

TRANSPLANT MEDULAR

Etapele transplantului de celule stem hematopoietice (din maduva sau periferie):

1. Propunerea pacientului pentru procedura de transplant.
2. Stabilirea indicatiei de transplant de celule stem.
3. Evaluarea pacientului/donatorului sanatos in vederea stabilirii posibilitatii efectuarii transplantului de celule stem
4. Mobilizarea, prelevarea, prelucrarea si crioprezervarea celulelor stem.
5. Tratamentul de conditionare
6. Administrarea de celule stem (transplantul propriu zis) si ingrijirea pacientului pana la externare
7. Urmarirea post-transplant

1. PROPUNEREA PACIENTULUI PENTRU PROCEDURA DE TRANSPLANT

Propunerea pacientului pentru procedura de transplant de catre medicul curant in urma completarii unui dosar care sa contina date generale despre pacient cat si despre statusul bolii.

2. STABILIREA INDICATIEI DE TRANSPLANT DE CELULE STEM

Indicatii pentru autotransplantul de celule stem hematopoietice (ASCT):

- A. Limfomul Hodgkin
 - a. Remisiune partiala (RP);
 - b. Primar refractar;
 - c. Oricare recădere chimiosensibilă.
- B. Limfoame Maligne NonHodgkiniene (LMNH)
 - a. LMNH Folicular
 - Refractar la prima linie de chimioterapie standard, chimiosensibil la terapia de salvare
 - Prima sau alta recidivă, chimiosensibilă
 - A doua sau urmatoarea (mai mult de a doua) remisiune completa ($\geq$ RC2)
 - Transformarea in limfom cu grad înalt de malignitate
 - b. LMNH cu celula mare B
 - Prima remisiune completa cu factori de prognostic negativ la diagnostic (scor IPI înalt)
 - Remisiune partiala
 - Refractar la prima linie de chimioterapie standard, chimiosensibil la terapia de salvare
 - A doua sau urmatoarea (mai mult de a doua) remisiune completa
 - Orice recădere, chimiosensibilă
 - c. LMNH cu celule de Manta
 - Prima remisiune completa (RC1) sau prima remisiune partiala
 - A doua sau urmatoarea (mai mult de a doua) remisiune completa sau partial
 - d. LMNH cu celule T
 - Prima remisiune completa
 - Orice recădere, chimiosensibilă – daca nu se poate efectua un allotransplant

- A doua sau urmatoarea (mai mult de a doua) remisiune completa – daca nu se poate efectua un allotransplant

e. LMNH Burkitt

- Prima remisiune partiala
- Orice recadere, chimiosensibila

f. LMNH limfoplasmocitic (Macroglobulinemia Waldenstrom)

- Prima remisiune partiala
- Refractor la prima linie de chimioterapie standard, chimiosensibil la terapia de salvare
- Orice recadere, chimiosensibila

g. LMNH primitiv cerebrale – consolidarea primei remisiuni complete

h. LMNH plasmablastic

- Prima remisiune completa
- Recadere chimiosensibila

- **LMNH refractare, fara chimiosensibilitate, nu au indicatie de transplant autolog de celule stem hematopoietice.**
- **LMNH recazute dupa un transplant autolog de celule stem hematopoietice nu au indicatie de al doilea transplant autolog.**

C. Mielomul Multiplu

- Mielomul Multiplu, dupa chimioterapia de inductie
- Mielom Multiplu, recădere sensibilă
- Sindromul POEMS
- Mielom Multiplu recadere după primul transplant autolog
- Leucemia cu Plasmocite

D. Leucemia acuta promielocitara - $\geq$ a II-a remisiune completa BMR negativa

E. Amiloidoza

F. Tumori solide

- Tumori cu celule germinale -primar refractare, a doua sau urmatoarea recadere; linia doua de tratament pentru pacientul cu risc inalt
- Sarcom Ewing - in boala avansata sau metastatica chimiosensibila
- Neuroblastom - formele cu risc crescut - consolidare in prima remisiune completa sau remisiune partiala
- De asemenea in situatii particulare, autotransplantul poate fi indicat si la nefroblastom.

G. Boli autoimune (transplantul se va efectua in stransa colaborare cu specialistii in boli autoimune, in echipa interdisciplinara; criteriile sunt diferite si specifice pentru fiecare boala in parte; experienta este restransa si este recomandat ca transplantul in aceste boli sa fie facut intr-un centru cu experienta)

- Scleroza multipla

Pentru bolile: Lupus eritematos sistemic, Boala Crohn, Artrita reumatoida, Vasculita, Sclerodermie, Polimiozita-dermatomiozita, Polineuropatia cronica demielinizanta, Neuromielita optica indicatia de autotransplant este la optiunea clinicianului si se va discuta pe fiecare caz in parte.

Indicatii pentru allotransplantul de celule stem hematopoietice (HSCT) :

- **Cazurile cu Index de Comorbiditati (HCT-CI peste 4) si boala cu risc inalt/ prognostic nefavorabil cytogenetic au un prognostic extrem de nefavorabil, astfel se va analiza fiecare dosar separat.**

A. Leucemia Acuta Mieloblastica (LAM), in urmatoarele situatii:

- a. Esecul terapiei de inductie (> 1 ciclu de chimioterapie de inductie pentru a obtine remisiunea completa- RC1), la care s-a obtinut o remisiune morfologica (< 5% blasti in maduva osoasa MO);
- b. LAM secundara (unui tratament anterior, sindrom mielodisplazic, boli mieloproliferative cronice);
- c. LAM de novo cu risc intermediar (citogenetic) in prima remisiune completa (RC) are indicatie de sibling, indicatia de neinruditi sau transplant cu mismatch se va discuta la fiecare caz in parte;
- d. LAM de novo cu risc inalt (citogenetic sau molecular) in prima remisiune completa;
- e. $LAM \geq RC2$.

B. Sindrom Mielodisplazic (SMD)

- a. Anemia refractara;
- b. Citopenia refractara cu displazie multiliniara;
- c. Anemia refractara cu exces de blasti I;
- d. Anemia refractara cu exces de blasti II.

C. Leucemia Mieloida Cronica (LMC) au indicatie standard de sibling sau de neinruditi urmatoarele:

- a. Prima faza cronica, dupa esecul terapiei cu inhibitori de tirozinkinaza (TKI) (>/=2), cu mutatie rezistenta (ex T315I) sau cu intoleranta la terapia cu TKI;
- b. Progresie catre faza accelerata sau blastica, dupa obtinerea remisiunii complete morfologice (< 5% blasti in MO), cu sau fara boala minima reziduala (BMR);
- c. Determinare extramedulara de boala, cu obtinerea remisiunii complete inainte de transplant.

- **Indicatia de transplant cu mismatch pentru LMC se va analiza la fiecare caz in parte;**

D. Leucemia acuta Limfoblastica (LAL) la adulti:

- a. LAL fara cromozom Philadelphia in RC1 cu factori de prognostic standard si BMR pozitiva se va analiza fiecare dosar in parte;
- b. LAL fara cromozom Philadelphia in RC1 cu factori de prognostic negativ are indicatie standard de sibling sau de neinruditi, pentru transplantul cu mismatch sa se va analiza fiecare dosar in parte;
- c. LAL cu cromozom Philadelphia in RC1 si BMR negativa are indicatie standard de sibling sau de neinruditi, pentru transplantul cu mismatch se va analiza fiecare dosar in parte;
- d. LAL cu cromozom Philadelphia in RC1 si BMR pozitiva;
- e. $LAL \geq RC2$.

E. Leucemia acuta Limfoblastica (LAL) la copii:

- a. LAL in RC1:
 - Absenta RC in ziua 33
 - t(4;11)
 - hipoploidie <44 cromozomi
 - PRP (raspuns nefavorabil la cortizon in Z 8) +LAL cu celula T
 - Boala minima reziduala pozitiva
- b. LAL in RC2:
 - Grupa de risc S2 +boala minima reziduala pozitiva
 - Grupa de risc S2 + recadere extramedulara (SNC sau testicul)

- Grupele de risc S3 si S4
- c. LAL in >RC2.

F. Limfoame Maligne

- a. Limfoame maligne (Hodgkin sau non-Hodgkin) cu recadere chimiosensibila (raspuns complet sau partial) dupa transplant autolog de celule stem hematopoietice, fara determinare masiva de boala (>10 cm diametru);
- b. Limfoame primitiv refractare, cu raspuns cel putin partial la chimioterapie/ imunoterapie;
- c. ATLL forma limfomatoasa – prima sau orice remisiune completa.

G. Leucemia Limfatica Cronica (LLC) are indicatie standard de sibling sau de neinruditi urmatoarele:

- a. LLC persistenta sau recazuta dupa chimioterapie care contine Fludarabina si /sau Ibrutinib; boala trebuie sa fie chimiosensibila, fara determinare masiva de boala (>10 cm diametru) si cu < 30% limfocite de boala in maduva osoasa;
- b. Sindromul Richter.

• **Indicatia de transplant cu mismatch pentru LLC se va analiza la fiecare caz in parte;**

H. Anemia Aplastica

- a. Anemia Aplastica Severa sub 40 de ani – de prima intentie
- b. Anemia Aplastica cu numar absolut de neutrofile <1000/mm³ si dependenta transfuzionala, dupa esecul imunosupresiei

I. Mielofibroza idiopatica (Metaplazia Mieloida cu Mielofibroza)

- a. Grupul de prognostic DIPSS intermediar-2 sau mai mare
- b. Grupul de prognostic DIPSS intermediar-1 cu mutatii de risc inalt (ex: ASXL1)
- c. MMM care a progresat catre leucemie acuta; dupa obtinerea remisiunii complete morfologice a leucemiei acute (<5% blasti in MO)

J. Leucemia MieloMonocitara Cronica (CMML)

- a. CMML1 sau CMML2 (cu >20% blasti in MO)
- b. CMML care a progresat spre o leucemie acuta; dupa obtinerea remisiunii complete morfologice a leucemiei acute (<5% blasti in MO)

K. Leucemia mielo-monocitara cronica juvenila (JMML)

L. Mielomul Multiplu

- a. Mielomul Multiplu cu factor de prognostic nefavorabili : del13, del 17p, t(1;14) sau t(14;16) sau hipodiploidie, cu boala avansata (stadiu ISS >=2) dupa recadere post transplant autolog de celule stem hematopoietice
- b. Leucemia cu Plasmocite

M. Sindroame de insuficienta medulara congenitala

- a. Anemia Fanconi – dependenta de transfuzii
- b. Anemia Blackfan Diamond - dependenta de transfuzii
- c. Diskeratoza congenitala - dependenta de transfuzii
- d. Neutropenia severa congenitala – infectii severe, recurente
- e. Trombocitopenii congenital – severe

N. Hemoglobinopatii

- Beta Talasemia majora

O. Imundeficiente primare

- Imunodeficienta combinata severa SCID
- Boala cronica granulomatoasa
 - Infectii severe, frecvente
- Hemolimfocitocitoza HLH
 - Familiala, in prima remisiune completa
 - Secundara, in a 2a remisiune completa

P. Alte indicatii:

- Boala recazuta la >6 luni de la primul allotransplant si la care s-a obtinut remisiune completa; la pacienti sub 60 ani; in absenta Bolii de grea contra gazda (BGcG) semnificative clinic;
- Esecul de grea dupa transplant;
- Proasta functionare a grefei; in absenta BGcG semnificative clinic.

Contraindicatii ale transplantului de celule stem hematopoietice:

A. Infectii active necontrolabile in momentul inceperii tratamentului de conditionare:

- Sindromul imunodeficientei dobandite (SIDA) sau alte forme de infectii grave active care pun viata in pericol, la pacientul HIV pozitiv active;
- Infectiile sistemice necontrolate, inclusiv sepsisul;
- Hepatitele virale B, C cu viremie detectabila.

B. Conditii medicale grave care nu pot fi corectate si care limiteaza statusul de performanta al pacientului (Indice Karnofsky <70%).

C. Insuficienta severa de organ – sau in stadiu final, incluzand, dar nu se limiteaza la:

- Diabet zaharat sever, cu leziuni la nivelul organelor;
- Fractie de ejectie a ventriculului stang (FEVS) $\leq 45\%$, sau semne de Insuficienta cardiaca congestiva, sau aritmii necontrolate.
- Debitul expirator maxim in prima secunda (VEMS sau FEV1) $\leq 60\%$
- Clearance-ul creatininei (CrCl) $\leq 50\%$
- Transaminaze (alaninaminotransferaza sau glutamate piruvat transaminaza– ALT sau GPT; asparataminotransferaza sau transaminaza glutamat oxalacetica – AST sau GOT) $> 3 \times$ limita superioara a normalului (LSN); Bilirubina totala (BT) $> 2 \times$ LSN (exceptie antecedentele de Sindrom Gilbert)

D. Leziuni ireversibile, grave ale creierului;

E. Fumatul activ;

F. Alta boala maligna activa, cu tratament specific in ultimii 2 ani;

G. Aspecte sociale si psihiatrice: este de asteptat ca un pacient sa respecte planul de tratament, programarile la controale medicale, complianta la manevrele si procedurile medicale.

Fiecare caz trebuie evaluat psihologic si/ sau psihiatric pentru indrumare in oricare dintre urmatoarele situatii:

- capacitatea de a da consimtamantul in cunostinta de cauza;

- instabilitatea emotionala, depresia semnificativa sau alte afectiuni psihiatrice care nu pot fi controlate, care ar avea impact asupra capacitatii de a se conforma unui proces complex de evaluare, procedurii de transplant si planului de ingrijire posttransplant;
- capacitatea cognitiva limitata (pierderea de memorie, dementa, etc.) care ar putea afecta capacitatea de a se conforma unui proces complex de evaluare, procedurii de transplant si planului de ingrijire posttransplant;
- lipsa suportului psihosocial; este necesar ca fiecare pacient sa identifice o persoana care sa reprezinte un ingrijitor in momentul externarii;
- istoria neaderentei la tratament care nu a fost remediata cu succes

H. Contraindicatii universal:

- Boala limfoproliferativa post-transplant (PTLD), cu exceptia cazului in care este demonstrata lipsa unei boli active (PET negativ);
- Speranta de viata mica data de alte afectiuni decat malignitatea pentru care are indicatie de transplant;
- Varsta peste 75 ani;
- Graviditatea sau test pozitiv pentru beta HCG in cazul pacientelor premenopauza.

3. EVALUAREA PACIENTULUI / DONATORULUI SANATOS IN VEDEREA STABILIRII EFECTUARII TRANSPLANTULUI DE CELULE STEM

Alegerea Donatorului:

- HLA sibling (frate/sora) (transplant de la donator inrudit HLA compatibil 10/10)/ HLA singeneic (frate/sora univitelini) reprezinta prima alegere;
- HLA neinrudit (transplant de la donator neinrudit HLA compatibil 10/10);
- HLA neinrudit cu mismatch (transplant de la donator neinrudit HLA compatibil 9/10);
- Haploidentice (transplant de la donator inrudit cu mismatch, compatibilitate minim 5/10 si mai mica de 9/10) – daca nu exista un HLA sibling si transplantul are indicatie de urgenta (ex: intr-o luna). Pentru Limfoamele maligne, transplantul haploidentice poate fi o optiune prioritara, datorita rezultatelor similare sau chiar mai bune (cu rata mai mica de aparitie a BGcG) comparativ cu HLA neinrudit.

4. MOBILIZAREA, PRELEVAREA, PRELUCRAREA SI CRIOPREZERVAREA CELULELOR STEM.

Mobilizarea reprezinta procedura prin care celulele stem sunt mobilizate din măduva osoasă în sângele periferic prin administrarea de factori de creștere hematopoietici singuri sau în combinație cu chimioterapie. Regimul de mobilizare este diferit în funcție de boala de bază, utilizându-se diferite protocoale de chimioterapie asociate cu G-CSF. Regimul standard de mobilizare a celulelor stem la donatorii alogeneici constă în administrarea subcutanată a factorilor de creștere granulocitari în doză de 10-15 µg/kgC/zi, cu determinarea numărului de celule stem CD34+ în sângele periferic începând cu ziua 4 de administrare.

Prelevarea se face conform ordinului M.S. nr 855/2017 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prelevarea de organe, tesuturi si celule de origine umana de la donatorii vii si/sau decedati.

Procedura de prelevare de celule stem hematopoietice se referă la două surse de celule stem:

- celule stem hematopoietice recoltate prin afereză din sângele periferic;

- b. celulele stem hematopoietice recoltate din măduva osoasă, mai exact din crestele iliace posterioare, sub anestezie generală.

Prelevarea de celule stem hematopoietice se poate face numai de la donator viu înrudit sau neînrudit cu pacientul, în cazul procedurii de allotransplant, sau de la pacient în cazul procedurii de autotransplant.

Procedura de prelevare de celule stem hematopoietice periferice (afereza de celule stem hematopoietice) este procedura prin care, cu ajutorul separatoarelor celulare în flux continuu se recoltează celulele stem hematopoietice din sângele periferic.

Procedura de prelevare de celule stem hematopoietice din măduva osoasă este procedura prin care, prin aspirații multiple la nivelul creștelor iliace posterioare, într-o sală de operație, donatorul fiind sub anestezie generală, se obține un grefon medular necesar procedurii de transplant de celule stem hematopoietice.

Prelucrarea si crioprezervarea se efectueaza in Bancile de Celule Stem acreditate de Ministerul Sanatatii.

5. TRATAMENTUL DE CONDITIONARE

Condiționarea este o componentă esențială în procedura de TCSH, reprezentând tratamentul efectuat cu 2-10 zile înainte de transplant și care constă în administrarea de citostatice asociate sau nu cu iradiere corporeală totală.

Rolul condiționării este :

- în cazul transplantului autolog, de a distruge celulele tumorale și astfel a eradica boala malignă;
- în cazul transplantului allogeneic, pe langa rolul de a distruge celulele tumorale (în funcție de intensitatea regimului de condiționare), se mai adaugă următoarele:
 - asigură imunosupresia gazdei necesară prevenirii rejektului de grefă;
 - permite reconstituirea imună;
 - controlează boala de grefă contra gazdă

Recomandarile privind criteriile de selectie pentru alegerea regimului de conditionare in vederea transplantului allogeneic de celule stem hematopoietice, trebuie sa tina cont de:

- toxicitatea regimului de conditionare
- tipul de boala (ex mielom multiplu – Melphalan etc)
- statusul bolii la transplant (ex. o afectare SNC de boala in antecedente, implica alegerea unui regim de conditionare care sa includa fie iradiere corporeala totala, fie un citostatic care trece bariera hematoencefalica)
- varsta (se reduce intensitatea conditionarii, odata cu varsta pacientului)
- statusul de performanta si indicele de comorbiditati (la HCT CI < 4, se poate efectua conditionare mieloablative)
- prezenta in antecedente a unui transplant autolog (a doua conditionare va fi cu intensitate redusa)
- experienta centrului de transplant

!!! Alegerea unui anumit regim de conditionare se face tinand cont si de alte aspecte medicale ale fiecarui caz in parte, nu numai de criteriile generale enumerate mai sus.

6. TRATAMENTUL IMUNOSUPRESOR POST-TRANSPLANT

Allo-transplantul de celule stem hematopoietice necesita tratament imunosupresor o perioada variabila de timp (3-6 luni – pana la ani.) Acest tratament este obligatoriu pentru a se preveni reactiile imunologice bidirectionale intre o populatie celulara imunocompetenta transplantata (grefonul celular propriu-zis care poate ataca gazda prin boala de grefa contra gazda) și organismul primitorului (care la randu-i este un organism imunocompetent capabil sa rejeteze celulele transplantate).

Protocoalele de profilaxie cele mai folosite pentru a preveni reacțiile imunologice sunt:

- a. combinația Ciclosporina A +Metotrexat. Ciclosporina A este un inhibitor de calcineurina care scade producția de IL-2 și astfel scade proliferarea și activarea limfocitelor T răspunzătoare de reacția imunologică bidirecțională sus- amintită. Metotrexatul este un inhibitor enzimatic care nu permite proliferarea limfocitelor.
- b. combinația Tacrolimus +Metotrexat. Tacrolimusul este tot un inhibitor de calcineurina, dar toxicitatea renală este redusă.
- c. combinația Tacrolimus + Micofenolat mofetil (MMF). Micofenolatul inhibă proliferarea atât a limfocitelor T cât și ale limfocitelor B. Toxicitatea principală este gastro-intestinală.
- d. combinația Tacrolimus + Sirolimus. Sirolimusul este o macrolida care inhibă mTOR și prin aceasta inhibă proliferarea limfocitelor T și B. Cele mai frecvente efecte adverse ale sirolimusului sunt: cefalee, hipertensiune, edeme, hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie.
- e. Combinația între ciclofosfamida, tacrolimus și MMF. Ciclofosfamida post-transplant (PTCy) în care în ziua 3 și 4 după transplant se face chimioterapie cu ciclofosfamidă, iar din a cincea zi se introduce combinația de la punctul 3. Acest tip de imunosupresie este folosită cu predilecție în transplanturile haploidentice (compatibilitate 50%), dar se poate folosi și în cazul transplanturilor cu alți donatori
- f. Antitimoglobulina de iepure (ATG) se administrează în regimul de condiționare în doza de 10-40 mg/kgc, împartite în 3-4 zile. Toxicitatea principală este boala serului.

Protocoale folosite pentru tratamentul bolii de grefă contra gazdă nu sunt la fel de standardizate ca și metodele de profilaxie. Decizia alegerii unui imunosupresor sau unei combinații de imunosupresoare se face în funcție de mai mulți factori: imunosupresia inițială din schema de profilaxie, momentul apariției reacției imunologice, statusul clinic, toleranța pacientului pentru diferite clase de imunosupresoare, boala de bază, felul de manifestare și gravitatea reacției imunologice. Standardul de primă linie al tratamentului bolii de grefă contra gazdă este Metilprednisolonul 1-5 mg/kgc.

Pentru linia a doua se pot alege dintre următoarele:

- a. anti-thymoglobulina (ATG)
- b. inhibitori de calcineurina sau inhibitori mTOR.
- c. diverși anticorpi monoclonali : antireceptor- IL2, anti-TNFalfa, anti CD52, anti CD20.
- d. corticoizi cu eliberare locală: Budenofalk, Fluticasone
- e. fotofereza extracorporeală
- f. chimioterapie în doze mici: Metotrexatul.
- g. alți agenți: inhibitori de tirozinaza, inhibitor de Janus Kinaze, Thalidomida, Lenalidomida. etc

Aceste medicamente se pot folosi singure sau în combinație dublă, triplă, cvadruplă în funcție de studiile clinice din domeniu și de indicațiile aprobate.

7. ADMINISTRAREA DE CELULE STEM (TRANSPLANTUL PROPRIU ZIS) ȘI ÎNGRIJIREA PACIENTULUI PÂNĂ LA EXTERNARE

Administrarea de celule stem (transplantul propriu zis) și îngrijirea pacientului până la externare reprezintă o multitudine de tratamente imunosupresive, profilactice, anti-infecțioase, transfuzionale, de susținere cât și simptomatice; precum și tratamentele eventualelor complicații aparute la fiecare caz în parte. Scopul este grefarea sigură și susținută a celulelor infuzate, precum și salvarea vieții pacientului.

În perioada imediată transplantului (până când pacientul grefează) se va efectua monitorizare clinico-biologică, a funcțiilor vitale, cât și monitorizarea hemogramei, a funcției hepatice, a funcției renale, pentru dezechilibre acido-bazice, dezechilibre ionice, infecțioase și alte investigații în funcție de complicațiile apărute. La pacienții cu allotransplant se va monitoriza periodic și nivelul de imunosupresie.

8. URMĂRIREA POST-TRANSPLANT

Urmărirea post-transplant reprezintă un cumul de analize și investigații clinice și paraclinice periodice cu scopul de a asigura un diagnostic și un tratament cât mai precoce al complicațiilor post-transplant de CSH. Scopul final este obținerea unei bune funcționări a grefei cât și o calitate bună a vieții pacientului.

După grefare urmărirea post-transplant se face diferit pentru pacienții cu autotransplant versus pacienții cu allotransplant:

a. Autotransplant de CSH

Pacientul post-autotransplant va fi monitorizat în perioada imediată externării - până la recuperarea hematologică cu: controale clinico-biologice (examen clinic pe aparate și organe, hemoleucograma, monitorizare pentru toxicități de organ, infecții oportuniste, etc). Periodicitatea controalelor se va face în funcție de starea de sănătate a pacientului.

Evaluarea statusului bolii se va efectua la 100 de zile de la transplant prin analize specifice fiecărei boli.

b. Allotransplant de CSH

Monitorizarea se va face prin:

- controale clinico-biologice (examen clinic pe aparate și organe, hemoleucograma, monitorizare pentru toxicități de organ, infecții oportuniste, nivel de imunosupresie, analize specifice pentru reactivări virale ex: ADN-CMV, chimerismul, schimbare de grup sangvin, etc.)
- evaluarea statusului bolii
- investigații paraclinice/imagistice în funcție de complicațiile apărute.

Periodicitatea controalelor va fi în funcție de starea de sănătate a pacientului. În primele 100 de zile controalele se vor face la 7-10 zile, apoi la 2 săptămâni, ulterior lunar; după 6 luni controalele se vor face la 3 luni, apoi la 6 luni, ulterior anual, sau la nevoie.

După 6 luni se recomandă screening anual sau la nevoie pentru complicații tardive (ex: boala de greață contra gazdă cronică, hipotiroidism, insuficiență cardiacă, hipovitaminoză D, aritmii, neoplazii secundare, afectare pulmonară, osteoporoză, insuficiență gonadiană secundară, status imun, insuficiență hepatică, insuficiență renală, etc.).

După 6 luni se recomandă vaccinarea pacientului conform schemelor standardizate.

Protocolul va fi actualizat la solicitarea centrelor de transplant medular, de câte ori va fi nevoie.