + MTX	101 (90)
Ostalo/Other	2 (2)

Cy/TBI – ciklofosamid + totalno ozračenje tijela/cyclophosphamide + total body irradiation, Bu/Cy – busulfan + ciklofosamid/busulfan + cyclophosphamide, CSP – ciklosporin/cyclosporine, MTX – metotrexat/methotrexate

\* Mijeloidni malignomi uključuju 40 akutnih mijeloidnih leukemija, 21 kroničnu mijeloidnu leukemiju, 5 mijelodisplastičnih-mijeloproliferativnih sindroma, dok limfoidni malignomi uključuju 25 akutnih limfoblastičnih leukemija i 5 ne-Hodgkinovih limfoma/Myeloid malignancies include 40 acute myeloid leukemia, 21 chronic myeloid leukemia, 5 myelodysplastic syndrome-myeloproliferative syndrome; and lymphoid malignancies include 25 acute lymphoid leukemia and 5 non-Hodgkin lymphoma

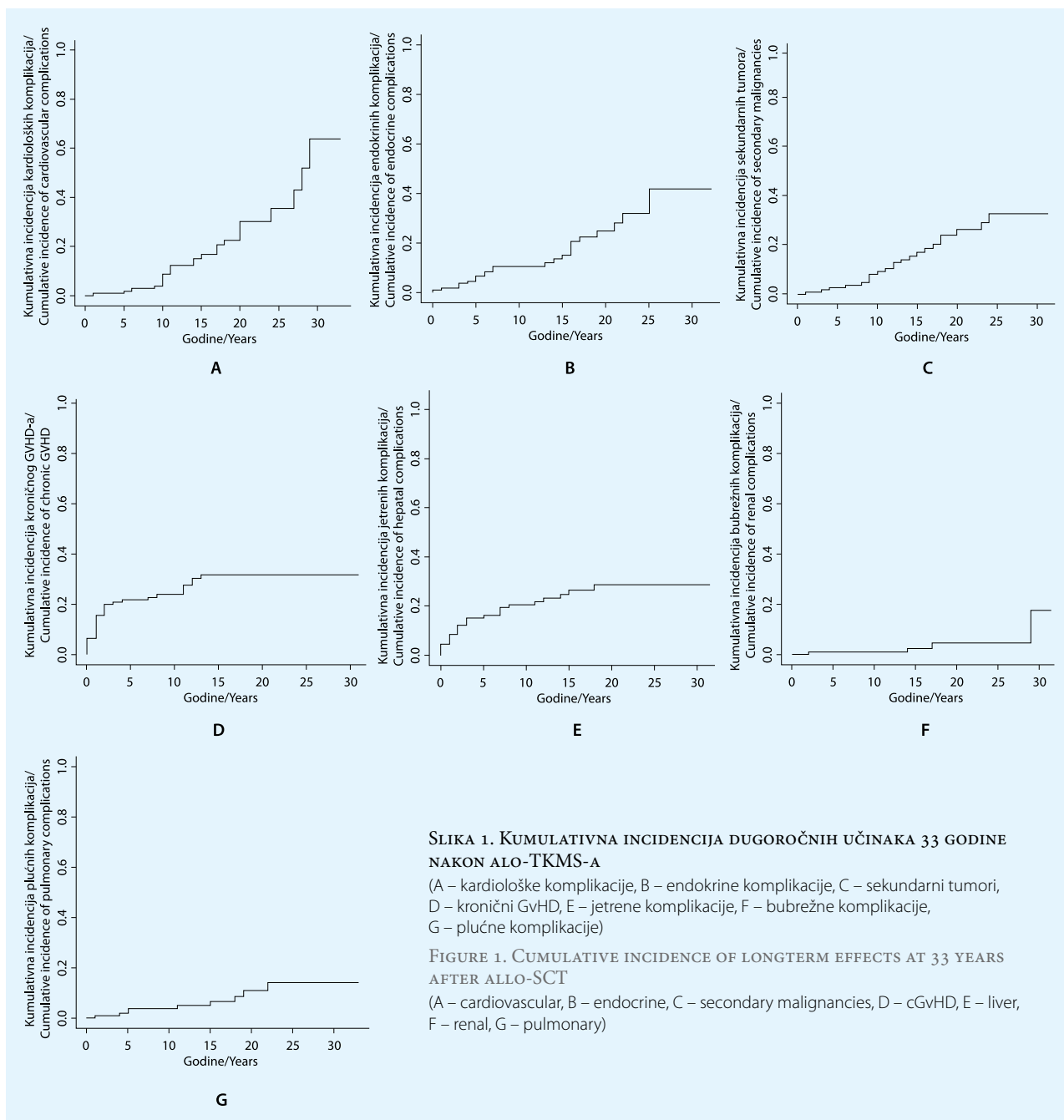
Razlozi smrti bili su sekundarni tumori (n = 3), relaps osnovne bolesti (n = 1) te posljedice kroničnoga GvHD-a (n = 1), dok kod preostalih troje uzrok smrti nije dokumentiran. Relaps bolesti potvrđen je u 11 (10%) pacijenata uz prevladavajuću dijagnozu kronične mijeloidne leukemije (n = 6), i to mahom kod pacijenata liječenih hidroksiurejom i transplantiranih prije razdoblja liječenja imatinibom.

## Dugoročne komplikacije

Najučestalije dugoročne komplikacije bile su kardiovaskularne bolesti s kumulativnom incidencijom od 64% (95%-tni CI 29 – 85%) i izrazitom sklonosti porasta nakon 20 godina praćenja (slika 1. A). Od zabilježenih kardiovaskularnih bolesti najučestalija prezentacija bila je arterijska hipertenzija sa 17 slučajeva (71% svih kardiovaskularnih bolesti), dok su teže kardiovaskularne komplikacije bile tromboembolijski incidenti (n = 3), hipertrofija klijetki (n = 3), poremećaj ritma (n = 1), insuficijencija aortalne valvule (n = 1).

Kumulativna incidencija endokrinih komplikacija u 33 godine praćenja iznosila je znatnih 42% (95%-tni CI 24 – 58%) i time su postale druga najčešća kasna komplikacija u ovom istraživanju (slika 1. B). Endokrine komplikacije uključene u analizu obuhvaćale su bolesti štitnjače, šećernu bolest i osteoporozu. Bolest štitnjače utvrđena je kod 10 (9%) ispitanika, i to u šest bolesnika kao struma, a u četiri kao hipotireoza. Uspoređujući kumulativnu incidenciju bolesti štitnjače koja iznosi 28% (95%-tni CI 9 – 51%) ovisno o tome jesu li pacijenti kondicionirani protokolom što uključuje TBI (engl. *total body irradiation*) (Cy/TBI) ili samo citostaticima (Bu/Cy), utvrđena je razlika među skupinama od 30% uz izraziti porast nakon 25. godine praćenja u bolesnika kondicioniranih ozračenjem cijelog tijela (slika 2.). Daljnja analiza pokazala je da ta razlika nije statistički značajna (P = 0,55). Šećerna bolest dijagnosticirana je kod devet (8%) pacijenata, s tim da je izraziti porast incidencije primijećen tek pri jako kasnom praćenju duljem od 15 godina. Dijagnoze osteoporoze ili osteopenije zabilježene su u 13 (12%) pacijenata, a kod još sedam pacijenata laboratorijskim testovima utvrđene su snižene razine metabolita vitamina D. Od devet zabilježenih fraktura tek četiri ispitanika imala su potvrđenu dijagnozu osteoporoze. Ostale endokrine komplikacije uključuju hipopituitarizam, smanjeni rast i primarnu gonadalnu insuficijenciju, a u sedam od osam zabilježenih slučajeva javile su se kod pacijenata transplantiranih u dječjoj dobi.

Treće mjesto, s kumulativnom incidencijom od 33% (95%-tni CI 21 – 46%) u 33 godine praćenja, pripada sekundarnim tumorima čija je krivulja u stalnom porastu do dvadeset i pete godine praćenja (slika 1. C). Od ukupnog broja od 24 tumora 21% odnosi se na novonastale hematološke tumore (mijelodisplastični



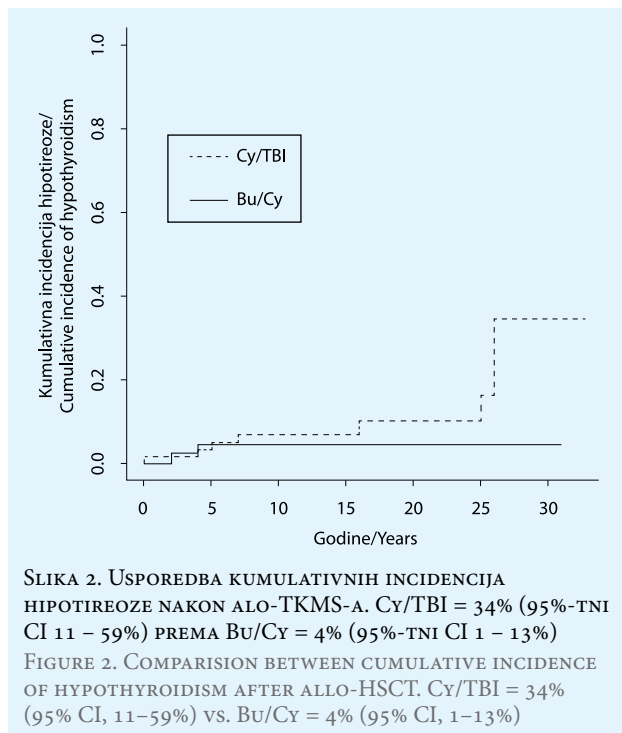
sindrom = 2, akutna mijeloična leukemija = 2, ne-Hodgkinov limfom = 1), a 79% na solidne tumore. Od sijela sekundarnih solidnih tumora šest ih je zabilježeno na rodnici i maternici (uključujući i premaligne promjene), dva na jajnicima, četiri na dojci, dva na želucu, a po jedan na debelom crijevu, plućima, mokraćnome mjehuru, gušterači te jedan meningeom. Sve pacijentice s promjenama na maternici u terapiji su uzimale HNT. Iz analize su izostavljeni bazocelularni i planocelularni karcinomi za koje je TBI poznati rizični čimbenik, a navedene kožne promjene zabilježene su kod 23 (21%) ispitanika, od čega je pato-

histološkom analizom bazocelularni tumor verificiran u pet bolesnika.

Zabilježena kumulativna incidencija kroničnoga GvHD-a, inače jedne od najtežih komplikacija alogenog TKMS-a, u ovom je istraživanju iznosila 32% (95%-tni CI 22 – 41%) (slika 1. D) te time zauzima četvrto mjesto prema pojavnosti među kasnim komplikacijama.

Kumulativna incidencija jetrenih komplikacija iznosila je 28% (95%-tni CI 18 – 37%) (slika 1. E), i to je kod 17 pacijenata (65%) zabilježena infekcija virusom hepatitisa B, kod petero (20%) virusom hepatitisa C





koji je kod jednog pacijenta progredirao do stadija ciroze jetre, dok su u preostala četiri bolesnika zabilježene jetrene lezije nepoznate etiologije, možda i kroničnoga GvHD-a, no on nije dokazan patohistološki.

Kumulativna incidencija bubrežnih bolesti iznosila je 17% (95%-tni CI 2 – 47%) (slika 1. F), a plućnih komplikacija 14% (95%-tni CI 6 – 25%) (slika 1. G), od čega je većina od 56% (n = 5) bila izravna posljedica GvHD-a u obliku bronhiolitisa obliteransa ili restriktivnih smetnja ventilacije. Ostale zabilježene plućne bolesti bile su astma (n = 2) i KOBP (n = 2).

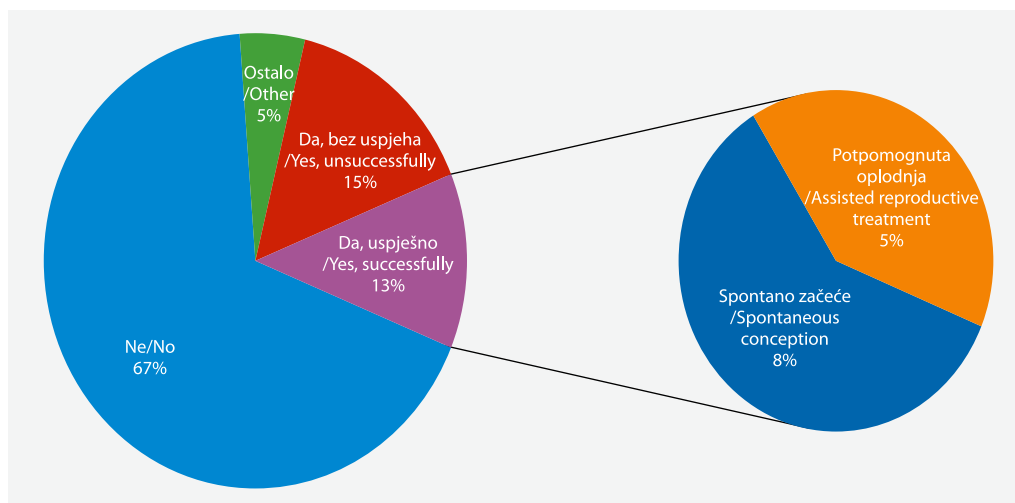
### Reproduktivno zdravlje žena

Što se reproduktivnog zdravlja žena tiče, pacijentice smo podijelili u dvije skupine. Prva skupina obuhvaćala je pacijentice transplantirane prije nastupa menarhe, u prepubertetsko doba, a u drugoj su skupini bile žene transplantirane nakon nastupa spolne zrelosti. Radi preciznosti rezultata analizirali smo samo podatke žena koje su ispunile anketu, minimalizirajući time razmjer pogreške bilježenja podataka, uobičajene u retrospektivnim istraživanjima.

U prvoj skupini (transplantacija prije puberteta) bilo je 11 pacijentica s medijanom dobi pri transplantaciji od pet godina (raspon 0 – 13), a medijanom trenutne dobi od 21 godine (raspon 12 – 25). Kod 6 (55%) pacijentica nije zabilježena spontana menarha, od čega je u njih tri (50%) endokrinološkom obradom utvrđena dijagnoza gonadalne insuficijencije. Što se tiče zabilježenih spontanih nastupa menarhe, one su

prijavljene kod pet pacijentica s medijanom dobi nastupa od 12 godina (raspon 12 – 14), s tim da su kod dvije pacijentice zabilježeni neredoviti i nepravilni menstrualni ciklusi usprkos spontanoj uspostavi.

U drugu skupinu (transplantirane nakon puberteta) uključili smo podatke 40 žena s medijanom dobi pri transplantaciji od 32 godine (raspon 15 – 46), a medijanom trenutne dobi od 52 godine (raspon 27 – 69). Medijana dobi pri nastupu menarhe bio je 13 godina (raspon 11 – 17). U sedam (18%) pacijentica menstrualni ciklus spontano je uspostavljen u razdoblju od dva mjeseca do dvije godine nakon TKMS-a. Njih šest (86%) liječeno je zbog aplastične anemije, kondicionirano prema protokolu Cy/TNI (totalno ozračenje limfnih čvorova, engl. *total nodal irradiation*) i nisu liječene hormonskom nadomjesnom terapijom (HNT), a jedna (14%) transplantirana je zbog kronične mijeloidne leukemije uz kondicioniranje protokolom Bu/Cy. Kod te pacijentice ciklus je uspostavljen nakon sedmogodišnjeg provođenja hormonske nadomjesne terapije (HNT) zbog prijevremene insuficijencije ovarija (POI). S druge strane, menopauza je nastupila kod 35 (88%) anketiranih pacijentica, i to kod dvije (5%) prije transplantacije, kod dvije (5%) poslije spontane uspostave menstrualnog ciklusa s medijanom od 18 godina (raspon 6 – 30) nakon TKMS-a, a u 31 pacijentice (89%) netom nakon TKMS-a. Medijana dobi pri nastupu menopauze iznosio je 33 godine (raspon 18 – 51). Uzme li se u obzir kriterij da preuranjena menopauza nastupa prije četrdesete godine, POI je imalo 27 (71%) pacijentica u populaciji žena transplantiranih u doba spolne zrelosti. U usporedbi s majkama pacijentica koje su u menopauzu ulazile s medijanom dobi od 50 godina (raspon 30 – 56), pacijentice nakon TKMS-a ulazile su u menopauzu prije, s medijanom razlike od 17 godina (raspon 0 – 35). Estrogenski HNT rabilo je ukupno 25 (63%) žena nakon TKMS-a, s medijanom početka primjene HNT-a od 11 mjeseci (raspon 1 – 32) poslije alo-TKMS-a. Medijana primjene iznosio je 10 godina (raspon 0 – 22). Kod 11 (44%) pacijentica nije došlo do menstruacije usprkos uzimanju HNT-a, dok je kod preostalih 14 (56%) menstruacija nastupila u rasponu od 1 mjesec do 3 godine nakon početka uporabe HNT-a. Ukupno 10 (25%) žena u zreloj spolnoj dobi ostalo je amenoreično nakon TKMS-a i nikada nisu rabile HNT, usprkos tomu što ih je većina bila mlađa od 40 godina. Nadalje, u ovoj studiji rođeno je sedmero zdrave djece iz šest trudnoća od pet majka, a zabilježena su dva spontana pobačaja. Od toga su tri trudnoće nastupile prirodnim putem, i to jedna nakon operacije stenozе jajovoda uzrokovane kroničnim GvHD-om. Sve tri žene koje su iznijele prirodnu trudnoću imale su spontani nastup menstrualnog ciklusa nakon TKMS-a, transplantirane su zbog dijagnoze aplastične anemije i kondicionirane su protokolom



SLIKA 3. POKUŠAJ ZAČEĆA NAKON ALO-TKMS-A – ODGOVORI IZ ANKETE  
 FIGURE 3. ATTEMPTS OF CONCEPTION AFTER ALLO-HSCT – SURVEY RESULTS

koji uključuje TNI. Preostale tri trudnoće nastale su potpomognutom oplodnjom, i to poslije uporabe HNT-a zbog POI-ja. U jedne pacijentice trudnoća je nastupila s pomoću donirane jajne stanice, a u druge dvije primjenom IVF-a, od čega je jedna trudnoća bila blizanačka.

Od komplikacija u trudnoći zabilježene su preeklampsiya, hipertenzija te urasla posteljica, i to većinom nakon medicinski potpomognutih oplodnja. Odgovori na pitanje iz ankete o pokušaju začeća prikazani su na slici 3. Treba napomenuti i da je na kontrolnim pregledima u 10 muškaraca zabilježen sterilitet, iako nije bilo ciljanog upitnika kojim bi se potvrdio njihov konačni broj.

### Rasprava

S obzirom na to da se poboljšanjem ishoda i proširenjem indikacija za TKMS povećao i ukupan broj transplantiranih pacijenata s dugogodišnjim preživljenjem, predviđa se da će do 2020. godine diljem svijeta biti pola milijuna pacijenata koji su preživjeli alogeni TKMS.<sup>9</sup> Uzmu li se u obzir posljedični morbiditet, smanjena radna sposobnost i kvaliteta života, pitanje povratka zdravstvenog stanja na ono prije TKMS-a postaje iznimno važno. Nakon što je početnim istraživanjima EBMT-ove (engl. *The European Society for Blood and Marrow Transplantation*) radne skupine za kasne učinke primijećeno smanjeno dvogodišnje preživljenje u usporedbi s općom populacijom, uočila se povišena stopa smrtnosti i 20 godina nakon transplantacije.<sup>10</sup> Štoviše, istraživanje Bhatie i suradnika na 1500 pacijenata koji su preživjeli  $\geq 2$  godine nakon TKMS-a pokazalo je dvostruko veći mortalitet u usporedbi s općom populacijom pri vremenu praćenja od 15 godina.<sup>11</sup> Nadalje, prema istraživanju Martina i suradnika, stope mortaliteta pacijenata koji su preživjeli  $\geq 5$  godi-

na nakon TKMS-a povišene su 4 do 9 puta čak i 30 godina poslije transplantacije u odnosu prema očekivanima u općoj populaciji, s 30%-tnim skraćenjem očekivanoga životnog vijeka neovisno o trenutačnoj dobi. Vodeći uzroci smrti u toj studiji bili su redom sekundarni tumori, relaps osnovne bolesti, infekcije, kronični GvHD te respiratorne i kardiovaskularne bolesti.<sup>12</sup> Istraživanjem Suna i suradnika utvrđeno je i da pacijenti nakon alogenog TKMS-a imaju dvostruko viši rizik od razvitka kroničnih bolesti nego njihovi rođaci te 3,5 puta viši rizik od razvitka teških stanja ili onih koja ugrožavaju život. Kod pacijenata s kroničnim GvHD-om taj rizik povišen je 4,7 puta<sup>1</sup>. Uočena oštećenja povezana s TKMS-om nalaze se na svim tkivima i organima, heterogena su prema prirodi, vremenu nastanka, trajanju i težini kliničke slike te imaju jasan negativni učinak na zdravlje i kvalitetu života.

### Kardiovaskularne komplikacije

U populaciji analiziranih pacijenata transplantiranih u KBC-u Zagreb najučestaliji kasni učinak TKMS-a bile su kardiovaskularne komplikacije s kumulativnom incidencijom od 64% u 33 godine praćenja. U usporedbi s rezultatima studije o kasnim učincima alogene transplantacije, u kojoj je kumulativna incidencija kardiovaskularnih komplikacija bila 47% u 10 godina,<sup>13</sup> jasna je izrazita sklonost porasta incidencije kardiovaskularnih komplikacija tijekom godina praćenja. Također, dobiveni udio od 29% težih kardiovaskularnih komplikacija potvrđuje rezultate EBMT-ove radne skupine za kasne učinke koji pokazuju da pacijenti nakon TKMS-a imaju 6,4 do 9,8 puta viši rizik od preranoga kardiovaskularnog događaja.<sup>14</sup> Zbog svega navedenoga u ciljnoj je skupini izrazito važno strogo kontrolirati kardiovaskularne rizične čimbenike poput

arterijske hipertenzije i dislipidemije. Pacijenti bi, poslije TKMS-a, trebali prihvatiti zdrave životne navike te im valja savjetovati promjenu prehrane, povećanje tjelesne aktivnosti i prestanak pušenja.

### Endokrine komplikacije

Kao druga najučestalija komplikacija s kumulativnom incidencijom od 42% izolirani su endokrini poremećaji. Najviše endokrinih komplikacija činile su osteoporoza i osteopenija (12%), dok je udio pacijenata s bolešću štitnjače (9%) i šećernom bolesti (8%) bio nešto manji. S obzirom na to da rezultati ankete pokazuju kako je tek 63% žena nakon TKMS-a i posljedičnog POI-ja te preranog ulaska u menopauzu uzimalo hormonsku nadomjesnu terapiju, povećana incidencija bolesti kostiju bila je očekivana. Čini se da je stvarni broj osoba s bolestima kostiju znatno veći i bitan je uzrok morbiditeta u promatranoj populaciji. Tome u prilog ide i činjenica da je kod svih pacijenata, bez obzira na spol, u kojih je iz bilo kojih razloga mjereno metabolit vitamina D, on bio snižen, kao i da više od 50% pacijenata sa zabilježenim frakturama nema dijagnosticiranu bolest kostiju. Svakako treba uzeti u obzir i činjenicu da bi razlog za snižene vrijednosti metabolita vitamina D mogao biti i taj što se pacijentima nakon transplantacije savjetuje izbjegavanje sunca – isprva zbog povišenog rizika od razvoja GvHD-a kože, a zatim i od malignoma kože. Svejedno, s obzirom na moguću podcijenjenost prevalencije bolesti kostiju, ističe se važnost redovitog probira na osteoporozi, neovisno o vremenu proteklom od TKMS-a. Što se šećerne bolesti tiče, treba napomenuti da su svi zabilježeni slučajevi nastali nakon više od 10 godina praćenja zbog čega ju označavamo kao jako kasnu komplikaciju transplantacije. Iako je dob sama po sebi čimbenik rizika od razvoja šećerne bolesti, čini se da su pacijenti nakon TKMS-a ipak pod povišenim rizikom, neovisno o stilu života. Baker i suradnici otkrili su 3,65 puta viši rizik od razvoja šećerne bolesti kod pacijenata nakon TKMS-a u usporedbi s njihovim rođacima.<sup>15</sup> S obzirom na jako kasnu pojavnost bolesti, dugo se nije ni dovodila u vezu s TKMS-om, zbog čega još postoji vrlo malo podataka ovakve problematike. U svakom slučaju, budući da je šećerna bolest rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih komplikacija, glavnog uzroka smrtnosti kao kasnog učinka TKMS-a, nužno je strogo kontrolirati glikemijske vrijednosti kod pacijenata nakon TKMS-a. Kumulativna incidencija bolesti štitnjače u naših ispitanika nešto je manja nego u sličnim istraživanjima gdje je iznosila 10 do 15% pri medijanu praćenja od 4 godine.<sup>16</sup> Iako se dosad TBI smatrao glavnim čimbenikom za nastanak bolesti štitnjače, slično kao u rezultatima našeg istraživanja, ni Sánchez-Ortega i suradnici nisu dokazali povezanost upotrebe TBI-ja s pojavom poremećaja

štitnjače u odraslih pacijenata nakon autolognog i alogenog TKMS-a.<sup>17</sup> Treba dodati i da su Al-Hazzouri i suradnici izvijestili o sličnom riziku od nastanka hipotireoze nakon mijeloablativnog kondicioniranja koje uključuje TBI u usporedbi s kondicioniranjem smanjenog intenziteta<sup>18</sup>. U našem istraživanju pokazan je nagli porast incidencije tiroidnih poremećaja 25 godina poslije TKMS-a. Sudeći po svemu, čini se da su za kasniji nastanak poremećaja tiroidne žlijezde zaslužni zasad još neobjašnjeni imunosni mehanizmi, a utjecaj TBI-ja tada gubi na značenju. To se potvrđuje povećanim incidencijama hipotireoze u bolesnika liječenih imunosupresivnim lijekovima kao terapijom GvHD-a<sup>19</sup> te kod pacijenata podvrgnutih transplantaciji od nesrodnih darivatelja u usporedbi sa srodnim darivateljima, u obje skupine nakon kondicioniranja s TBI-jem.<sup>20</sup> S obzirom na to da, prema dostupnoj literaturi, naše istraživanje ima najdulje razdoblje praćenja odraslih pacijenata nakon TKMS-a, jasna je potreba redovitog monitoriranja tiroidnih parametara bez obzira na vrijeme proteklo od TKMS-a.

### Sekundarni tumori

Glede pojavnosti sekundarnih tumora, u velikoj multicentričnoj kohorti s nešto manje od 30 tisuća pacijenata utvrđeno je da se kod pacijenata nakon alogenog TKMS-a solidni nekožni malignomi razvijaju dvostruko brže nego u općoj populaciji. Prema istoj studiji, rizik od razvoja solidnih tumora raste s vremenom i doseže kumulativnu incidenciju od 5,8% u 15 godina nakon TKMS-a.<sup>21</sup> U istraživanju koje je pratilo 557 pacijenata s medijanom od 8,5 godina utvrđena je procijenjena kumulativna incidencija od 4,2% u 10 godina. U usporedbi s općom populacijom omjer dijagnosticiranih/očekivanih solidnih malignoma u ovoj studiji bio je znatnih 5,1339.<sup>22</sup> Rezultati našeg istraživanja pokazali su dvostruko veću kumulativnu incidenciju od gore navedenih i ona iznosi 10% u 10 godina, 20% u 15 godina i 33% u 33 godine praćenja. S obzirom na to da je vidljiv stalan i gotovo linearan porast kumulativne incidencije solidnih malignoma, može se očekivati da će proporcionalno s medijanom praćenja taj broj biti i veći. Iako povišenih vrijednosti, što se dijelom može pripisati neselektivnosti kriterija za dijagnozu sekundarnog tumora, ovakav rezultat svakako je u skladu s rezultatima drugih istraživanja i potvrđuje nezaustavljiv trend rasta kumulativne incidencije solidnih tumora tijekom godina praćenja.

### Ostale komplikacije

U ovom istraživanju kronični GvHD četvrta je komplikacija prema učestalosti nakon alo-TKMS-a i pokazuje stagnaciju incidencije nakon 15. godine praćenja. Negativan utjecaj GvHD-a na kvalitetu života neupitan je i stoga se potiču istraživanja koja bi rasvi-

jetlila etiopatogenezu bolesti i time omogućila efikasno liječenje. Kumulativna incidencija bubrežnih bolesti pokazuje porast pri jako kasnom praćenju, što je sličan trend kao i u dosad objavljenim istraživanjima.<sup>23</sup> S druge strane, zajednička karakteristika plućnih i jetrenih komplikacija upravo je nepostojanje trenda porasta kumulativne incidencije tijekom vremena praćenja. Štoviše, izračunana kumulativna incidencija plućnih komplikacija znatno je manja nego u dosadašnjim studijama. Ograničenje tih malobrojnih i oskudnih studija svakako je relativno kratak medijan praćenja od 2 godine, s tim da je jedinim istraživanjem novijeg datuma utvrđeno da se 10 godina nakon praćenja TKMS-a plućna funkcija potpuno oporavi, što je u skladu s našim istraživanjem.<sup>24</sup> Treba napomenuti da su Bacigalupo i suradnici u svojem istraživanju upozorili na smanjeno dijagnosticiranje bronhiolitisa obliteransa pri dugotrajnom praćenju pacijenata nakon alogenog TKMS-a,<sup>25</sup> čime su pokazali potrebu za temeljitijim i usmjerenijim pulmološkim pregledom kod transplantiranih pacijenata s respiratornim teškoćama.

### Reproduktivno zdravlje žena

Što se gonadalne funkcije tiče, rezultate slične našima o prevalenciji amenoreje nakon transplantacije u dječjoj dobi navode i druge studije, naglašavajući to veću vjerojatnost uspostave cikličke funkcije ovarija što su pacijentice transplantirane u mlađoj dobi.<sup>16,26,27</sup> Svakako treba naglasiti rezultate istraživanja Bacigalupa i suradnika u kojem je primijećena povećana prevalencija preuranjene menopauze u dobi od 17 do 21 godine koja nastaje nakon privremene uspostave spontanog ovarijskog ciklusa, a objašnjena je smanjenjem ovarijske rezerve nakon TKMS-a.<sup>26</sup> Navedeno upućuje na važnost savjetovanja o pitanjima reproduktivne problematike u tom, potencijalno kratkom razdoblju spolne zrelosti nakon TKMS-a u dječjoj dobi. Pacijenticama treba naglasiti potrebu što ranijeg začeća, bilo prirodnim putem ili tehnikama potpomognute oplodnje te ih upozoriti na metode očuvanja plodnosti poput krioprezervacije jajnih stanica za slučaj nastanka POI-ja i posljedične neplodnosti u kasnijoj dobi. Što se pacijentica transplantiranih u odrasloj dobi tiče, gubitak ovarijske funkcije nakon TKMS-a zabilježen je kod 65 – 84% pacijentica u različitim studijama ovog tipa,<sup>28,29,30</sup> što je također u skladu s rezultatima našeg istraživanja. Uzme li se u obzir činjenica da je broj jajnih stanica ograničen, a da antitumorska terapija, osobito zračenjem i alkilirajućim sredstvima, uzrokuje depleciju folikularnih stanica i smanjenje ovarijske rezerve, takav rezultat ne začuđuje.<sup>31</sup> Pacijentice nakon TKMS-a često navode neplodnost kao velik problem u kvaliteti života. Velike epidemiološke studije iznose ukupni rizik od neplodnosti od 40% kod žena, neovisno o vremenu proteklom od transplantacije, čak i

nakon potpunog oporavka funkcije inicijalne folikularne rezerve.<sup>32,33</sup> U našoj istraživanoj populaciji tek 15% pacijentica pokušalo je začeti bez uspjeha. Razlog za ovakav rezultat vjerojatno je u tome što su u istraživanje uključene sve žene transplantirane u KBC-u Zagreb, a ne samo one transplantirane u reproduktivnoj dobi. Svejedno, i ovaj postotak neuspjelog pokušaja začeća višestruko je veći nego u općoj populaciji. Najveća dosadašnja studija Sandersa i suradnika iznosi rezultat od 4,5% trudnoća nakon TKMS-a. Ipak, u toj studiji nisu navedeni slučajevi začeća medicinski potpomognutom oplodnjom, kao ni broj žena koji je uopće pokušao začeti.<sup>28</sup> U našoj je studiji iz šest trudnoća rođeno sedmero zdrave djece, što označava 13% žena u istraživanoj populaciji koje su ostale trudne, a 42% svih pacijentica koje su prijavile pokušaj začeća. Time je pokazano da je spontano začeće moguće kod pacijentica nakon TKMS-a, ali i da medicinski potpomognuta oplodnja otvara brojne mogućnosti ako se primijeni na vrijeme. S obzirom na već navedene probleme povezane s bolestima kostiju i činjenicu da je tek 63% žena rabilo HNT nakon TKMS-a, treba istaknuti i istraživanje o utjecaju HNT-a na koštanu masu kod pacijentica nakon TKMS-a koje je pokazalo da HNT povoljno djeluje na pregradnju kostiju te da bi ga trebale uzimati sve pacijentice mlađe od 45 godina sa zatajenjem ovarijske funkcije.<sup>34</sup>

Kao i u svakoj drugoj retrospektivnoj studiji, podaci su podložni greškama prisjećanja, bilježenja i prijenosa podataka te grešci rasipanja ispitanika. Veliki problem pri prikupljanju podataka bila je činjenica da je KBC Zagreb nekada bio referentni centar za područje cijele bivše Jugoslavije, a i danas prima pacijente iz svih dijelova Hrvatske, pa i drugih zemalja. Zbog toga se gubi kontinuitet u praćenju kasnih učinaka i često se pacijentima nakon nekoliko uzastopnih urednih kontrola gubi trag. Drugi je problem međusobna nepovezanost informatičkih sustava zbog čega nemamo uvida u redovite kontrole liječnika u drugim bolnicama. Slični se problemi javljaju i kod drugih autora, a jedinstveni je zaključak da treba poboljšati međusobnu suradnju liječnika radi cjelovitije zaštite pacijenata, ali i stvaranja jedinstvenog registra kasnih učinaka TKMS-a koji bi omogućio popunjavanje praznina te rasvijetlio etiopatogenetsku podlogu razvoja kasnih komplikacija.<sup>35</sup>

Dugotrajno preživljenje (> 2 godine), kao i njegova kvaliteta, svakako su povezani i s osobitostima pacijenata (dob, spol, komorbiditeti prije TKMS-a), težinom kliničke slike primarne bolesti, statusom remisije prije TKMS-a, načinima kondicioniranja (mijeloablativno kondicioniranje, kondicioniranje smanjenog intenziteta, primjena TBI-ja), izvorima krvotvornih matičnih stanica (koštana srž, KMS-i mobilizirani u perifernu krv, krv iz pupkovine) te postojanjem GvHD-a i upo-



rabom lijekova za njegovo liječenje. Noviji radovi iz ovog područja usmjereni su upravo na razumijevanje zamršene etiologije i patofiziologije povećane incidencije pojedinih kroničnih bolesti, o kojoj se i dalje zna vrlo malo. Ipak, zbog velikog opsega podataka, kompleksnosti ove problematike i nemogućnosti usporedbe populacije analizirane u ovoj studiji s drugim istraživanjima takvog tipa u koja su uključeni i pacijenti s drugim vrstama TKMS-a, načinima kondicioniranja te stupnjem podudarnosti primatelja i darivatelja, to nije tema ovog istraživanja.

### Zaključak

Ovo je istraživanje ponovo pokazalo da pacijent godinama nakon transplantacije KMS-a, iako izliječen od osnovne bolesti, ostaje težak i zahtjevan bolesnik te da su mu potrebni cjeloživotna briga i praćenje, ne samo od hematologa već i od stručnjaka drugih specijalnosti (endokrinologa, kardiologa, fizijatra, ortopeda, pulmologa... da nabrojimo samo neke) koji bi u tome našli svoj stručni, ali i znanstveni interes. Također, svaki liječnik obiteljske medicine što skrbi za hematološkog bolesnika mora biti upoznat sa stanjima koja se smatraju kasnom posljedicom TKMS-a te kao liječnik koji je najcjelovitije upoznat s problematikom svojeg pacijenta treba djelovati za njegovu dobrobit. S obzirom na povećan broj indikacija, ali i ukupan broj transplantacija te poboljšanje ishoda liječenja, valja očekivati da će se trajno povećavati broj pacijenata s dugotrajnim preživljenjem nakon alogenog TKMS-a. Nuždan je nastavak istraživanja sličnog profila kako bi se shvatila biološka podloga kasnih učinaka, ali i da bi se osvijestili liječnici i pacijenti o važnosti pravodobnog probira i liječenja kasnih učinaka transplantacije, sprječavajući time nastanak najtežih posljedica. Time bi se uštedjeli i vrijeme i novac, a pacijentima bi se omogućila bolja kvaliteta života. Usmjerenim savjetovanjem te ranim dijagnostičkim i terapijskim postupcima, kao i međuliječničkom suradnjom pacijentima se može omogućiti kvalitetniji i dulji život s minimalnim posljedicama. Dobiveni rezultati mogu poslužiti kao smjernica za buduća istraživanja radi utvrđivanja strategije prevencije i ranog probira kasnih komplikacija.

### LITERATURA

1. Sun CL, Francisco L, Kawashima T i sur. Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2010;116(17):3129–39.
2. Sun CL, Kersey JH, Francisco L i sur. Burden of morbidity in 10+ year survivors of hematopoietic cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplantation Survivor Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(7):1073–80.
3. Bach F, Albertini R, Joo P, Anderson J, Bortin M. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968;292(7583):1364–6.
4. Gatti R, Meuwissen H, Allen H, Hong R, Good R. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2(7583):1366–9.
5. Team RDC. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2006. Dostupno na: <https://www.r-project.org/>; pristupljeno: 5. 2. 2018.
6. Klein JP, Rizzo JD, Zhang MJ, Keiding N. Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. 2. dio: Regression modeling. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(11):1001–11.
7. Scrucca L, Santucci A, Aversa F. Regression modeling of competing risk using R: an in depth guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(9):1388–95.
8. Fine J. A proportional hazards model for subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496–509.
9. Savani BN. How can we improve life expectancy and quality of life in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation? *Semin Hematol* 2012;49(1):1–3.
10. Tichelli A, Socié G, Rovó A i sur. Late effects in patients treated with HSCT. U: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T (ur.). *The EBMT Handbook. 6. izd. Haematopoietic Stem Cell Transplantation*; 2012. Dostupno na: <https://ebmtonline.forumservice.net/media/15/main.html>, pristupljeno 15. 10. 2017.
11. Bhatia S, Francisco L, Carter A i sur. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007;110(10):3784–92.
12. Martin P, Counts G, Appelbaum F i sur. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1011–6.
13. Clavert A, Peric Z, Brissot E i sur. Late Complications and Quality of Life after Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(1):140–6.
14. Tichelli A, Passweg J, Wójcik D i sur. Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective multicenter study of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008;93:1203–10.
15. Baker K, Ness K, Steinberger J i sur. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplantation Survivor Study. *Blood* 2006;109(4):1765–72.
16. Sanders J, Hoffmeister P, Woolfrey A i sur. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood* 2009;113(2):306–8.
17. Sánchez-Ortega I, Canals C, Peralta T i sur. Thyroid dysfunction in adult patients late after autologous and allogeneic blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(2):296–8.
18. Al-Hazzouri A, Cao Q, Burns L, Weisdorf D, Majhail N. Similar risks for hypothyroidism after allogeneic hematopoietic cell transplantation using TBI-based myeloablative and reduced-intensity conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:949–51.

19. *Savani BN, Koklanaris E, Le Q, Shenoy A, Goodman S, Barrett A.* Prolonged chronic GVHD is a risk factor for thyroid failure in long-term survivors after matched sibling donor stem cell transplantation for hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(3):377–81.
20. *Bailey HK, Kappy MS, Giller RH, Gralla J.* Time-course and risk factors of hypothyroidism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children conditioned with fractionated total body irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:405–9.
21. *Rizzo J, Curtis R, Socié G i sur.* Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell. *Blood* 2009;113(5):1175–83.
22. *Hasegawa W, Pond GR, Rifkind JT i sur.* Long-term follow-up of secondary malignancies in adults after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(1):51–5.
23. *Choi M, Sun CL, Kurian S i sur.* Incidence and predictors of delayed chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 2008;113(7):1580–7.
24. *Jain N, Pophali P, Klotz J i sur.* Repair of impaired pulmonary function is possible in very-long-term allogeneic stem cell transplantation survivors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(2):209–13.
25. *Bacigalupo A, Chien J, Barisione G, Pavletic S.* Late pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: diagnosis, monitoring, prevention, and treatment. *Semin Hematol* 2012;49(1):15–24.
26. *Vatanen A, Wilhelmsson M, Borgström B i sur.* Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol* 2013;170:211–8.
27. *Sanders J, Buckner C, Amos C i sur.* Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6(5):813–8.
28. *Sanders J, Hawley J, Levy W i sur.* Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87(7):3045–52.
29. *Carter A, Robison L, Francisco L i sur.* Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(11):1023–9.
30. *Loren A, Chow E, Jacobsohn D i sur.* Pregnancy After Hematopoietic-cell Transplantation: A Report From the Late Effects Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(2):157–66.
31. *Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE i sur.* NCI, NHLBI/PBMTTC First International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Endocrine Challenges—Thyroid Dysfunction, Growth Impairment, Bone Health, & Reproductive Risks. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(12):1725–38.
32. *Letourneau J, Ebbel E, Katz P i sur.* Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer* 2012;118(7):1933–9.
33. *Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D.* Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online* 2010;20(2):280–5.
34. *Castelo-Branco C, Rovira M, Pons F i sur.* The effect of hormone replacement therapy on bone mass in patients with ovarian failure due to bone marrow transplantation. *Maturitas* 1996;23(3):307–12.
35. *Majhail NS.* Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017;10(4):220–7.

## Vijest | News

Hrvatski liječnički zbor  
Hrvatsko društvo za Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi  
organiziraju

### 5. HRVATSKI KONGRES O NUSPOJAVAMA PSIHOFARMAKA s međunarodnim sudjelovanjem

Vinkovci, Hotel Slavonija, 16. – 19. listopada 2019.

Kotizacije: specijalisti: 1.100,00 kn;  
specijalizanti, psiholozi, soc. radnici, soc. pedagozi, farmaceuti: 900,00 kn;  
med. sestre/tehničari: 700,00 kn;  
studenti: 350,00 kn

Informacije: BTravel, d.o.o. Zagreb,  
kontakt osoba: Goran Grbić, mob. 099 4926 679, goran.grbic@btravel.pro,  
www: nuspojavepsihofarmaka2019.com

