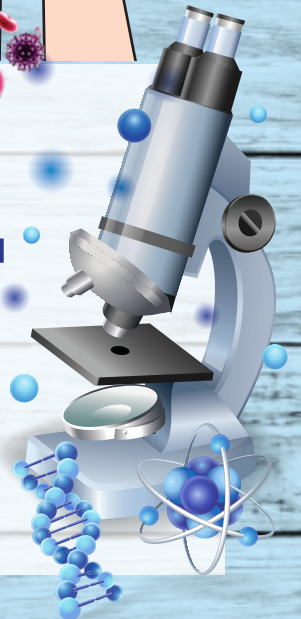


TERAPI SEL

Inovasi Rawatan Kanser Darah

S FADILAH S ABDUL WAHID



TERAPI SEL

TERAPI SEL

Inovasi Rawatan Kanser Darah

PROF. DR. S FADILAH S ABDUL WAHID
MD (UKM), DrIntMed (UKM), PhD (QLD), FRCP (EDIN), JCMTP (Japan),
AM (MAL)



*Dipersembahkan sebagai Syarahan Perdana jawatan Profesor
Universiti Kebangsaan Malaysia, pada 18 Disember 2020 (Jumaat)
di Fakulti Perubatan UKM, Kampus Cheras, Kuala Lumpur.*

PENERBIT UNIVERSITI KEBANGSAAN MALAYSIA
BANGI • 2020
<http://ukmpress.ukm.my>

Cetakan Pertama / *First Printing*, 2020
Hak Cipta / *Copyright* Universiti Kebangsaan Malaysia, 2020

Hak cipta terpelihara. Tiada bahagian daripada terbitan ini boleh diterbitkan semula, disimpan untuk pengeluaran atau ditukarkan ke dalam sebarang bentuk atau dengan sebarang alat juga pun, sama ada dengan cara elektronik, gambar serta rakaman dan sebagainya tanpa kebenaran bertulis daripada Penerbit UKM terlebih dahulu.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from Penerbit UKM.

Diterbitkan di Malaysia oleh/ *Published in Malaysia by*
PENERBIT UNIVERSITI KEBANGSAAN MALAYSIA
43600 UKM Bangi, Selangor Darul Ehsan, MALAYSIA
<http://ukmpress.ukm.my>
e-mel: penerbit@ukm.edu.my

Penerbit UKM adalah anggota/ *is a member of the*
MAJLIS PENERBITAN ILMIAH MALAYSIA/
MALAYSIAN SCHOLARLY PUBLISHING COUNCIL
PERSATUAN PENERBIT BUKU MALAYSIA/
MALAYSIAN BOOK PUBLISHERS ASSOCIATION
No. Ahli/ *Membership No.* 198302

Atur huruf oleh/ *Typeset by*
PENERBIT UNIVERSITI KEBANGSAAN MALAYSIA
43600 UKM Bangi, Selangor Darul Ehsan, MALAYSIA

Dicetak di Malaysia oleh/ *Printed in Malaysia by*
UKM CETAK SDN BHD
Aras Bawah, Bangunan Penerbit UKM
43600 UKM Bangi, Selangor Darul Ehsan, MALAYSIA

Perpustakaan Negara Malaysia

Data Pengkatalogan-dalam-Penerbitan /
Cataloguing-in-Publication Data

S. Fadilah S Abdul Wahid, Prof., Dr.

Terapi Sel: Inovasi Rawatan Kanser Darah / PROF. DR. S FADILAH S ABDUL WAHID.

ISBN 978-967-251-020-8

1. Cellular therapy. 2. Cancer--Treatment.
3. Government publications--Malaysia.

I. Judul.

615.5

Kandungan

Abstrak ... 7

Abstract ... 11

Apakah Kanser Darah? ... 15

Apakah Beban Kanser Darah di Malaysia? ... 18

Apakah Rawatan Konvensional untuk Kanser Darah? ... 19

Inovasi dalam Rawatan Kanser Darah ... 21

Pembangunan Program Terapi Sel di Universiti Kebangsaan Malaysia (UKM) ... 24

Transplantasi Sel Stem Hematopoetik (TSSH) ... 25

Sejarah dan Aktiviti TSSH di Malaysia ... 25

Jenis dan Pengelasan TSSH ... 27

Pendermaan Sel Stem Hematopoetik ... 34

Proses TSSH ... 35

Komplikasi TSSH ... 39

Keputusan Klinikal TSSH di Malaysia ... 43

Cabaran dan Hala Tuju TSSH di UKM ... 44

Imunoterapi Berasaskan Sel ... 46

Mekanisme Antikanser Sel Dendritik (DC) ... 49

Penjanaan DC dalam Model Praktikal ... 50

Penjanaan DC untuk Aplikasi Klinikal ... 51

Kajian Klinikal Terapi DC untuk Pesakit Kanser Darah ... 52

Inovasi dalam Rawatan Kanser Darah yang berasaskan DC ... 53

Program Terapi DC untuk Pesakit Kanser Darah di UKM ... 55

Hala Tuju Program Terapi DC di UKM ... 58

Rawatan Kanser Darah dengan Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T ... 59

Mekanisme Antikanser CAR-T ... 60

Hala Tuju Program Terapi CAR-T di UKM ... 62

Kesimpulan ... 63

Penghargaan ... 65

Rujukan ... 67

Biodata ... 83

Indeks ... 85

Lampiran ... 89

Terapi Sel: Inovasi Rawatan Kanser Darah

Abstrak

Kajian registri kanser terbaru menunjukkan bahawa kanser darah adalah penyumbang besar kepada beban penyakit hampir di seluruh dunia. Limfoma dan leukemia adalah kanser keempat dan keenam paling lazim di Malaysia. Walaupun terdapat kemajuan dalam rawatan kemoterapi, sejumlah besar pesakit mengalami kanser yang berulang setelah tamat rawatan (relaps) dan kanser yang kebal kepada rawatan kemoterapi (kemorefraktori). Majoriti daripada pesakit ini tidak dapat disembuhkan dengan rawatan konvensional dan akhirnya meninggal dunia akibat kanser darah yang melarat. Kegagalan rawatan, kesan buruk dan berbahaya daripada rawatan kanser darah yang sedia ada (kemoterapi dan radioterapi) menimbulkan keperluan mendesak untuk merintis pendekatan baru dalam rawatan kanser darah. Imunoterapi berasaskan sel (*Cellular Immunotherapy*, CIM) merupakan satu kemajuan utama dalam rawatan kanser yang dikhususkan kepada keperluan pesakit (*personalized cancer treatment*). CIM adalah rawatan bersifat inovatif yang memanfaatkan sistem imun badan untuk membasmi sel kanser. Kajian terdahulu membuktikan bahawa pengelakkan kanser daripada pemantauan sistem imun badan yang terdiri daripada jaringan sel imun yang kompleks dalam mikro persekitaran tumor memainkan peranan yang dominan dalam proses pembentukan kanser. Oleh yang demikian, pendekatan yang tepat untuk merawat kanser adalah untuk memulihkan semula tindak balas imun antikanser yang telah dilemahkan/dirosakkan oleh sel kanser. Ini boleh dilakukan melalui suntikan sel dendritik (DC) dan sel T yang telah diubah suai di makmal ke dalam badan pesakit kanser darah. Suntikan sel ini bertujuan untuk mencetuskan pembentukan sel T sitotoksik (*Cytotoxic T Cells*, CTL) yang berfungsi untuk membunuh sel kanser secara khusus. Pada masa ini, kebanyakan tumpuan penyelidikan adalah untuk membangunkan CIM untuk menyembuhkan pesakit kanser darah.

Transplantasi sel stem hematopoetik (TSSH) menawarkan pilihan kaedah terapeutik yang berpotensi untuk menyembuhkan kanser darah. TSSH mampu memanjangkan jangka hayat bebas kanser dan jangka hayat

secara keseluruhan berbanding dengan rawatan kemoterapi. Rawatan ini melibatkan infusi sel stem hematopoetik (SSH) ke dalam tubuh pesakit yang dilakukan untuk membolehkan pertumbuhan semula sel darah normal dan memulihkan sistem imun yang telah rosak/gagal. SSH boleh diperoleh daripada pesakit kanser sendiri (autologous) atau penderma yang sihat yang sepadan HLA dengan pesakit (allogenik). Indikasi utama bagi menjalani TSSH-allogenik adalah leukemia akut yang mempunyai risiko relaps yang tinggi. Manakala, TSSH-autologous merupakan kaedah rawatan piawai untuk relaps limfoma dan mieloma. Di Malaysia, sebanyak 3994 TSSH telah dijalankan dari tahun 1987 hingga 2016 (302 TSSH dilakukan di Pusat Terapi Sel/PTS, UKM) dengan keberhasilan rawatan yang setanding dengan pusat transplan negara maju. Strategi TSSH yang baru seperti regimen transplan dengan ketoksikan yang rendah telah memungkinkan pesakit yang lebih tua dan kurang cergas dirawat dengan TSSH. Namun, tempoh jangka hayat yang singkat pada pesakit yang kemorefraktori dan relaps selepas TSSH merupakan cabaran penting yang belum dapat di atasi. Oleh yang demikian, strategi baru dan inovatif yang boleh meningkatkan keberkesanan terapi penyelamat amat diperlukan. Kini, tumpuan PTS/UKM diarahkan kepada cara untuk meningkatkan bilangan penderma dan menambah baik hasil jangka panjang TSSH terutamanya dalam mengurangkan kejadian kanser relaps dan komplikasi penting akibat daripada prosedur TSSH.

Kemajuan ketara dalam memahami mekanisme antikanser DC membuka peluang untuk menggunakan DC untuk merawat pesakit kanser yang tidak sembuh selepas rawatan konvensional seperti kemoterapi dan radioterapi dan juga kanser relaps selepas TSSH. DC adalah sel imun yang berperanan dalam pengiktirafan, pemprosesan dan pembentangan antigen asing kepada sel T efektor. Terapi DC melibatkan penuaian sel darah putih daripada pesakit dan pemprosesan sel ini di makmal untuk menghasilkan DC dalam jumlah besar yang kemudian diberikan kembali kepada pesakit untuk merangsang pembentukan CTL. CTL ini akan menjejaki sel kanser yang khusus dan seterusnya memusnahkan sel kanser tersebut. Kajian klinikal terutamanya yang melibatkan kanser pejal menunjukkan bahawa terapi DC adalah selamat dan berkesan walaupun pada pesakit kanser tahap lanjut. Selaras dengan kadar ketoksikan yang rendah dan pemeliharaan kualiti hidup yang baik berbanding dengan rawatan konvensional, terapi berasaskan DC dijangka bakal menjadi pilihan utama pesakit kanser yang telah berusia dan kurang cergas.

Terkini, kaedah penyasaran genetik sel T adalah strategi baru yang merupakan penemuan penting dalam bidang imunoterapi kanser. Terapi CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor-T*) adalah gabungan terapi sel dan gen di mana sel T daripada pesakit diprogramkan melalui teknologi kejuruteraan genetik untuk mengekspresikan reseptor sintetik yang boleh mengikat sel kanser dan merangsang pengaktifan dan pembiakan CTL. Sel CAR-T kemudian dikembangbiakkan di makmal dan disuntik kembali kepada pesakit untuk menjejaki dan memusnahkan sel kanser yang relaps/refraktori. Kadar pengremitan lengkap yang tinggi dan kesan sampingan yang terkawal telah membawa kepada kelulusan FDA (*Food and Drug Administration*) untuk CAR-T jenis CD19 untuk pesakit kanser relaps/refraktori B-leukemia limfoblastik akut dan limfoma B-non Hodgkin. Kini, kajian yang lebih besar sedang rancak dilaksanakan untuk menilai keselamatan dan keberkesanan terapi CAR-T untuk kanser darah jenis yang lain.

Walaupun kebanyakan daripada terapi ini masih dalam peringkat penilaian dan pembangunan, Imunoterapi berasaskan sel ini sangat berkemungkinan untuk menjadi amalan klinikal piawai pada masa terdekat dan berfungsi sebagai jambatan untuk TSSH dan bagi pesakit yang tidak sesuai untuk menjalani TSSH. Penyelidikan yang dilakukan di PTS/UKM menunjukkan bahawa CIM adalah satu kaedah rawatan yang boleh dilaksanakan pada pesakit yang berusia dan mempunyai kanser darah pada tahap lanjut. Menariknya, DC dan sel T boleh dipencilkan dan dikembangbiakkan dalam bilangan yang mencukupi daripada pesakit yang telah dirawat dengan banyak kitaran kemoterapi. Keputusan rawatan yang memberangsangkan telah memberi ilham dan dorongan untuk PTS/UKM menubuhkan sebuah program kanser CIM yang pertama di negara ini dengan memberi tumpuan kepada penyelidikan dan aplikasi klinikal DC dan sel T. Program ini bertujuan untuk membangunkan perkhidmatan CIM sebagai rawatan penyelamat untuk pesakit kanser relaps/refraktori dan juga sebagai rawatan tambahan untuk pesakit kanser yang baru didiagnosis. Program ini juga berperanan untuk membantu pesakit mendapatkan rawatan baru dengan kadar segera melalui penyertaan dalam kajian klinikal dan program rawatan penyayang. Akhir kata, landskap CIM adalah sangat menarik dengan penuh kepelbagaian dan berkemungkinan besar menghasilkan anjakan paradigma dalam rawatan kanser darah pada masa hadapan di Malaysia.

Cell Therapy: Innovation in the Treatment of Blood Cancer

Abstract

Recent registry studies showed that blood cancers contribute substantially to disease burden in many countries. Lymphoma and leukaemia are the fourth and sixth most common cancers in Malaysian population, respectively. Despite progress in the upfront standard cytotoxic chemotherapy, a significant number of patients relapsed and became chemorefractory. Majority of these patients will not be cured by conventional treatment and succumb to the disease. Treatment failures, significant adverse effects of standard blood cancer treatment (chemotherapy and radiotherapy) raise an imperative need of pioneering a new approach in the treatment of blood cancers. Cellular immunotherapy (CIM) represents a major advancement in personalized cancer treatment. It is an innovative treatment approach that harnesses the body's own immune system to fight cancer. It is well documented that the escape of tumours from the host's immunosurveillance as a result of complex immune cells interactions in the tumour microenvironment, plays a pivotal role in tumorigenesis. Therefore, the appropriate approach to treating cancer is to restore the immune response against cancer that have been weakened/damaged by cancer. This can be done through administration of immune effector cells such as the DC and the T-cell that have been modified/activated in the laboratory into blood cancer patients. This cell based therapy is intended to trigger the formation of cytotoxic T cells (CTL) which works to kill cancer cells specifically. Therefore, much research interest is invested in developing cell based therapy to help combat or cure blood cancers.

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) currently offers a potential curative therapeutic option for a large number of patients with blood cancers. HSCT produces superior prolonged disease-free and overall survival over conventional chemotherapy. This treatment involves infusing the hematopoietic stem cells (HSC) into the patient's body to enable regeneration of normal blood cells (hematopoiesis) and to restore the immune system that has been damaged or has failed. HSC can be obtained from patient (autologous) or a healthy HLA (human leukocyte antigen) matched donor (allogeneic). The main indications for

performing allogeneic HSCT is acute leukemias in remission with high risk of relapse. Meanwhile, autologous HSCT is the standard of care for relapsed lymphoma and multiple myeloma. In Malaysia, approximately 3994 HSCT were carried out from 1987 to 2016 (302 HSCT were performed in Pusat Terapi Sel/PTS, UKM) with the clinical outcomes comparable to those obtained in transplant centres in the developed countries. New transplantation strategies, such as reduced toxicity transplantation, have extended the use of allogeneic transplant to patients of older age and with co-morbidities. The short median survival in patients with primary chemorefractory disease and patients with multiple relapses in particular relapse after HSCT, represents a significant unmet medical need. There is clearly a need for new strategies to improve the efficacy of salvage therapy. In PTS/UKM, current efforts are focused on ways to increase the donor pool and to improve the long term outcome of HSCT survivors in particular to reduce relapse and late complications like chronic graft-versus-host disease (GvHD).

The considerable progress made in the understanding of the anti-tumour activities of DC opens avenues for the development of immune cell based treatment to treat cancer patients who have exhausted of conventional treatment options. The dendritic cell itself is an immune cell whose role is the recognition, processing and presentation of foreign antigens to the T-cells in the effector arm of the immune system. Dendritic cell therapy thus involves the harvesting of white blood cells from a patient and processing them in the laboratory to produce large numbers of DC which are then given back to a patient in order to stimulate CTL that can recognise and eliminate cancer cells in an antigen-specific way. Clinical trials mainly in solid cancers have shown that DC-based immunotherapy is safe and well tolerated and is capable to induce antitumour immunity even in patients with advanced cancer. Given the low toxicity and the preservation of quality of life compared to the conventional treatment with chemotherapy/radiotherapy, DC therapy is expected to be the salvage treatment of choice among cancer patients who are older or less fit.

Genetic targeting of T-cell is another novel strategy that represents a significant milestone in the field of cancer immunotherapy. CAR-T (chimeric antigen receptor-T) therapy is a combination of cell and gene therapy in which a patient's own T cells are genetically engineered to express a synthetic receptor that binds a tumour antigen. CAR-T cells are then expanded in the lab and infused back into the patient's body to

kill chemorefractory cancer cells. High rates of complete remission with manageable adverse effects have been reported in the large number of patients with B-cell blood cancers treated with CAR-T. These dramatic clinical benefits resulted in two recent FDA (Food and Drug Administration) approvals of CAR-T-cells directed against the CD19 protein for treatment of relapse and refractory B acute lymphoblastic leukaemia and B-cell non Hodgkin lymphoma. Larger studies are currently being conducted to evaluate the safety and efficacy of CAR-T treatment for other types of blood cancers.

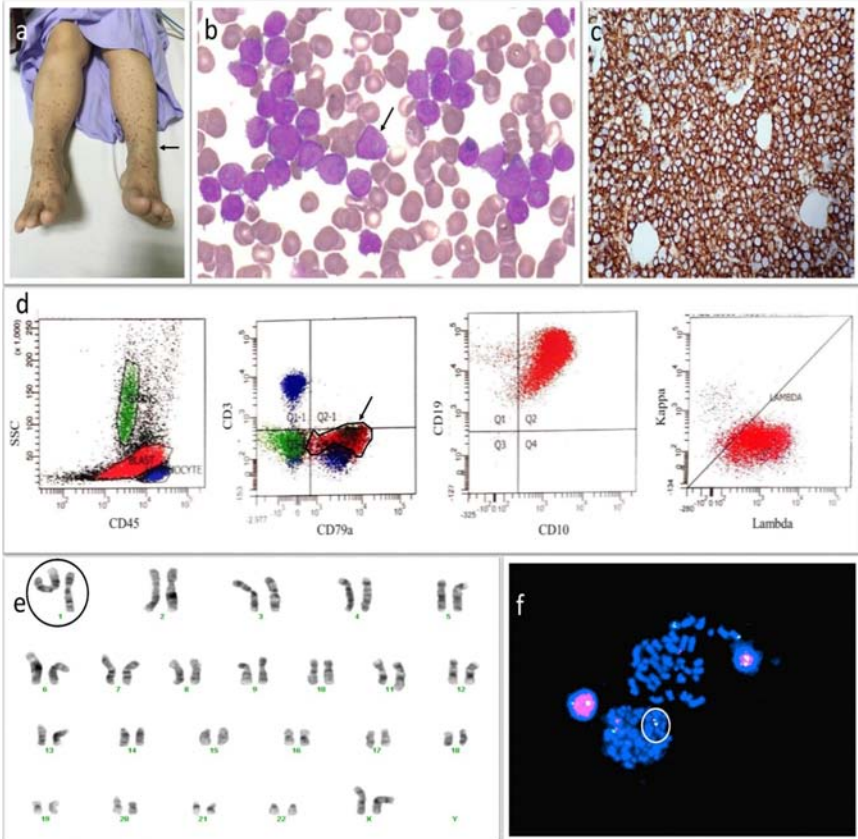
Although the majority of these therapies are still under evaluation, these therapies are likely to rapidly enter clinical practice as a bridge to HSCT and/or in older, unfit patients who are not candidates for HSCT. Research performed in PTS/UKM suggest that CIM is a feasible treatment option in old patients with advanced stage blood cancer. Interestingly, functional DC and T cells can be effectively isolated and expanded from these heavily pre-treated patients. These positive results are trajectory, have inspired and gave new impetus to PTS/UKM to establish the first cancer CIM program in the country focusing on translational research and clinical application on DC and T cells. The aim of the program is to develop new cell-based therapies to improve treatment outcomes in patients with relapse/refractory and also in patients with newly diagnosed blood cancers. The program also serves as an effective and controlled means for blood cancer patients to gain ample and timely access to novel cancer therapy through participation in clinical trials and compassionate treatment programs. In conclusion, the landscape of CIM is very exciting and diverse and will likely change the future of blood cancer treatment paradigm in Malaysia.

*Yang Berbahagia Profesor Naib Canselor,
Yang Berbahagia Timbalan-timbalan Naib Canselor,
Para Ahli Senat,
Para Dekan dan Pengarah,
Para Profesor, Profesor Madya dan Pensyarah,
Para Tetamu Kenamaan,
Dan Hadirin yang dihormati sekalian.*

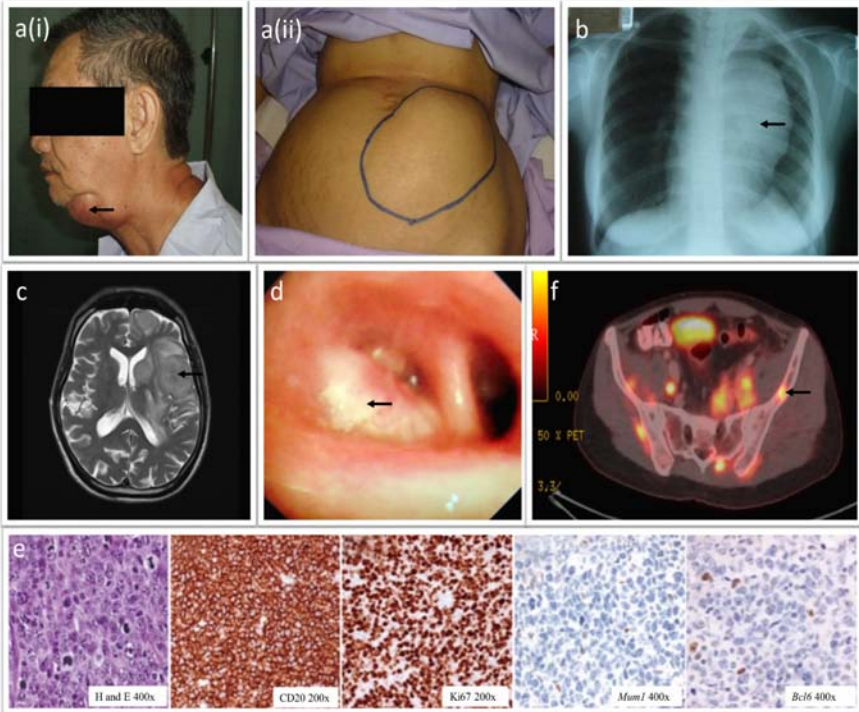
Apakah Kanser Darah?

Terdapat beberapa jenis kanser darah yang harus diketahui oleh para pembaca. Pertama, leukemia. Kanser ini terjadi disebabkan oleh penghasilan sel darah putih tidak normal pada kadar yang tidak terkawal. Kehadiran sel darah putih tidak normal dalam jumlah yang terlampau banyak akan menghalang sum-sum tulang daripada menghasilkan sel darah yang normal. Ini menyebabkan pesakit mudah mengalami jangkitan kuman dan pendarahan yang serius (Abdul Wahid et al. 2002; Fadilah et al. 2001) (Rajah 1). Kedua, limfoma adalah kanser yang melibatkan tisu limfatik. Sistem limfa penting untuk membuang lebihan cecair dalam badan serta menghasilkan sel imun, iaitu sel pertahanan dalam badan. Limfosit adalah sejenis sel darah putih yang berfungsi untuk melawan jangkitan. Limfosit yang abnormal akan membahagi dalam nodal limfa, iaitu struktur berbentuk seakan ginjal dalam sistem limfatik dan akan merosakkan sistem pertahanan badan. Sel kanser ini boleh merebak kepada organ lain dan mengganggu fungsi organ penting badan jika tidak dirawat (Bakheet & Yusof 2015; Fadilah 2009; Nyunt et al. 2016) (Rajah 2). Ketiga, mieloma adalah sejenis kanser sel plasma. Sel plasma juga merupakan sel darah putih yang menghasilkan antibodi di dalam badan. Sel mieloma menghalang fungsi sel plasma yang normal dan melemahkan sistem imun, menjadikan pesakit lebih mudah terkena jangkitan kuman

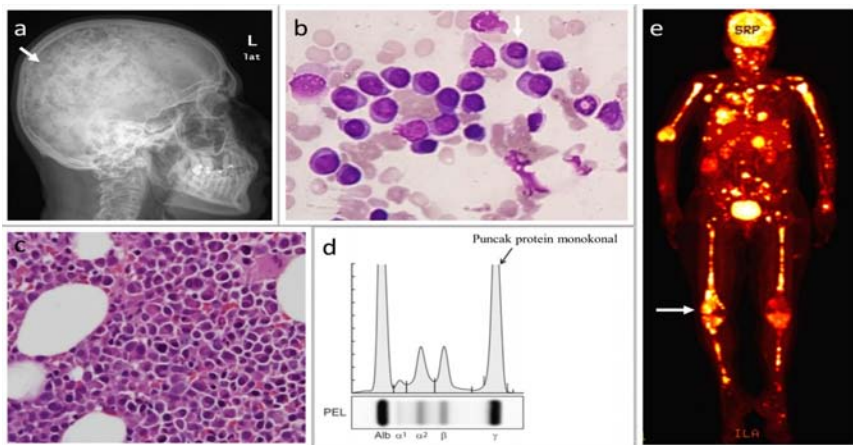
(Rajah 3). Pesakit juga berisiko tinggi untuk mengalami patah tulang, kegagalan ginjal dan kerosakan sum-sum tulang (Fadilah 2010; Fadilah & Cheong 1998).



RAJAH 1 Ciri-ciri leukemia limfoblastik akut (*Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL*): a) Gambar pesakit ALL yang menunjukkan perdarahan kulit; b) Aspirasi sum-sum tulang menunjukkan sel-sel ALL; c) Biopsi sum-sum tulang yang menunjukkan sel leukemia jenis B (B-ALL) yang positif untuk penanda permukaan CD20; d) Immunofenotip darah pesakit yang menunjukkan sel leukemia jenis sel B yang positif untuk penanda, CD79a, CD19, CD10 dan rantai ringan lambda; e) Kariotip jalur Giemsa yang menunjukkan translokasi antara lengan pendek kromosom 1 dan lengan panjang kromosom 11; f) Hibridasi sel metafasa dan interfasa (FISH) yang menunjukkan penyusunan semula gen MLL.



RAJAH 2 Ciri-ciri limfoma a) Gambar pesakit limfoma non-Hodgkin (NHL) yang menunjukkan pembengkakan (i) kelenjar limfatik dan (ii) limpa; b) X-ray dada pesakit limfoma Hodgkin (HL) yang menunjukkan kanser di mediastinum; c) Imbasan CT pesakit NHL yang menunjukkan kanser di otak; d) Bronkoskopi pesakit HL yang menunjukkan kanser pada saluran pernafasan (bronkus) pesakit, e) Histologi kanser daripada pesakit *diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL) yang menunjukkan sel-sel kanser yang positif untuk penanda permukaan yang khusus; f) Imbasan PET-CT pesakit relaps NHL yang menunjukkan kanser muncul semula di kelenjar limfatik dan tulang selepas enam bulan selesai menjalani rawatan kemoterapi induksi.



RAJAH 3 Ciri-ciri mieloma: a) X-ray pesakit mieloma menunjukkan kanser pada tulang tengkorak; b) Aspirasi sum-sum tulang yang menunjukkan sel mieloma melebihi 10% daripada jumlah sel bernukleas dalam sum-sum tulang; c) Biopsi sum-sum tulang yang menunjukkan sel mieloma positif untuk rantai lambda; d) Elektroforesis protin serum yang menunjukkan jalur paraprotein yang mewakili jenis mieloma IgG lambda; e) Imbasan PET-CT pesakit kemorefraktori mieloma yang menunjukkan kanser telah merebak ke seluruh badan walaupun telah dirawat dengan kemoterapi induksi dan kemoterapi penyelamat.

Apakah Beban Kanser Darah di Malaysia?

Beban kesihatan akibat kanser darah dalam kalangan rakyat Malaysia juga menunjukkan peningkatan yang ketara. Berdasarkan laporan registri kanser kebangsaan Malaysia yang merangkumi kanser yang baru didiagnosis pada 1 Januari 2007 sehingga 31 Disember 2011 (Azizah et al. 2016), limfoma dan leukemia termasuk dalam senarai 10 kanser paling lazim di Malaysia, dan limfoma (5.2%) adalah kanser keempat paling kerap, manakala leukemia (4.4%) di tempat keenam. Leukemia merupakan kanser kanak-kanak yang paling kerap di negara ini (Lim 2002). Bagi pesakit di bawah umur 14 tahun, kanser utama dalam kedua-dua jantina adalah leukemia (47.1% lelaki, 45.5% perempuan) diikuti oleh kanser otak, kanser sistem saraf (13.8% lelaki, 16.0% perempuan) dan limfoma (11.3% lelaki, 8.4% perempuan). Dalam kumpulan umur 15-24 tahun, tiga kanser yang paling kerap dihadapi oleh lelaki adalah leukemia (23.0%) diikuti oleh limfoma (20.9%) dan kanser tulang (9.4%). Manakala, untuk perempuan berumur antara 15-24 tahun, limfoma (17.7%), diikuti oleh leukemia (15.3%) dan

kanser ovari (14.5%). Ini menunjukkan bahawa kanser darah merupakan beban kesihatan utama dalam kalangan golongan muda. Limfoma kekal sebagai kanser yang lazim berlaku pada lelaki dewasa dan berusia lanjut (keempat untuk 25-59 tahun dan kelima untuk 60-74 tahun).

Risiko untuk menghidap limfoma bagi lelaki adalah satu dalam 167 dan bagi wanita adalah satu dalam 247, manakala risiko leukemia bagi lelaki adalah satu dalam 275 dan bagi wanita adalah satu dalam 348. Bangsa Melayu memiliki kadar tertinggi limfoma dan leukemia diikuti oleh Cina dan India untuk kedua-dua jantina.

Leukemia dan limfoma adalah antara 10 jenis kanser yang paling kerap menyumbang kepada kematian akibat kanser di negara ini, leukemia adalah penyebab kematian aferesis keempat, manakala limfoma di tempat kesembilan (Malaysia 1999). Kematian dalam kalangan pesakit leukemia dan limfoma berpunca daripada kanser relaps (kanser yang berulang dan menjadi aktif semula setelah mencapai pengremitan lengkap) setelah selesai menjalani rawatan kemoterapi dan kanser yang kemorefraktori (kanser yang kebal dan tidak dapat dibasmikan oleh rawatan kemoterapi).

Apakah Rawatan Konvensional untuk Kanser Darah?

Pada ketika ini, rawatan untuk penyakit kanser darah berkembang dengan pesat dan banyak penyelidikan dijalankan untuk menemukan rawatan yang lebih berkesan dan selamat. Prinsip perawatan kanser darah adalah untuk menghapuskan kesemua sel kanser sehinggakan tidak ada satu pun sel kanser yang tertinggal dan membolehkan sel darah yang normal pulih kembali. Rawatan piawai kanser darah adalah kemoterapi. Walaupun kemoterapi telah digunakan untuk merawat kanser darah lebih dari 100 tahun, terdapat banyak kekangan dalam kaedah rawatan ini. Antaranya adalah kesan sampingan yang serius sehingga boleh mengganggu fungsi organ badan yang boleh membawa maut (Siew Lian Leong et al. 2020) . Di samping itu, setelah selesai menjalani rawatan kemoterapi, tidak semua pesakit akan mendapat pengremitan lengkap (*complete remission*, CR), malah ada pesakit yang tidak dapat dirawat dengan kemoterapi. Masalah ini tampak lebih ketara dalam kalangan pesakit yang berusia lanjut.

Pesakit leukemia limfoblastik akut (ALL) memerlukan rawatan kemoterapi yang berpanjangan, biasanya selama dua hingga tiga tahun. Namun, kemoterapi boleh menghasilkan CR kepada 10% - 30% pesakit dewasa ALL, dan hanya sedikit sahaja pesakit yang akan sembuh

sepenuhnya (Hoelzer et al. 2016). Pesakit yang mengalami kanser relaps mempunyai median jangka hayat yang pendek (5 - 6 bulan). Transplantasi sel stem hematopoetik (TSSH) adalah disarankan untuk pesakit ALL yang berisiko tinggi yang mencapai CR dengan kemoterapi dan pesakit yang relaps (Network 2018).

Setelah menerima kemoterapi induksi, 10-40% pesakit leukemia mieloid akut (AML) tidak memperoleh CR dan sel leukemia menjadi tebal (dikategorikan sebagai refraktori primer), manakala satu pertiga pesakit akan relaps. TSSH adalah kaedah rawatan yang berpotensi untuk menghasilkan kadar kesembuhan yang paling tinggi untuk relaps AML (Fey & Buske 2013; Tallman et al. 2019).

Di Malaysia, sejenis penyakit kanser darah yang dipanggil *non-Hodgkin lymphoma* (NHL) adalah lebih kerap dihadapi daripada *Hodgkin lymphoma* (HL). Semenjak tahun 1990, R-CHOP, iaitu Rituximab yang digabungkan dengan CHOP (cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone) merupakan kemoterapi induksi yang piawai untuk merawat *diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL) yang merupakan jenis limfoma yang paling kerap di Malaysia. Namun demikian, R-CHOP tidak dapat menyembuhkan 30% hingga 50% pesakit DLBCL dan 30% akan relaps setelah rawatan R-CHOP dan 20% langsung tidak respons (kemorefraktori primer) (Coiffier & Sarkozy 2016; Thoriappa et al. 2019). Setakat ini, penyelidik sedang giat mencari petunjuk untuk mengenal pasti jenis pesakit limfoma yang mempunyai risiko tinggi untuk gagal dengan kemoterapi piawai (Johdi et al. 2019). Prognosis (peluang atau ramalan penyembuhan) untuk limfoma yang kemorefraktori primer adalah amat buruk dan median jangka hayat hidup pesakit biasanya enam hingga sembilan bulan (Crump et al. 2017).

Rawatan induksi piawai untuk HL adalah kemoterapi ABVD (adriamycin/bleomycin/inblastine/dacarbazine) dan berserta dengan radioterapi. Kanser relaps berlaku pada 10-20% pesakit pada tahap awal dan 30-40% pesakit tahap lanjut HL. TSSH-Auto merupakan rawatan yang disarankan untuk pesakit NHL dan HL yang relaps setelah menerima kemoterapi induksi (Nikolaenko et al. 2017; Tilly et al. 2015). Pesakit yang tidak dapat menjalani TSSH atau relaps setelah menjalani TSSH mempunyai prognosis yang buruk. Rawatan yang berpotensi bagi merawat pesakit NHL dan HL dalam kategori ini adalah imunoterapi berasaskan sel.

Inovasi dalam Rawatan Kanser Darah

Kegagalan rawatan dan kesan sampingan yang berbahaya susulan rawatan piawai, iaitu rawatan kemoterapi dan radioterapi menimbulkan keperluan mendesak untuk mencari pendekatan baru yang lebih berkesan dan selamat dalam rawatan kanser darah.

Terapi Sel merupakan kaedah alternatif yang berpotensi tinggi untuk merawat kanser darah yang merangkumi dua bidang utama, iaitu:

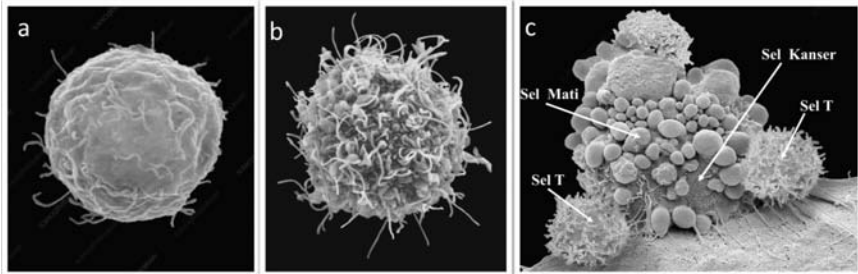
1. Transplantasi sel stem hematopoetik.
2. Imunoterapi berasaskan sel (*cellular immunotherapy*) yang melibatkan sel-sel imun, iaitu sel dendritik dan sel T.

Transplantasi sel stem hematopoetik (TSSH) pula adalah rawatan piawai untuk pelbagai penyakit kanser dan penyakit genetik darah dan kegagalan sum-sum tulang. Rawatan ini melibatkan infusi sel stem hematopoetik (SSH) yang membolehkan pertumbuhan semula sel darah normal dalam tubuh pesakit. SSH diperolehi daripada sum-sum tulang, salur darah periferi dan darah tali pusat. SSH (Rajah 4a) mempunyai ciri-ciri biologi yang unik, iaitu:

1. Keupayaan untuk membiak, mengganda dan menjana diri dalam sistem limfohematopoetik.
2. Kemampuan untuk kekal hidup selepas proses krioawetan (*cryopreservation*) sebelum diinfusi kepada pesakit,
3. Kebolehan untuk berpindah ke ruang sum-sum tulang apabila sel-sel ini diinfusi melalui saluran darah vena (*intravenous*).

Terdapat dua jenis TSSH yang dijalankan untuk pesakit kanser darah, iaitu TSSH autologous dan allogenic. TSSH autologous (TSSH-Auto) melibatkan penggunaan sel stem pesakit sendiri. TSSH Allogenic (TSSH-Allo) melibatkan penggunaan sel stem yang diambil daripada seorang penderma yang sihat. TSSH-Auto biasanya dilakukan untuk merawat pesakit limfoma dan mieloma, manakala TSSH-Allo untuk pesakit leukemia dan kegagalan sum-sum tulang.

Terapi sel dendritik: Sel dendritik (DC) adalah sel yang mempamerkan antigen (*antigen presenting cells*, APC) yang poten dan berfungsi untuk merangsang tindak balas salah satu daripada sel yang bertanggungjawab



RAJAH 4 Morfologi sel yang digunakan untuk merawat pesakit kanser darah di Pusat Terapi Sel (PTS/UKM); a) sel stem hematopoetik (SSH), Sel ini berbentuk sfera dengan permukaan yang diliputi oleh unjuran yang tidak sekata; b) sel dendritik (DC), DC yang matang mempunyai banyak sesungut sitoplasmik yang panjang yang berfungsi untuk menangkap dan mempersembahkan antigen kepada sel T; c) sel *chimeric antigen receptor T* (CAR-T), CAR-T adalah sel T yang diubahsuai dan dikembangbiakkan di makmal, dan kemudian disuntik semula kepada pesakit kanser. Ia akan mengenal pasti dan mengikat sel kanser yang khusus bergantung kepada jenis CAR yang digunakan dan seterusnya memusnahkan sel kanser tersebut.

untuk keimunan badan, iaitu sel T yang khusus (*antigen specific T cell response*) (Rajah 4b). DC membantu sistem imun tubuh mengenal sel asing atau tidak normal termasuklah sel kanser. DC meleraikan sel kanser kepada serpihan yang kecil (antigen) dan mendedahkan antigen ini kepada sel T untuk dihambat. Seterusnya sel T akan memulakan tindak balas imun untuk menghapuskan semua sel dalam badan yang mengandungi kanser antigen ini. Penggunaan DC sebagai platform untuk menjalankan terapi pembasmi kanser adalah berasaskan kepada potensi unik DC sebagai APC profesional yang berkeupayaan untuk mencetuskan tindak balas primer sistem imun (seperti pembebasan dan pengeluaran antibodi tubuh) dan merangsang keimunan yang khusus terhadap kanser (Fadilah & Cheong 2007). Langkah-langkah dalam pembuatan terapi DC adalah seperti berikut:

1. Pengasingan sel darah putih daripada darah pesakit melalui prosedur aferesis.
2. Mendedahkan sel ini kepada sel kanser/kanser antigen dan bahan kimia untuk membolehkan pembiakan dan pematangan DC.
3. Pemberian suntikan DC kepada pesakit untuk menghasilkan tindak balas imun secara khusus terhadap sel kanser di dalam tubuh pesakit.

Sipuleucel-T adalah terapi DC yang pertama dihasilkan untuk penyakit kanser prostat yang telah merebak dan telah mendapat kelulusan USA *Food and Drug Administration* (FDA). Ketika ini, terapi DC yang masih pada peringkat kajian klinikal adalah untuk rawatan kanser otak, kanser payu dara dan kanser paru-paru.

Terapi *Chimeric Antigen Receptor* (CAR)-T: Rawatan ini merupakan satu lagi strategi baharu yang menjadi tonggak yang signifikan dalam sejarah bidang imunoterapi sel untuk kanser (Maher 2012; Maude et al. 2014). *Chimeric Antigen Receptor*-T sel adalah sel limfosit T yang mempunyai gen yang mengekspresi CAR (Rajah 4c). CAR adalah gabungan protein yang diubah suai untuk mengenal dan memusnahkan antigen pada permukaan sel kanser. CAR-T yang pertama dibangunkan pada tahun 1989 telah mencetuskan minat yang tinggi dalam kalangan penyelidik untuk menggunakan CAR-T bagi merawat pesakit kanser. Generasi kedua CAR-T dihasilkan pada tahun 1998 dengan aktiviti antitumor yang lebih kuat disebabkan penambahan isyarat rangsangan bersama (*co-stimulatory signals*) untuk pengaktifan sel T. Manakala, CAR yang khusus kepada CD19 untuk kanser darah pula dicipta pada tahun 2006. CD19 terdapat pada permukaan tumor yang berasal daripada sel-B, sejenis sel daripada sistem imun, maka CAR-T anti-CD19 telah terbukti mempunyai aktiviti terhadap kanser darah jenis sel-B seperti B-leukemia akut dan B-limfoma (Hartmann et al. 2017). Sindrom rembesan sitokin (*cytokine release syndrome*, CRS) dan kesan toksik terhadap saraf (*neurotoxicity*) adalah dua kesan sampingan yang paling kerap dilaporkan dan biasanya boleh dirawat (Lee et al. 2014).

Kejayaan signifikan CD19 CAR-T dalam kajian klinikal telah membawa kepada kelulusan FDA pada tahun 2017 untuk Tisagenlecleucel (Kymriah®) untuk rawatan pesakit B-limfoblastik leukemia akut yang berulang dan yang kebal terhadap kemoterapi yang berusia tidak lebih 25 tahun (Frey et al. 2016). Diikuti seterusnya adalah kelulusan untuk Axicabtegene Ciloleucel (Yescarta™) bagi kegunaan pesakit dewasa kanser relaps/refraktori B-limfoma (Locke et al. 2017). Kajian kini tertumpu kepada penghasilan generasi baru CAR-T. Kajian klinikal menunjukkan bahawa CD20 CAR-T (Zhang et al. 2016) dan CD22 CAR-T (Pan et al. 2019) boleh digunakan untuk merawat kanser darah sel B yang gagal dirawat dengan CD19 CAR-T (Fry et al. 2018). Kajian juga sedang dilaksanakan untuk menilai sejauhmana keselamatan dan keberkesanan CAR-T bagi merawat kanser darah selain daripada kanser darah sel B.

Pembangunan Program Terapi Sel di Universiti Kebangsaan Malaysia (UKM)

Program TSSH yang pertama di UKM ditubuhkan pada tahun 1999 bertujuan untuk menyediakan rawatan yang komprehensif dan terkini kepada pesakit kanser darah. Pada tahun 1999, TSSH-Auto yang pertama berjaya dilakukan ke atas seorang pesakit dewasa NHL di wad hematologi umum. Kemudian selang beberapa tahun wad TSSH yang pertama di UKM berjaya didirikan dengan sumbangan Maybank Sdn. Bhd. dan Majlis Kanser Nasional (MAKNA). Wad tersebut dilengkapi dengan bilik pengasingan nyah-kuman atau steril tapisan hepa (*hepa-filtered*), unit jagaan harian dan klinik transplantasi sel stem dan bilik kaunseling pesakit. Setelah mendapat latihan dalam TSSH di beberapa institusi perubatan yang diiktiraf di luar negara, penulis buku syarahan perdana ini, Profesor S Fadilah kembali ke tanah air untuk menggembelng tenaga bagi mengembangkan perkhidmatan TSSH di Pusat Perubatan UKM (PPUKM) untuk menampung bilangan pesakit yang kian bertambah dari dalam dan luar negara.

Program DC terapi yang pertama di Malaysia bermula di UKM pada tahun 2000. Penyelidikan DC yang pertama diketuai oleh Profesor Cheong Soon Keng dengan geran penyelidikan daripada Kementerian Sains, Teknologi dan Alam Sekitar dan MAKNA. Kes pertama yang menerima terapi DC di Malaysia adalah pesakit dewasa leukemia mieloid akut. Ini diikuti dengan penyelidikan DC yang seterusnya diterajui oleh Profesor S Fadilah yang menerima ijazah PhD dalam bidang kanser imunoterapi daripada University Queensland, Australia pada tahun 2005. Beliau amat bertuah kerana dapat bergurukan Profesor Derek Hart yang merupakan salah seorang saintis klinikal pertama di dunia yang menemukan DC. Profesor S Fadilah berpeluang untuk mendalami kajian DC di pusat kecemerlangan DC yang terkenal, iaitu di Mater Medical Research Institute (MMRI), Brisbane dan University of Tokyo. Sekembali ke Malaysia, Profesor S Fadilah telah memperkasakan penyelidikan klinikal DC di negara ini.

Pada 2008, makmal *current Good Manufacturing Practices* (cGMP) yang pertama telah didirikan dengan bantuan dana daripada Inno Bio Diagnostics Sdn Bhd (IBD), Kementerian Sains, Teknologi dan Inovasi (MOSTI) untuk membolehkan penghasilan DC dalam rawatan pesakit (Wahid 2016). Makmal ini mendapat pengiktirafan cGMP daripada Biro

Kawalan Farmaseutikal Kebangsaan (BKFK), Kementerian Kesihatan Malaysia dan merupakan makmal cGMP pertama di dalam hospital yang memproses sel daripada sum sum tulang pesakit kanser darah dan daripada penderma sihat. Pada tahun 2010 perkhidmatan berasaskan sel untuk pesakit kanser darah di PPUKM telah dinaik taraf dengan penubuhan Pusat Terapi Sel (PTS) diterajui oleh Profesor S Fadilah sebagai Ketua Pusat yang pertama sehingga kini. Di samping giat memberi rawatan kepada pesakit kanser darah, PTS juga mempelopori bidang perubatan regeneratif (Abdul Wahid et al. 2013; Abdul Wahid et al. 2016) yang melibatkan saintis, penyelidik dan pakar perunding dari pelbagai disiplin perubatan. Sehingga kini, PTS telah meraih banyak dana penyelidikan dan menghasilkan modal insan yang terlatih hasil kerjasama dengan syarikat biotek swasta daripada dalam mahupun luar negara. PTS adalah di antara institut perubatan yang terawal bagi terapi berasaskan sel untuk pesakit kanser yang tersohor di rantau ini. Misi utama PTS adalah supaya UKM menjadi peneraju dan pusat rujukan utama dalam perubatan sel di rantau ini untuk memenuhi keperluan mendesak yang belum dipenuhi dalam rawatan kanser darah.

Walaupun terdapat kemajuan dalam rawatan kemoterapi, masih terdapat sejumlah besar pesakit mengalami kanser yang berulang dan menjadi kebal kepada rawatan kemoterapi dan akhirnya pesakit meninggal dunia akibat komplikasi kanser darah. Kegagalan rawatan, kesan buruk dan berbahaya daripada rawatan kanser darah yang konvensional menimbulkan keperluan mendesak untuk merintis pendekatan baharu dalam rawatan kanser darah. Rawatan baharu berasaskan sel merupakan satu kemajuan utama dalam rawatan kanser yang diubah suai untuk keperluan khusus kepada pesakit tertentu (*personalized cancer treatment*).

Syarahan ini membentangkan secara ringkas indikasi, prosedur dan kesudahan klinikal rawatan TSSH. Peranan dan strategi rawatan membasmi kanser darah yang berulang dan refraktori menggunakan DC dan sel T juga diwacanakan. Tumpuan akan diberi kepada rawatan kanser darah yang paling lazim, iaitu limfoma dan leukemia dalam kalangan pesakit dewasa dengan rujukan khusus kepada amalan dalam senario tempatan.

Transplantasi Sel Stem Hematopoetik (TSSH)

Sejarah dan Aktiviti TSSH di Malaysia

Bidang TSSH telah dipelopori oleh Dr ED Thomas apabila beliau melakukan pemindahan sum-sum tulang yang pertama untuk pesakit leukemia pada 1970. Kemajuan ini juga telah tersebar di negara Asia yang sedang membangun, contohnya di Malaysia dan TSSH yang pertama telah dilakukan untuk pesakit dewasa pada tahun 1993 di Universiti Malaya (Fadilah et al. 2008). Di UKM, perkhidmatan TSSH untuk pesakit dewasa bermula pada 1999. Sehingga pada tahun 2018, terdapat 13 buah institusi perubatan TSSH di negara ini; enam milik kerajaan, empat milik swasta dan tiga milik universiti. Ketika ini, TSSH untuk pesakit pediatrik hanya dijalankan di empat buah institusi perubatan. Berdasarkan data terkini yang diterbitkan oleh Daftar Transplantasi Kebangsaan Malaysia (*National Transplant Registry of Malaysia*, NTR Malaysia), seramai 3994 pesakit telah menjalani TSSH dari tahun 1987 sehingga 2016 dan kesudahan rawatan adalah setanding dengan institusi di negara maju di Barat (Chuan & Ibrahim 2016; Fadilah et al. 2008).

Pada 2016, sejumlah 150 TSSH-Allo (42% daripada semua TSSH) telah dijalankan di Malaysia dan 123 (82%) menggunakan sel stem daripada adik-beradik yang sepadan HLA (*HLA-matched sibling donors*, MSD) (Chuan & Ibrahim 2016). Terdapat 11 penderma bukan saudara (*matched unrelated donor*, MUD), terdiri daripada enam menderma sel stem darah periferi, tiga menderma sum-sum tulang dan dua darah tali pusat. Kebanyakan pesakit berbangsa Melayu (58% Melayu, 28% China dan 7% India) dan berusia antara 40-59 tahun. Indikasi untuk TSSH yang paling kerap adalah limfoma (42%), disusuli leukemia akut (27%) dan mieloma (13%) (Chuan & Ibrahim 2016).

Di PTS/UKM sehingga pada akhir tahun 2018, sejumlah 302 TSSH telah dijalankan, 53% adalah TSSH-Allo dan 47% merupakan TSSH-Auto. Daripada 161 TSSH-Allo, 157 penderma (97.52%) adalah HLA-sepadan adik beradik, tiga penderma HLA-haploidentikal dan 1 penderma bukan saudara. Indikasi paling kerap untuk TSSH-Allo adalah AML (37.27%) dan TSSH-Auto adalah NHL (50%).

Di Malaysia, pengiktirafan pusat dan aktiviti transplan dilaksanakan berdasarkan kepada garis panduan yang diluluskan oleh KKM (Malaysia 2018), dan indikasi TSSH adalah berdasarkan syor daripada saranan *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) dan

British Society of Blood and Marrow Transplantation (BSBMT) (Carreras et al. 2019; Rafeah & Fadilah 2009).

Jenis dan Pengelasan TSSH

TSSH boleh dikelaskan berdasarkan kepada: (1) jenis penderma, iaitu: TSSH-Auto: sel stem berasal daripada pesakit sendiri, manakala TSSH-Allo menggunakan sel stem daripada penderma sihat; (2) tali persaudaraan antara penderma dan pesakit (bersaudara atau tidak); (3) tahap kepadanan HLA (sepadan atau tidak sepadan, “*matched*” or “*mismatched*”); (4) sumber sel stem (sum-sum tulang, darah periferi atau darah tali pusat); dan (5) jenis *conditioning regimen* (*myeloablative* atau *reduced intensity*).

TSSH-Auto; Sel-sel stem dikeluarkan daripada badan pesakit melalui proses aferesis, dibekukan dan dikembalikan semula kepada pesakit selepas pesakit menerima *conditioning regimen* (gabungan beberapa ubatan kemoterapi dan radioterapi yang diberi kepada pesakit sebelum tranplantasi SSH dilakukan). TSSH-Auto melibatkan pemberian kemoterapi pada dos yang amat tinggi untuk memusnahkan saki-baki sel kanser yang masih tertinggal dalam tubuh pesakit disusuli dengan infusi sel stem yang kemudiannya akan membentuk sel-sel darah yang baru. Oleh yang demikian, manfaat yang diperolehi adalah bergantung kepada kekemosensitifan kanser yang asal. Disebabkan TSSH-Auto tidak mengandungi risiko penolakan graft (*graft rejection*) atau risiko penyakit graf lawan penerima (*graft versus host disease*, GvHD), ubatan immunosupresif adalah tidak diperlukan. Ini menyebabkan risiko komplikasi TSSH-Auto adalah lebih rendah berbanding dengan TSSH-Allo.

TSSH-Allo; Sel stem diambil daripada penderma yang terdiri daripada kalangan keluarga atau bukan keluarga. Kesembuhan kanser daripada TSSH-Allo terhasil daripada dua langkah, pertama melalui kaedah rawatan kemoterapi yang bertujuan untuk memusnahkan sel kanser yang berbaki dalam tubuh pesakit secara langsung (*direct tumour killing*) dan yang kedua, melalui sel imun penderma yang terhasil (*engrafted donor immune cells*) yang akan menimbulkan kesan graft lawan tumor (*graft versus tumor effect*, GvT) yang berfungsi untuk menghalang sel kanser pesakit daripada membiak dan kanser daripada berulang. Oleh sebab itu, TSSH-Allo mampu menyembuhkan kanser yang telah kebal terhadap kemoterapi. Namun demikian, sel imun penderma boleh menyerang tisu normal pesakit dan mengakibatkan GvHD. Maka, kedua-dua keadaan ini perlu diseimbangkan untuk mendapat faedah daripada rawatan TSSH-

Allo. Kelebihan dan kekurangan TSSH-Auto dan TSSH-Allo ditunjukkan dalam Jadual 1.

JADUAL 1 Perbandingan TSSH-Autologous dan TSSH-Allogenic

	TSSH-Autologous	TSSH-Allogenic
Kelebihan	<p>Lebih selamat daripada TSSH-Allo</p> <p>Kurang kematian akibat TSSH</p> <p>Tiada risiko GvHD dan penolakan graf</p> <p>Tidak memerlukan ubatan imunosupresi</p> <p>Tidak memerlukan penderma</p>	<p>Risiko kematian yang lebih rendah berbanding dengan risiko kematian akibat kanser yang relaps/refraktori atau melarat</p> <p>Risiko kanser relaps lebih rendah daripada TSSH-Auto</p>
Kekurangan	<p>Risiko kanser relaps lebih tinggi daripada TSSH-Allo</p> <p>Kurang keupayaan untuk memungut sel stem hematopoetik jika pesakit telah menerima banyak kemoterapi sebelum proses pungutan SSH.</p>	<p>Terbatas kepada pesakit muda dan pesakit yang mempunyai tahap kecergasan yang baik</p> <p>Memerlukan penderma yang sepadan HLA</p> <p>Memerlukan ubat imunosupresif dan pemantauan paras/kesan sampingan ubat yang ketat</p> <p>Kadar kematian lebih tinggi berbanding TSSH-autologous</p> <p>Perlu masa yang lebih lama untuk memulihkan fungsi imun, risiko jangkitan yang lebih tinggi</p> <p>Risiko GvHD dan penolakan graf</p>

TSSH, Transplantasi sel stem hematopoetik; GvHD, *Graft-versus host disease*; HLA, *human leucocyte antigen*

Di Malaysia termasuk di PTS/UKM, sumber SSH yang paling kerap digunakan adalah darah periferi, iaitu sebanyak 89%, manakala sum-sum tulang sebanyak 10% dan darah tali pusat 1% (Chuan & Ibrahim 2016). Perbezaan utama di antara ketiga-tiga sumber sel stem ini diringkaskan dalam Jadual 2.

Sum-sum tulang adalah sumber sel stem yang paling awal digunakan untuk TSSH (Rajah 5a). Proses pengambilan sel stem (*bone marrow aspiration*) daripada sum-sum tulang adalah rumit dan prosedur mengambil masa yang lama. Ini kerana penderma perlu diberikan bius satu badan (*general anaesthesia*). Selain itu, banyak tusukan dan penyedutan sum-sum tulang perlu dilakukan bagi mendapatkan jumlah sel stem yang secukupnya. Tambahan pula ada kemungkinan risiko kontaminasi sel

kanser di dalam sum-sum tulang pesakit yang diambil. Ini berpotensi menyumbang kepada kanser relaps selepas TSSH-Auto. Disebabkan oleh kekangan ini, pakar di PTS/UKM hanya akan menggunakan sum-sum tulang sebagai sumber sel stem untuk TSSH hanya apabila tidak ada sumber lain.

JADUAL 2 Ciri-ciri selular dan klinikal untuk pelbagai sumber sel stem hematopoetik (SSH)

Ciri-ciri SSH	Sum-sum Tulang	Darah Periferi	Darah Tali Pusat
Kandungan sel stem	Mencukupi	Tinggi	Rendah
Kandungan sel progenitor	Mencukupi	Tinggi	Rendah
Kandungan sel T	Rendah	Tinggi	Rendah dan kurang matang
Risiko pencemaran sel kanser (untuk TSSH-autologous)	Tinggi	Rendah	Tidak Berkekaan
Penggrafan	Lebih cepat daripada darah tali pusat tetapi lebih perlahan daripada darah periferi	Paling cepat	Paling lambat



RAJAH 5 Sumber utama sel stem hematopoetik yang digunakan untuk rawatan TSSH adalah a) Sum-sum tulang; b) Darah tali pusat; c) Darah periferi

Sel stem darah tali pusat (Rajah 5b). Transplantasi sel stem darah tali pusat (TSSH-DTP) yang pertama di dunia dilakukan pada 1988 untuk seorang kanak-kanak yang menghidap Fanconi anaemia menggunakan sel stem yang diperolehi daripada tali pusat adiknya. Semenjak itu, sejumlah lebih daripada 40,000 TSSH-DTP telah dilakukan di seluruh dunia (Ariffin 2009). Di Malaysia, TSSH-DTP yang pertama dilakukan pada 1999 di Univeristi Malaya (UM) adalah untuk pesakit beta-talasemia major berusia

25 bulan (Chan & Lin 1999). Kelebihan utama sel stem DTP adalah seperti berikut:

1. Mudah diperoleh.
2. Tiada risiko kepada penderma (ibu dan bayi).
3. Lebih toleran terhadap ketidaksepadanan HLA (*HLA-mismatch*).
4. Kurang risiko GvHD (Rafeah & Fadilah 2009).

Kekangan utama TSSH-DTP adalah kandungan sel stem yang rendah yang mengakibatkan risiko kelewatan penerimaan graf/penggrafan (*engraftment*) dan kegagalan graf yang lebih tinggi berbanding dengan TSSH menggunakan darah periferi dan sum-sum tulang. Tambahan pula sel limfosit penderma tidak dapat diperoleh dan pesakit dewasa biasanya memerlukan lebih daripada satu penderma tali pusat. Faktor ini telah menghadkan penggunaan TSSH-DTP dalam kalangan pesakit dewasa. Di Malaysia, TSSH-DTP yang pertama untuk pesakit dewasa dilakukan pada tahun 2008 (Gan et al. 2008) dan sehingga 2016, TSSH-DTP telah menyumbang kepada 3% - 5% daripada TSSH yang dilakukan setiap tahun (Chuan & Ibrahim 2016). Kajian sedang dijalankan untuk meningkatkan bilangan sel stem melalui teknik kultur sel dan penggunaan beberapa unit DTP (Cohen & Nagler 2004). Perkhidmatan perbankan DTP di Malaysia juga mula rancak dibangunkan semenjak beberapa tahun yang lepas. Sehingga kini terdapat 4 Bank DTP, satu di Pusat Darah Negara dan tiga di institusi swasta (StemLife Bhd., CryoCord Sdn. Bhd. & Cellsafe Biotech Group).

Perbankan DTP mendapat sambutan besar dalam kalangan masyarakat di Malaysia, namun tidak semua DTP sesuai untuk disimpan. Kajian awal kami dan kumpulan lain (Surbek et al. 2001; Wahid et al. 2012) menunjukkan faktor obstetrik boleh mempengaruhi kualiti sel stem yang dipencilkan daripada DTP (SS-DTP). Tekanan darah ibu, berat badan neonat dan berat plasenta adalah faktor penting yang boleh mempengaruhi bilangan SS-DTP. Untuk mendapatkan maklumat terperinci tentang isu ini, kami menjalankan satu kajian susulan untuk menentukan kesan penyakit yang biasa dihidapi ibu hamil seperti *preeclamsia* (PE) dan *gestational diabetes mellitus* (GDM) ke atas kualiti dan kuantiti SS-DTP. Sejumlah 112 sampel DTP (32 daripada ibu PE, 42 ibu GDM dan 38 ibu hamil normal/subjek kawalan) telah diambil. Hasil kajian mendapati jumlah sel bernukleus, bilangan sel CD34⁺ dan koloni sel stem hematopoetik adalah

jauh lebih rendah dalam kalangan ibu hamil yang menghidap PE dan GDM berbanding dengan kehamilan normal (Idris et al. 2018). Oleh itu, PE dan GDM memberi kesan negatif kepada kualiti SS-DTP. Keadaan kesihatan ibu semasa kehamilan seharusnya perlu diambil kira sekiranya ibu hamil ingin menyimpan DTP di bank DTP.

Sel stem darah periferi (*peripheral blood stem cell*, PBSC) (Rajah 5c): Di PTS seperti pusat transplan lain di Malaysia, PBSC merupakan sumber pilihan pertama untuk TSSH. Dalam keadaan normal, bilangan SSH, iaitu sel stem CD34⁺ dalam darah periferi adalah sangat rendah ($3.8 \pm 0.8 \times 10^6/L$) untuk proses penuaian sel. Namun, sel stem ini boleh digerakkan daripada sum-sum tulang ke darah periferi dengan suntikan faktor ransangan koloni granulosit (*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) dan kemudiannya akan diekstrak keluar daripada tubuh menggunakan mesin aferesis. G-CSF disuntik tanpa kemoterapi untuk penderma sihat atau berserta kemoterapi (*chemo-mobilisation*) untuk pesakit TSSH-Auto. Di PTS/UKM, bilangan minimum SSH yang perlu dituai adalah 5×10^6 CD34⁺ cells/kg kerana bilangan ini terbukti mampu menghasilkan penggrafan sel neutrofil dan platelet yang cepat (Jillella & Ustun 2004). SSH yang telah dituai akan dikrioawetkan. Kelebihan utama TSSH menggunakan PBSC berbanding dengan sum-sum tulang adalah penggrafan lebih cepat disebabkan kandungan sel hematopoetik asal yang komited (*committed haematopoietic precursor cells*) yang lebih tinggi dan ini akan menurunkan risiko infeksi dan pendarahan, dan memendekkan masa berada dalam hospital dan kos keseluruhan TSSH. Namun demikian, TSSH menggunakan PBSC dikaitkan dengan risiko peningkatan kadar GvHD. Kajian menunjukkan bahawa PBSC yang tidak dimanipulasi mengandungi 10-kali ganda bilangan sel T-CD3 yang dikaitkan dengan risiko GvHD (Savani et al. 2016; Schmitz et al. 2002). Namun, kajian klinikal tidak menunjukkan peningkatan GvHD yang signifikan dalam kalangan pesakit yang menerima PBSC. Antara sebab yang tidak terjadi peningkatan GvHD adalah seperti berikut:

1. PBSC mengandungi 50-kali ganda sel CD14-monosit dan progenitor monosit berbanding dengan BM allografts, yang mempunyai kesan menindas pada sel-sel penderma T (Mielcarek et al. 1997).
2. Kemobilan sel stem menggunakan suntikan G-CSF juga didapati mempunyai kesan immunomodulatori ke atas graf penderma.

Dengan menggerakkan sel dendritik cenderung T-helper 2, IL-4 dan IL-10 dihasilkan, yang menyebabkan kurang keradangan dan oleh itu, berkurangnya insiden GvHD (Arpinati et al. 2000).

Sel-T-CD4, sel T-CD8 dan sel pembunuh semulajadi (*natural killer*, NK) yang berkait rapat dengan *Graft versus Leukemia* (GvL) terdapat dalam bilangan besar di dalam PBSC berbanding dengan sum-sum tulang dan DTP. Ini merupakan faktor tambahan PBSC menjadi pilihan utama TSSH-Allo bagi pesakit leukemia (Shlomchik 2007).

Sebuah kajian retrospektif multinasional yang melibatkan 526 pesakit NHL dan mieloma yang menjalani *chemo-mobilisation* untuk TSSH-Auto daripada lima buah negara Asia termasuk pesakit yang dirawat di PTS/UKM menunjukkan bahawa pesakit memperoleh kiraan CD34+ count $\geq 2 \times 10^6$ sel/kg daripada 1-2 prosedur aferesis (71.3%). Hanya 20.5% pesakit tidak mengalami gred 3-4 kesan buruk (didefinisikan “hasil yang baik” *acceptable outcome* daripada prosedur *chemo-mobilization*). Sejumlah 17.1% yang pesakit tidak menjalani TSSH-Auto, mengalami neutropenia Gred 3-4 (76.2%) dan demam neutropenia (13.7%) yang mana ini merupakan kesan buruk yang paling kerap dihadapi pesakit. Demam neutropenia (OR 0.39, p-value=0.009) berkaitan langsung dengan kegagalan untuk menjalani TSSH-Auto. Median kos *chemo-mobilisation* untuk pesakit yang mencapai “hasil yang baik” adalah sangat rendah berbanding dengan pesakit yang tidak mencapai “hasil yang baik” (USD 3,300 lawan USD 7,200 masing-masing, p <0.0001). Kajian ini menyimpulkan bahawa protokol *chemo-mobilisation* yang baru mampu memperoleh sel stem yang secukupnya. Ini dapat meminimumkan kesan buruk yang sangat diperlukan untuk mengurangkan kos *chemo-mobilisation* dan untuk meningkatkan kejayaan TSSH-Auto dalam kalangan pesakit Asia (Goh et al. 2017).

Keputusan kajian tersebut telah mendorong kami di PTS untuk melaksanakan beberapa strategi untuk memperbaiki kualiti dan kuantiti PBSC. Antaranya adalah seperti berikut:

1. Pemilihan sel positif merupakan satu prosedur untuk mengurangkan kontaminasi sel kanser dalam produk PBSC yang berpotensi untuk menyumbang kepada kanser relaps selepas TSSH. Kami telah menjalankan kajian untuk menentukan ketulenan, viabiliti dan bilangan sel stem CD34+ di dalam produk aferesis daripada pesakit kanser darah yang telah melalui proses pengayaan sel stem CD34+ menggunakan kaedah turus medan magnetik (*magnetic-activated cell separation*). Kajian kami menunjukkan proses tersebut menghasilkan

sel stem CD34+ dengan ketulenan mencapai 90%, malah ia dapat menurunkan bilangan sel T yang menjadi punca kepada GvHD (Leong et al. 2008).

2. Mengetahui pasti faktor yang boleh meramal hasil pungutan PBSC daripada penderma yang sihat. Kami telah menjalankan kajian ke atas penderma sihat untuk mengetahui pasti ciri-ciri penderma yang boleh mempengaruhi hasil pungutan PBSC. Kajian kami menunjukkan kiraan leukosit (LC) dan monosit (MC) berhubung kait dengan kiraan sel CD34+ dalam darah periferi (PB CD34+) penderma sihat. Penderma lelaki dewasa yang sihat dan kiraan PB CD34+ 87.1/ μ L dan 69.8/ μ L pada hari keempat dan kelima setelah suntikan G-CSF berhubung kait positif dengan keupayaan untuk menuai sekurang-kurangnya 5×10^6 /kg CD34+ daripada satu kali apheresis. Oleh itu, jantina penderma, dan kiraan LC, MC dan PB CD34+ boleh meramal sel stem yang dapat dituai daripada penderma yang sihat. Kajian selanjutnya telah dijalankan untuk menggabungkan faktor-faktor ramalan yang ditemukan dalam kajian ini ke dalam satu sistem permarkahan yang boleh digunakan untuk menentukan masa yang tepat untuk memulakan proses penuaian sel stem daripada pesakit secara apheresis. Ini dapat membuat ramalan yang lebih tepat tentang jumlah sel stem yang dapat dituai (Fadilah et al. 2013).
3. Mengetahui pasti faktor yang boleh meramal hasil pungutan PBSC daripada pesakit kanser darah. Seterusnya, kumpulan kami telah berjaya membentuk sistem permarkahan 'HELP' yang boleh membuat ramalan hasil *chemo-mobilisation* daripada pesakit NHL di negara Asia. Sistem permarkahan ini mengambil kira faktor-faktor yang telah terbukti mampu meramal kejayaan *chemo-mobilisation* seperti kitaran kemoterapi yang kurang daripada enam kitaran, hemoglobin ≥ 12 g/dl, leukosit $\geq 7 \times 10^9$ /L dan kiraan platelet $\geq 200 \times 10^9$ /L sebelum prosedur penuaian, dan tidak pernah menerima kemoterapi seperti melphalan (Yap et al. 2016).
4. Memperkenalkan agen kemobilan sel stem yang baru: Plerixafor sebagai agen untuk membantu pelepasan sel stem di dalam sum-sum tulang ke dalam aliran darah pesakit supaya sel stem ini boleh diperolehi melalui proses apheresis. Plerixafor melepaskan sel stem CD34+ dari sum-sum tulang ke dalam aliran darah pesakit secara meleraikan ikatan sel dengan reseptornya, iaitu reseptor kimokine CXCR4 (Eby et al. 2017).

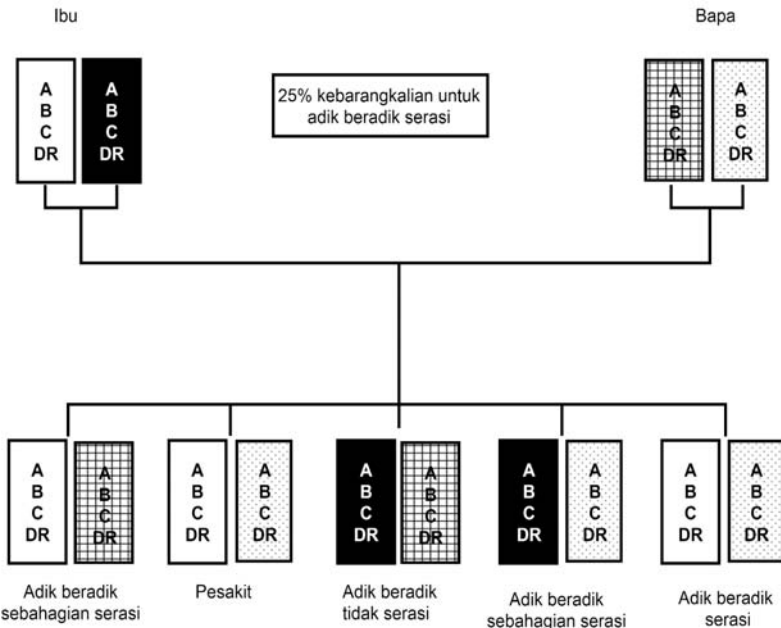
Kiraan minimum PBSC bagi TSSH-Auto adalah 2×10^6 CD34+/kg, yang tidak sentiasa boleh dicapai menggunakan dos optimum G-CSF (De Clercq 2019). Kegagalan kemobilan berlaku pada 8% pesakit MM dan 25% pesakit NHL. Penambahan plerixafor kepada G-CSF berupaya mengurangkan kadar kegagalan kemobilan, daripada 75% kepada 27% (Attolico et al. 2012). Kemobilan SSH menggunakan suntikan G-CSF dan plerixafor berjaya mengumpulkan $\geq 5 \times 10^6$ CD 34+ sel/kg daripada 59% pesakit NHL berbanding dengan 20% pesakit NHL dengan G-CSF tanpa plerixafor, dan dalam kalangan pesakit MM, data berkenaan adalah masing-masing 72% dan 34% (Brave et al. 2010). Pada tahun 2008, pihak FDA di Amerika syarikat telah meluluskan plerixafor secara gabungan dengan G-CSF untuk pungutan PBSC daripada pesakit NHL dan MM. Di PTS/UKM, disebabkan oleh kos yang sangat tinggi, hanya 12 pesakit limfoma dan mieloma yang telah gagal *chemo-mobilization* menerima plerixafor. Penuaian sel stem CD 34+ melebihi had minimum, iaitu 2×10^6 /kg berjaya dilakukan ke atas enam pesakit (50%) di PTS/UKM dengan tidak ada kesan sampingan yang ketara.

Pendermaan Sel Stem Hematopoetik

Di PTS/UKM, penderma yang diutamakan adalah adik-beradik yang berpadanan HLA (*HLA-matched sibling donors*) (Rajah 6). Padanan antigen HLA kelas I dan kelas II HLA dalam kalangan adik-beradik dilakukan di makmal imunologi PPUKM. Dengan padanan antigen HLA yang lengkap, ini bermakna penderma mempunyai semua *loci* HLA yang sepadan dengan penerima (pesakit) dan ini akan mengurangkan risiko GvHD dan penolakan graft. Namun demikian, hanya 30%-40% pesakit di negara ini mempunyai adik-beradik yang berpadanan HLA. Antara alternatif lain adalah penderma yang bukan bersaudara dan penderma haploidentikal (tiga daripada enam tidak berpadanan HLA, *HLA alleles mismatched*).

Di PTS, faktor lain yang diambil kira ketika pemilihan penderma adalah umur (penderma muda lebih diutamakan), jantina (penderma wanita kepada penerima lelaki tidak digalakkan), kesesuaian kumpulan darah antara penderma dan penerima (kumpulan darah yang sama diutamakan) dan status virus hepatitis dan cytomegalovirus (CMV) yang mana hasil TSSH lebih baik jika serologi virus hepatitis dan CMV adalah negatif (Confer & Miller 2007). Penderma sel stem di PTS/UKM perlu

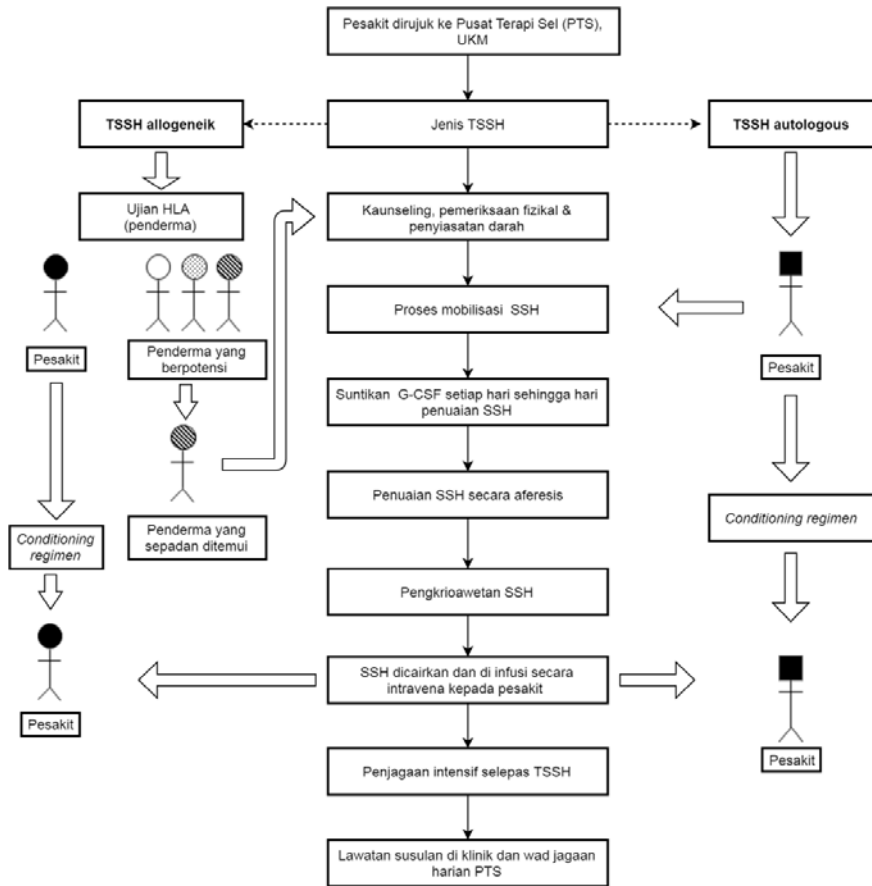
menjalani pemeriksaan fizikal dan darah yang lengkap untuk memastikan penderma mempunyai fungsi organ vital yang baik dan bebas jangkitan kuman seperti *human immunodeficiency virus* (HIV) dan viral hepatitis.



RAJAH 6 Salasilah keluarga yang menunjukkan corak pewarisan HLA dan padanan HLA di antara pesakit/penerima dan penderma adik-beradik. Penderma yang diutamakan adalah adik-beradik yang mempunyai penanda HLA yang sepadan dengan pesakit untuk mengurangkan komplikasi akibat transplantasi sel stem allogenik. Setiap orang mempunyai satu pasang penanda HLA yang unik dan penanda HLA yang diwarisi daripada ibu bapa. Di sini, setiap persegi mewakili satu daripada empat gen yang berlainan dan A mewakili antigen leukosit manusia (HLA) A, B untuk HLA B dan seterusnya. Setiap pesakit mempunyai 25% peluang untuk mempunyai adik-beradik yang HLA sepadan sepenuhnya, kerana setiap anak kandung mewarisi 50% haplotip daripada ibu bapa yang sama.

Proses TSSH

Proses TSSH melibatkan dua langkah penting; pertama pemberian rawatan *conditioning*, ini disusuli dengan infusi sel stem sama ada daripada pesakit sendiri (TSSH-Auto) ataupun daripada penderma (TSSH-Allo) (Rajah 7).



RAJAH 7 Proses Transplantasi Sel Stem Hematopoetik (TSSH)

Tujuan rawatan ‘conditioning’ adalah untuk membasmi kesemua saki baki sel kanser dan menyediakan ruang di dalam sum-sum tulang pesakit untuk membolehkan sel stem yang diinfusi tumbuh dan membiak. Manakala, sel stem bertindak sebagai rawatan penyelamat kepada sum-sum tulang pesakit yang berfungsi untuk menumbuhkan sel hematopoetik yang baru. Infusi sel stem dilakukan dalam tempoh beberapa hari setelah selesai rawatan *conditioning* (dikira sebagai hari 0).

Regimen *conditioning* terbahagi kepada dua jenis yang utama, iaitu *myeloablative* dan *reduced intensity*. Jenis regimen *myeloablative conditioning* (MAC) piawai untuk ALL adalah *cyclophosphamide-total*

body irradiation (Cy-TBI) dan untuk AML adalah gabungan kemoterapi busulfan dan cyclophosphamide (Bu-Cy) pada dos yang sangat tinggi. *Reduced intensity conditioning* (RIC) secara amnya melibatkan gabungan fludarabine dan TBI dos rendah (Leonard & Hayes-Lattin 2018). Oleh sebab regimen MAC menggunakan dos yang jauh lebih tinggi daripada RIC, ia berkaitan dengan risiko kematian akibat prosedur transplan yang tinggi (*Transplant Related Mortality*, TRM), dan ia biasanya digunakan untuk pesakit yang muda dan cergas. Sebaliknya, regimen RIC berkaitan dengan risiko kematian yang rendah tetapi kadar kanser relaps yang tinggi berbanding dengan MAC membawa kepada jangka masa hayat keseluruhan dan jangka masa hayat tanpa kanser yang serupa dengan MAC (Abdul Wahid et al. 2014).

Pilihan regimen *conditioning* adalah berdasarkan kepada risiko untuk mendapat komplikasi transplan dan kanser relaps. Pendekatan umum adalah menggunakan regimen yang menghasilkan hasil terapeutik yang optimum dan kesan toksik yang paling rendah untuk menyeimbangkan risiko kematian akibat transplan berbanding kematian akibat kanser.

Akan tetapi, setakat ini, tidak ada kriteria piawai untuk menentukan jenis regimen *conditioning* sama ada MAC atau RIC untuk pesakit leukemia (Leonard & Hayes-Lattin 2018). Untuk menjawab soalan penting ini, sama ada jenis dan intensiti *conditioning* regimen boleh menjejaskan kesudahan klinikal TSSH, kami telah menjalankan metaanalisis ke atas 23 kajian klinikal yang dilaporkan pada 1990 sehingga 2013 melibatkan 15,258 pesakit yang membandingkan tempoh hayat (*survival*) regimen RIC dan MAC (Abdul Wahid et al. 2014). Metaanalisis ini menunjukkan tidak ada perbezaan signifikan dalam tempoh hayat keseluruhan (*overall survival*, OS) di antara MAC dengan RIC untuk pesakit yang CR semasa TSSH. Oleh itu, RIC boleh menjadi pilihan *conditioning* berkesan untuk pesakit leukemia akut yang tidak sesuai untuk menerima MAC kerana TRM rendah, namun status pengremitan penuh perlu dicapai sebelum transplan dengan RIC.

Pencarian regimen *conditioning* yang seimbang telah membawa kepada penemuan regimen baharu, iaitu *Reduced Toxicity Conditioning* (RTC) regimen pada awal tahun 2000 (De Lima et al. 2004). Tujuan RCT adalah untuk mendorong penindasan sistem imun/imunotindasan dalam tubuh penerima untuk membolehkan penggrafan sel penderma limfosit yang mencetuskan tindak balas GvL yang menjadi pengantara utama kesan antikanser TSSH-Allo (Dai et al. 2016). Kesan antikanser RTC tidak hanya bergantung kepada dos kemoterapi yang tinggi.

Regimen RTC menggantikan cyclophosphamide dengan fludarabine untuk digabungkan dengan intravenous busulphan kerana fludarabine mempunyai profil keselamatan yang lebih baik daripada cyclophosphamide (Fadilah & Aqilah 2012). Fludarabine tidak menyebabkan *Hemorrhagic Cystitis* (HC) dan *Sinusoidal Obstruction Syndromes* (SOS), iaitu dua komplikasi yang berkaitan langsung dengan cyclophosphamide yang sukar dirawat dan boleh membawa maut. Dos busulphan dalam regimen RTC adalah lebih tinggi daripada dos dalam RIC untuk mengoptimalkan kesan antikanser. Kajian awal ke atas pesakit AML yang menerima TSSH-Allo dengan regimen ini menghasilkan TRM yang rendah, iaitu sebanyak 3%, 65% tempoh OS dan 52% jangka hayat bebas daripada kejadian buruk (*Event-Free Survival*, EFS) (De Lima et al. 2004). Kajian yang membandingkan suntikan intravena busulphan-fludarabine (Bu-Flu) dan Bu-Cy pada pesakit AML berstatus CR, menunjukkan OS selama tiga tahun untuk kumpulan Bu-Flu adalah 75% dan 45% untuk kumpulan Bu-Cy. Di samping itu, OS untuk TRM 100-hari dan satu tahun masing-masing adalah 2% dan 6% untuk Bu-Flu berbanding 7% dan 21%, untuk Bu-Cy (Andersson et al. 2009). Penemuan ini membuktikan RTC adalah *conditioning* regimen yang berkesan dengan kadar ketoksikan rendah untuk TSSH-Allo.

Kumpulan kami adalah institusi yang pertama di negara ini yang menggunakan regimen RTC sebaik sahaja regimen ini diperkenalkan pada awal tahun 2000 (Leong et al. 2003). Sejak itu, regimen RTC telah digunakan secara meluas untuk pesakit kanser darah yang menjalani TSSH-Allo. RTC telah memungkinkkan TSSH-Allo dilakukan terhadap pesakit yang berusia lanjut atau pesakit yang mempunyai tahap kecerdasan dan fungsi organ yang kurang memuaskan (Wahid 2013). Malah, dengan penurunan komplikasi akibat regimen *conditioning*, kos rawatan juga dapat dikurangkan. Di PTS/UKM, regimen MAC dihadkan untuk pesakit yang menghadapi leukemia akut yang berisiko amat tinggi.

Sebelum infusi, sel stem akan dinyahbekukan, diuji untuk viabiliti dan kemudian diinfusi ke dalam saluran darah vena pesakit. Selepas infusi sel stem penderma, pesakit (penerima sel stem allogenetik) akan diberi ubat imunosupresif untuk beberapa bulan untuk mencegah GvHD. Di PTS/UKM, ubat pencegahan GvHD yang kerap digunakan adalah methotrexate dan cyclosporine. Dalam tempoh selepas TSSH, ujian *donor-recipient chimerism* yang dilakukan di makmal molekular genetik, PPUKM akan dijalankan secara berkala terhadap pesakit selepas infusi sel stem untuk

memantau penggrafan dan mengesan kanser relaps awal. Di PTS/UKM juga parameter yang digunakan untuk menganalisis status chimerism pesakit adalah *Short Tandem Repeats (STR)* dan *Fluorescent-In-Situ Hybridization (FISH) of sex chromosomes* (jika penderma dan penerima adalah berbeza jantina) (Hussin et al. 2011). Kumpulan penyelidik UKM telah berjaya membina panel STR multipleks baru yang mempunyai kumpulan loci sangat bermaklumat yang boleh membuat analisis *chimerism* secara lebih tepat dan cekap untuk pesakit TSSH tempatan berbanding dengan panel STR komersial (Chia et al. 2019).

Komplikasi TSSH

Komplikasi utama TSSH terbahagi kepada dua, iaitu berkaitan dengan regimen *conditioning* dan status keimunan pesakit. Cyclophosphamide dan infeksi virus BK adalah penyebab utama *Hemorrhagic Cystitis (HC)* yang dimanifestasi sebagai kesakitan ketika kencing (*dysuria*) dan kencing berdarah (*haematuria*) (Rafeah & Fadilah 2009). Busulfan dan TBI boleh menyebabkan *Sinusoidal Obstruction Syndromes (SOS)* yang dikaitkan dengan kadar kematian yang tinggi (Vaisvilas et al. 2018). TBI juga mengakibatkan jangkitan paru-paru jenis pneumonitis yang fatal dan kesan jangka panjang seperti gangguan fungsi tiroid, ginjal, ovari dan testis (Wong et al. 2018). Setakat ini, ketoksikan langsung daripada regimen *conditioning* yang disenaraikan di atas jarang berlaku dalam kalangan pesakit yang dirawat di PTS/UKM. Jika berlaku ianya hanya bersifat sementara dan tidak serius. Ini disebabkan kaedah pencegahan, pemantauan dan rawatan yang berkesan serta rapi (Rafeah & Fadilah 2009). Data transplan di PTS/UKM dari 2013 sehingga 2018 menunjukkan terdapat 3 (1.8%) pesakit TSSH-Allo yang mengalami gred IV HC dan HC pulih sepenuhnya dengan kaedah pengairan pundi kencing berterusan (*continuous bladder irrigation*), evakuasi darah beku dan rawatan cidofovir (Coomes et al. 2018), manakala SOS berlaku pada 2 (1.2%) pesakit TSSH-Allo yang sembuh dengan rawatan sokongan.

Jangkitan kuman merupakan penyebab utama morbiditi dalam kalangan penerima TSSH. Infeksi berlaku pada tiga fasa selepas infusi sel stem (Rafeah & Fadilah 2009). Semasa fasa pertama, iaitu tempoh ketidakfungsian atau aplasia sum-sum tulang, terdapat risiko infeksi bakteria. Semasa fasa kedua, iaitu tempoh GvHD akut, risiko infeksi virus dan fungus. Semasa fasa ketiga, iaitu ketika tempoh gangguan fungsi sel

limfosit B dan T, terdapat risiko infeksi daripada bakteria yang berkapsul (Raymond et al. 2001). Oleh sebab TSSH-Auto tidak ada risiko penolakan *graft* atau GvHD, ubat imunotindasan tidak diperlukan, maka risiko infeksi juga dijangka lebih rendah berbanding dengan TSSH-Allo.

Jangkitan kuman bakteria dalam darah atau bakteremia merupakan salah satu komplikasi yang kerap dan serius dalam TSSH. Sehingga kini, tiada data yang dilaporkan mengenai kerentanan antibiotik dan kesudahan klinikal dalam kalangan penerima TSSH yang mengalami bakteremia di Malaysia. Secara retrospektif, kami menganalisis kadar kekerapan, pola kerentanan antibiotik dan kadar kematian dalam kalangan penerima TSSH di UKM dalam tempoh lima tahun (2013 – 2017). Kadar kekerapan bakteremia sebanyak 47% (40/85) dan kuman bakteria jenis gram negatif bakteria (GNB) menyumbang kepada 60.5% daripada jumlah pemencilan (Pison et al. 2019). Enterobacteriaceae dan *coagulase negative staphylococcus* (CoNS) adalah patogen yang paling kerap ditemui. GNB menunjukkan kadar kerentanan antibiotik yang sangat tinggi terhadap ciprofloxacin. Antibiotik empirikal pilihan pertama hanya berkesan terhadap 30% pesakit yang menghidap demam neutropenia. Kadar kematian disebabkan oleh bakteremia adalah 13.3% (4/30), dan 50% disebabkan oleh kerentanan pelbagai antibiotik (*Multi-Drug Resistance*, MDR) *Acinetobacter* dan 25% *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) Enterobacteriaceae. Kajian kami menunjukkan bakteremia merupakan komplikasi awal yang kerap dalam kalangan pesakit TSSH dan MDR GNB merupakan penyebab utama kematian. Kadar kerentanan yang tinggi kepada ciprofloxacin dan kegagalan antibiotik empirikal pilihan pertama untuk merawat demam neutropenia memerlukan penilaian menyeluruh kepada protokol antibiotik pencegahan dan rawatan empirikal yang sedia ada.

Bagi mencegah jangkitan kuman yang lewat disebabkan penurunan keimunan badan yang berpanjangan selepas TSSH, satu program vaksinasi kepada penerima TSSH telah dilaksanakan di PTS/UKM. Sebuah Jawatankuasa Kebangsaan Program Imunisasi telah ditubuhkan pada Mac 2019 yang melibatkan pakar perunding PTS/UKM untuk menyemak semula garis panduan pemberian imunisasi kepada pesakit kanser dan penerima sel stem hematopoetik dan organ di negara ini (Malaysian Society of Infectious Diseases and Chemotherapy 2020). Di PTS/UKM, dos vaksin yang pertama diberi kepada pesakit bermula pada enam bulan selepas infusi sel stem (Cordonnier et al. 2019). Imunisasi secara pasif melalui infusi immunoglobulin juga diberikan kepada pesakit yang tertentu.

Di negara Barat, penyakit graf lawan penerima (*Graft versus Host Disease*, GvHD) merupakan penghalang utama kepada keberkesanan dan kejayaan TSSH-Allo dan menjadi penyebab kedua kematian penerima TSSH-Allo, selepas kanser relaps (Pasquini et al. 2013). GvHD adalah penyakit imun yang berlaku akibat reaksi/serangan sel T penderma terhadap sel penerima yang asing yang mencetuskan pelbagai kecederaan tisu. GvHD akut (aGvHD) yang klasik adalah sindrom dermatitis, hepatitis, dan enteritis yang terjadi semasa 100 hari pertama selepas infusi SSH, manakala GvHD kronik (cGvHD) terjadi selepas 100 hari yang meliputi manifestasi klinikal yang lebih pelbagai (Nassereddine et al. 2017). Faktor risiko yang terpenting aGvHD adalah HLA yang tidak sepadan di antara penderma dengan penerima. Di pusat TSSH negara Barat, aGvHD berlaku pada 45% tranplan MSD dan sehingga 75% transplan MUD (Eder et al. 2015), manakala di Malaysia, insiden gred II-IV aGvHD pada 1999 - 2006 adalah 50% (Gan et al. 2008).

Insiden cGvHD adalah 35-50% (Gan et al. 2008; Sarantopoulos et al. 2019) dan faktor risiko terpenting adalah aGvHD. Kulit adalah organ yang paling kerap terlibat dan ia menyerupai penyakit autoimun *sclerodermatous* dan *lichenoid*. Manifestasi yang kerap dan penting adalah *xerostomia*, *keratoconjunctivitis sicca* dan *bronchiolitis obliterans* (Sarantopoulos et al. 2019). Kaedah rawatan melibatkan gabungan pelbagai agen immunosupresif. Agen immunosupresif seperti kortikosteroid, cyclosporine, tacrolimus, methotrexate dan mycophenolate mofetil (MMF) merupakan kaedah pencegahan dan terapeutik utama GvHD. Rawatan sokongan terutamanya profilaksis antimikrobial dan antiosteoporosis sangat penting untuk pesakit yang menerima kortikosteroid secara jangka panjang.

Secara umumnya di PTS, semua pesakit tranplan MSD akan diberi cyclosporine dan MMF atau cyclosporine dan methotrexate selama sekurang kurangnya enam bulan. Manakala, untuk transplan MUD dan haploidentikal, pesakit akan diberi tambahan ubat *Anti Thymocyte Globulin* (ATG) untuk menurunkan risiko GvHD. Pakar di PTS/UKM merawat GvHD kulit yang tidak ketara (*mild*) (Gred I) dengan krim sapuan steroid (*topical steroids*). Manakala, pada peringkat yang teruk melibatkan organ dalaman, rawatan dilakukan dengan penggunaan ubat sistemik kortikosteroid yang digabung dengan cyclosporin atau tacrolimus (McDonald 2016). Tidak ada regimen rawatan piawai untuk 40% pesakit yang tidak pulih dengan rawatan steroid (refraktori steroid) (Niittyvuopio et al. 2018). Biasanya pesakit dirawat dengan agen immunosupresif yang lebih poten seperti sirolimus, imatinib, dan infliximab. Oleh sebab kadar mortaliti GvHD

refraktori steroid sangat tinggi (melebihi 60-70%), beberapa pendekatan baharu sedang giat dilaksanakan di PTS/UKM termasuk rawatan berasaskan sel seperti sel stem mesenkima (*Mesenchymal Stem Cells*, MSC) dan sel T menggunakan kaedah *Extracorporeal Photopheresis* (ECP).

Selain daripada berpotensi untuk pembezaan (bertukar menjadi sel lain), MSC juga bersifat immunosupresif. Banyak kajian *in vitro* dan *in vivo* telah mengesahkan aktiviti immunomodulatori MSC, dengan menunjukkan bahawa mereka boleh menghalang percambahan dan fungsi sel-sel T, B, dendritik dan NK (Corcione et al. 2006; Puissant et al. 2005; Ramasamy et al. 2007; Spaggiari et al. 2006). Kajian juga telah melaporkan bahawa MSC membantu penggrafan SSH, kerana mereka adalah sebahagian daripada niche SSH, yang menyokong hematopoiesis (Dazzi et al. 2006; Devine & Hoffman 2000).

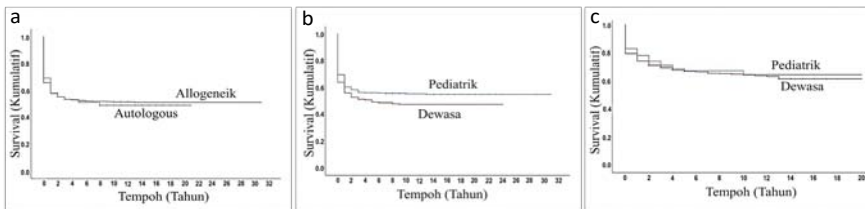
Sejak Le Blanc et al. (Le Blanc et al. 2004) pertama kali melaporkan pengremitan lengkap aGvHD refraktori steroid pada seorang kanak-kanak yang dirawat dengan MSC. Terdapat pelbagai kajian klinikal telah dilaksanakan untuk menentukan manfaat MSC dalam GvHD, walau terdapat keputusan kajian yang bertentangan (Chen et al. 2015; Galipeau 2013). Prochymal® telah diluluskan untuk rawatan GvHD refraktori steroid pada pesakit kanak-kanak di Kanada, New Zealand dan beberapa negara EU tetapi tidak di Amerika Syarikat atau China. Satu metaanalisis yang melibatkan 10 kajian klinikal dengan sejumlah 413 pesakit menunjukkan berbanding dengan rawatan konvensional, infusi MSC boleh menurunkan kadar cGvHD tetapi tidak pada aGvHD. Subanalisis menunjukkan bahawa MSC yang berasal dari tali pusat (CB-MSCs) dan MSC yang diberi selepas infusi SSH memperbaiki penggrafan dan menurunkan kadar cGvHD, kanser relaps dan kematian, sebaliknya MSC yang diperoleh daripada sum-sum tulang (BM-MSCs) dan MSC yang diberi sebelum infusi SSH meningkatkan kadar cGvHD, kanser relaps dan kematian. Di PTS/UKM, satu kajian klinikal sedang dijalankan untuk mengkaji keselamatan dan keberkesanan CB-MSC dalam merawat aGvHD peringkat serius.

ECP adalah berkesan dan selamat untuk pesakit aGvHD refraktori steroid dan cGvHD yang tidak sesuai dirawat dengan tidak pulih kepada agen immunosupresif (Nelson et al. 2016; Rafei et al. 2017). Satu kajian baharu terhadap 82 pesakit GvHD refraktori steroid menunjukkan kadar pemulihan keseluruhan yang memuaskan, iaitu 59% (41% bagi aGvHD, 59% bagi cGvHD). Jangka hayat bebas penyakit (*Progression Free Survival*, PFS) selama dua tahun adalah lebih baik untuk cGvHD, iaitu 55% (95% CI: 43-70) berbanding 27% (95% CI: 14-51) untuk aGvHD (Michallet et

al. 2018). Oleh sebab kadar pemulihan kurang baik pada pesakit GvHD peringkat serius, maka penyelidik mencadangkan penggunaan awal ECP, iaitu pada fasa akut keradangan sebelum berlaku kerosakan organ. Ciri imunomodulatori dan tidak immunosuppresif, meletakkan ECP sebagai strategi menarik untuk rawatan pesakit GvHD yang sudah menerima immunosupresi global. Di negara ini, walau bagaimanapun, ECP adalah kurang digunakan disebabkan oleh akses terhad, kos yang tinggi dan komitmen masa dan pesakit yang berkemampuan perlu dirujuk ke Hospital Ampang. Untuk membolehkan lebih ramai pesakit mengakses ECP, kami telah memulakan perkhidmatan ECP di PTS/UKM bermula pada 2019. Ini berpotensi untuk mengurangkan kos rawatan dan masa menunggu dan seterusnya memperbaiki prognosis pesakit.

Keputusan Klinikal TSSH di Malaysia

Di Malaysia, sehingga pada akhir tahun 2006, OS pesakit yang menjalani TSSH-Allo adalah 60% dan TSSH-Auto adalah 52% (Gan et al. 2008) (Rajah 8).



RAJAH 8 Keluk tempoh hayat keseluruhan (*overall survival, OS*) pesakit yang menjalani TSSH dari 1987-2016.

1. TSSH Allogeneik dan Autologous bagi semua pesakit leukemia akut, keluk OS menunjukkan sedikit penurunan dari tahun pertama kepada tahun kedua, (60 kepada 55%) dan kekal pada 50% pada tahun ke 3-5 selepas transplan.
2. Pesakit leukemia akut pediatrik dan dewasa; keluk OS menunjukkan 60-56% tahun pertama, sedikit penurunan kepada 58-52% pada tahun kedua dan mendatar pada 50-55% pada tahun ketiga hingga kelima selepas transplan, dan OS pesakit pediatrik adalah lebih baik berbanding pesakit dewasa.
3. Limfoma bagi pesakit pediatrik dan dewasa. keluk OS menunjukkan 78% tahun pertama, sedikit penurunan kepada 73-71% pada tahun kedua dan mendatar pada 66-70% pada tahun ketiga hingga kelima selepas transplan. Tidak ada perbezaan ketara di antara pesakit dewasa dan pediatrik.

Sumber: Laporan ke-13 Registri Transplan Nasional Malaysia (2016)

Di PTS/UKM, data transplan dari 2013 sehingga 2018 yang meliputi 170 pesakit (92 TSSH-Allo dan 78 TSSH-Auto) menunjukkan kadar OS dan median OS untuk semua pesakit adalah 63.5% dan 58.3 bulan dan OS untuk pesakit TSSH-Allo adalah 64.1% dan 61.9 bulan dan untuk TSSH-Auto adalah 62.8% dan 58.8 bulan. Kematian dalam tempoh 100 hari selepas infusi sel stem (TRM) adalah rendah, iaitu 15.7% untuk TSSH-Allo dan 1.3% untuk TSSH-Auto dan penyebab utama adalah jangkitan kuman (60%) dan GvHD (13.3%). Penyebab utama kematian dalam kalangan penerima TSSH adalah kanser relaps (30%) dan sepsis adalah sebab kedua paling kerap (17.7%).

Kanser relaps kekal sebagai punca utama kegagalan TSSH di seluruh dunia. Kanser relaps selepas TSSH mempunyai prognosis buruk, respons yang rendah terhadap rawatan dan tempoh hidup yang singkat (Fadilah & Goh 2009). Oleh itu, strategi pasca-TSSH untuk memantau, mengiktiraf dan menghalang kanser relaps adalah amat berharga.

Cabaran dan Hala Tuju TSSH di UKM

Di PTS, beberapa strategi telah dibangunkan dengan kerjasama daripada jabatan/unit lain di PPUKM untuk memperbaiki kajian klinikal daripada TSSH terutamanya untuk menurunkan risiko kanser relaps pasca-TSSH. Untuk pesakit yang berisiko tinggi, kanser relaps terhasil daripada saki baki penyakit walaupun pada tahap yang sangat rendah (*Minimum Residual Disease*, MRD). Oleh itu, kami kini giat melaksanakan pelbagai strategi untuk mengesan, memantau dan membasmi MRD. Strategi yang dijalankan di PTS/UKM termasuklah adalah seperti berikut:

1. Melakukan ujian imbasan tomografi berkomputer dengan perlepasan positron atau *positron emission tomography-computerised tomography* (PET-CT) sebelum TSSH, kerana kajian kami dan kajian terdahulu menunjukkan bahawa dengan melaksanakan FDG PET-CT sebelum TSSH ke atas pesakit limfoma yang agresif mempunyai nilai prognostik. Pesakit dengan PET-CT sebelum TSSH yang negatif (*Complete Metabolic Response*, CMR) akan menghasilkan PFS yang lebih baik (Kiat et al. 2016; Sauter et al. 2015).
2. Menggunakan ujian STR multipleks panel dengan loci sangat bermaklumat yang terbaru untuk memberi petunjuk yang lebih tepat tentang risiko kanser relaps.

3. Menjalankan *in vivo purging* dengan Rituximab anti-CD20 sebelum penuaian sel stem CD34+ darah periferi dilakukan secara aferesis terutamanya untuk kes kanser yang melibatkan sum-sum tulang dan kaedah ini terbukti berkesan dalam mencapai pengremitan klinikal dan molekular yang lengkap (Belhadj et al. 2004).
4. Memberi infusi Brentuximab anti-CD30 kepada pesakit *Hodgkin lymphoma* selepas TSSH untuk menurunkan risiko kanser relaps kerana Brentuximab yang diberi sebagai *post-transplant maintenance* memberi keputusan yang lebih baik daripada jika diberi ketika kanser relaps (Chidiac et al. 2016).
5. Memberi profilaksis perencat aktiviti kines tirosin (*Tyrosine Kinase Inhibitor*, TKI) kepada pesakit selepas menjalani TSSH, contohnya imatinib/nilotinib untuk pesakit *Philadelphia chromosome positive* (Ph+) ALL (Liew et al. 2016) dan *sorafenib* kepada pesakit *fms-like tyrosine kinase 3 positive* (FLT3+) AML (Burchert et al. 2018).
6. Memperkenalkan regimen *conditioning* thiotepa untuk pesakit limfoma sistem saraf pusat (Defilipp et al. 2017).
7. Memberi infusi sel limfosit penderma.
 - a. Sebagai langkah pencegahan kepada pesakit dengan *mixed donor chimerism* untuk meningkatkan tindak balas GvL.
 - b. Sebagai langkah profilaktik kepada pesakit yang berisiko tinggi untuk kanser relaps.
 - c. Untuk merawat kanser relaps yang ketara (Nuria et al. 2017),
8. Memberi ubatan lenalidomide kepada pesakit mieloma selepas menjalani TSSH yang terbukti mampu meningkatkan PFS berbanding plasebo (Mccarthy et al. 2017).

Selain daripada memperbaiki keputusan dan kesudahan pesakit dengan cara menurunkan kadar kanser relaps selepas TSSH, agenda penting yang giat diusahakan di PTS/PPUKM adalah untuk membolehkan lebih ramai pesakit mendapatkan rawatan TSSH. Masalah utama yang dihadapi oleh pesakit adalah kekangan kewangan kerana hanya beberapa buah hospital kerajaan yang memberi rawatan ini dengan subsidi kerajaan. Ini menyebabkan pesakit terpaksa menunggu lama untuk mendapat rawatan TSSH. Pesakit akan dirujuk kepada institusi kebajikan sosial dan persatuan bukan kerajaan (*non-governmental organisation*, NGO) seperti MAKNA, Pusat Zakat dan lain-lain seawal yang mungkin.

Bagi mengatasi masalah bilangan penderma sepadan dalam kalangan adik-beradik yang rendah, kami telah memulakan TSSH daripada penderma bukan bersaudara (*matched unrelated donor*, MUD) pada 2017 dengan kerjasama pakar dari dalam dan luar negara. Strategi untuk mengurangkan kadar GvHD yang merupakan komplikasi utama transplan MUD juga sedang giat dibangunkan.

Memandangkan peningkatan bilangan pesakit yang telah dan bakal menjalani TSSH, kami telah menubuhkan kumpulan sokongan kanser darah bagi para pesakit. Pelbagai aktiviti untuk meningkatkan kesedaran dan memberi pendidikan kepada masyarakat dan kakitangan perubatan tentang peranan dan prosedur TSSH juga dijalankan. Ini penting kerana mereka, iaitu kakitangan dan masyarakat juga mungkin terlibat dalam pengesanan dan penjagaan pesakit. Sesungguhnya, ini akan memastikan bahawa penerima TSSH akan dirujuk lebih awal kepada pakar transplan sel stem jika mereka mengalami komplikasi walaupun lama selepas prosedur transplan.

Imunoterapi Berasaskan Sel

Imunoterapi berasaskan sel (*cellular immunotherapy*, CIM) merupakan satu kemajuan utama dalam rawatan kanser yang dikhususkan buat pesakit tertentu (*personalized cancer treatment*). CIM adalah rawatan bersifat inovatif yang memanfaatkan sistem keimunan pesakit untuk membasmi sel kanser. CIM yang dijalankan di PTS/UKM merangkumi rawatan yang menggunakan sel imun efektor seperti sel dendritik (DC) dan sel T. Pengelakkan tumor daripada pemantauan sistem keimunan badan (*host immunosurveillance*) yang terhasil daripada interaksi sel imun yang kompleks dalam persekitaran tumor mikro (*tumour microenvironment*) memainkan peranan yang penting dalam proses pembentukan tumor (*tumorigenesis*). Terapi kanser konvensional secara pembedahan, kemoterapi dan radioterapi bukan sahaja memusnahkan sel kanser, tetapi juga secara tidak sengaja menyekat tindak balas antitumor dengan mengurangkan keupayaan tindak balas sel T pengawal atur dan sel T sitotoksik. Di samping itu, kemoterapi dan radioterapi juga mempunyai kesan sampingan yang tidak menyenangkan serta boleh mengancam nyawa. Sebaliknya, terapi kanser menggunakan DC telah dikaitkan dengan kesan sampingan yang minimum, seperti tindak balas setempat yang ringan pada tempat suntikan.

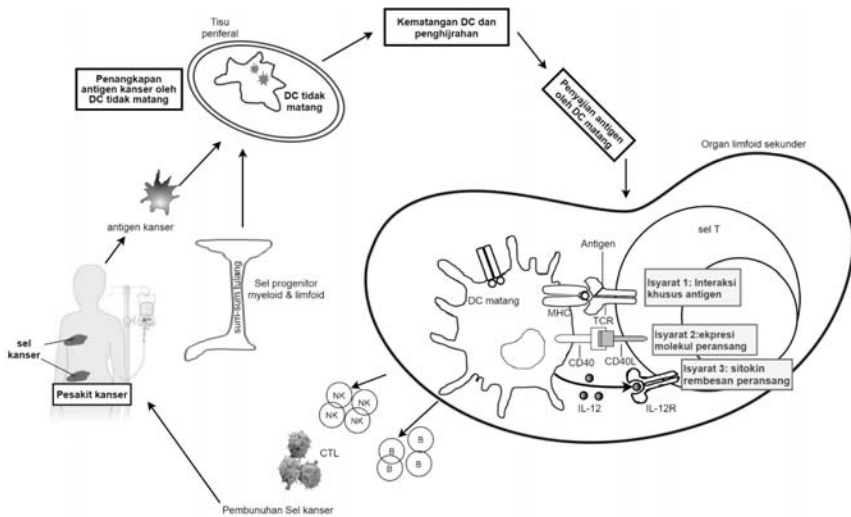
DC pertama kali ditemui oleh Ralph Steinman dan Zanvil Cohn (Sabado et al. 2017) pada 1970. Sebagai pengiktirafan ke atas kepentingan DC dalam sistem imun manusia, Ralph Steinman dianugerahkan beberapa anugerah berprestij seperti *Gairdner Foundation Award* pada 2003, anugerah Albert Lasker pada 2007 dan Nobel Prize dalam bidang perubatan pada 2011 (Mellman & Nussenzweig 2011; Nussenzweig & Mellman 2011). Seterusnya penemuan mencetuskan konsep DC sebagai *sentinels of the immune system* yang berperanan untuk meninjau tisu dan mengarahkan sistem imun adaptif sebagai tindak balas kepada ancaman luar (Banchereau & Steinman 1998). Pada tahun 2000, beberapa sitokin dan faktor transkripsi utama yang mengawal pembiakan dan diversifikasi DC telah ditemui. Rentetan daripada penemuan itu, faedah terapeutik DC sebagai terapi untuk membasmi infeksi, kanser, dan penyakit autoimun kini sedang giat dibangunkan dalam dunia akademik dan industri.

Disebabkan kepentingan DC dalam induksi dan kawalan keimunan, kefahaman biologi yang mendalam merupakan teras kepada pembangunan imunoterapi berasaskan DC untuk rawatan kanser, jangkitan kronik dan penyakit autoimun.

Sel penyaji antigen (*Antigen-Presenting Cells*, APC) adalah kritikal untuk *antigen-specific priming of T cells* (Hart 1997). DC adalah APC yang paling cekap sehingga ia digelar sebagai profesional APC kerana ia sahaja yang berupaya meransang sel T belum matang (*resting naïve T cells*), manakala APC lain seperti sel B dan monosit hanya berupaya meransang sel T yang telah diaktifkan atau sel T ingatan (*activated or memory T cells*) (Fadilah & Cheong 2007). DC adalah sel yang mempunyai *dendrites* (Rajah 4b) dan didefinisikan sebagai sel *lineage-negative* (Lin⁻DR⁺). Antara sel-sel Lin⁻DR⁺, terdapat dua subset DC di dalam darah periferi, iaitu mieloid dan plasmaitoid DC (MDC dan PDC) yang kini dieksploitasi untuk tujuan perubatan (Hart et al. 2001).

DC terjana daripada sel induk mieloid dan limfoid dalam sum-sum tulang dan bertukar kepada DC tidak matang yang mempunyai keupayaan fagositik atau “menelan pathogen” yang tinggi (Rajah 9). Selepas ‘menangkap’ antigen dengan kehadiran isyarat pengaktifan inflamasi atau infeksi, DC tidak matang akan menjadi matang. Seterusnya DC berpindah kepada organ limfoid bagi mengarahkan penyajian antigen kepada sel T lalu mendorong dan merangsang tindak balas imun yang khusus-antigen. Selain itu, DC matang boleh mendorong pengaktifan sel NK dan penukaran sel B kepada sel pembentukan antibodi (Ferlazzo et al. 2002). Oleh itu, DC

bertindak sebagai penghubung yang penting antara sistem imun bawaan (innate) dan adaptif. Keupayaan unik DC ini membolehkan sistem imun dimanipulasikan untuk tujuan rawatan.



RAJAH 9 Mekanisme antikanser terapi sel dendritik (DC)

Sel DC terjana daripada sel progenitor mieloid dan limfoid dalam sum-sum tulang kepada DC tidak matang. Selepas menangkap antigen dengan kehadiran isyarat pengaktifan inflamasi atau infeksi, DC tidak matang pada tisu periferat akan menjadi matang. DC matang akan berhijrah ke organ limfoid sekunder untuk menyajikan antigen kepada sel T untuk mengaktifkan sel-T khusus antigen. Interaksi di antara antigen dengan sel T (isyarat 1) akan mencetuskan pembentukan sel T sitotoksik (*Cytotoxic T Cells*, CTL) yang khusus antigen melalui (isyarat 2) ekspresi molekul perangsang dan (isyarat 3) rembesan sitokin perangsang. Selain itu, DC matang boleh mendorong pengaktifan sel NK dan penukaran sel B kepada sel pembentukan antibodi. Untuk tujuan rawatan, DC akan didedahkan kepada kanser antigen sama ada diluar badan atau di dalam badan yang akan menghasilkan CTL yang khusus antigen dalam jumlah yang besar. CTL ini kemudian disuntik ke dalam badan pesakit untuk menjejaki sel kanser dan apabila bertemu dengan sasarannya, CTL akan membunuh sel kanser.

Mekanisme Antikanser Sel Dendritik (DC)

Matlamat utama terapi anti kanser DC adalah untuk merangsang sel T sitotoksik (*cytotoxic T cells*, CTL) yang mengenal pasti sel kanser secara khusus dan seterusnya membasmi sel kanser tersebut (Palucka & Banchereau 2012, 2014).

Kajian haiwan menunjukkan di samping mencetuskan tumor-khusus CTL, DC juga berupaya untuk meningkatkan keimunan sel NK (Lion et al. 2012). Kajian klinikal menunjukkan peningkatan bilangan dan aktiviti sel NK dalam kalangan 50% pesakit yang menerima terapi DC (Boudreau et al. 2009). Kajian ini membuktikan bahawa CTL dan sel NK memainkan peranan penting dalam mekanisme pembasmian kanser oleh terapi DC.

Semenjak tahun 1990-an, DC telah digunakan dalam kajian klinikal untuk pesakit kanser pepejal. Dalam kajian klinikal yang telah dilaksanakan, terapi DC paling banyak diberi kepada pesakit malignan melanoma (Schadendorf et al. 2006), dan lebih daripada 1250 pesakit telah dirawat, diikuti dengan kanser prostat (melebihi 750 pesakit), malignan glioma (melebihi 500 pesakit), dan kanser ginjal (melebihi 250 pesakit) (Anguille et al. 2014). Kajian klinikal fasa III sipuleucel-T (Provenge®), telah menunjukkan korelasi positif di antara tindak balas khusus antigen dengan peningkatan jangka hayat keseluruhan pesakit kanser prostat. Manfaat kepada jangka hayat pesakit telah membawa kepada kelulusan pertama FDA untuk terapi DC (Kantoff et al. 2010). Kajian metaanalisis telah menunjukkan kesan antikanser dapat dijana ke atas 77% pesakit kanser prostat dan 61% kanser ginjal yang menerima terapi DC (Draube et al. 2011). Memandangkan kebanyakan pesakit dalam kajian ini mengalami kanser yang telah merebak pada bahagian badan yang lain (kanser metastasis), keputusan kajian ini mengesahkan bahawa terapi DC berupaya untuk menjana kesan antikanser yang berkesan walaupun terhadap kanser yang berada pada peringkat lanjut serta gagal dibasmi dengan pelbagai kaedah rawatan konvensional.

Penjanaan DC dalam Model Praklinikal

Kaedah untuk mengasingkan DC daripada darah periferi memakan masa, malahan kuantiti DC yang dihasilkan adalah rendah (Alejandro Lopez et al. 2002). Keupayaan untuk menjana DC dalam kuantiti yang besar menggunakan sistem kultur *in vitro* daripada sel stem CD34⁺ sum-sum tulang dan darah tali pusat membolehkan penjanaan DC untuk tujuan perubatan.

Kami telah berjaya menjana model *in vitro* untuk penghasilan DC daripada sel stem CD34⁺ yang diperolehi daripada darah tali pusat (Fadilah et al. 2007). Kajian ini menunjukkan buat pertama kali bahawa sel stem CD34⁺ tali pusat (CB-CD34⁺) boleh menghasilkan MDC dan MDC adalah

penting untuk meningkatkan tindak balas antileukemia selepas TSSH (Ferlazzo et al. 1999). Selain daripada menjana MDC untuk pembuatan DC vaksin, model *in vitro* ini boleh digunakan untuk mengkaji asal usul penghasilan DC dan pembezaan DC (Wahid et al. 2005).

Bagi mengelakkan kesulitan dalam mempelajari fungsi DC dalam tisu badan, satu model *in vivo* yang dapat menampung pembentukan DC dalam pelbagai tisu badan diperlukan. Kumpulan kami telah menjana satu model *in vivo*, iaitu model kimera manusia-tikus yang berupaya menjana DC manusia daripada CB-CD34+ dan menyokong proses pemindahan DC pada tisu yang berbeza (Wahid et al. 2005). Dengan menggunakan model kimera ini, kami menjalankan eksperimen untuk mengkaji tindak balas di antara sel T penderma dengan DC penerima TSSH-Allo. Kajian kami menunjukkan DC penerima dalam tisu sum-sum tulang dan limpa boleh mendorong aktiviti sel T penderma yang berperanan penting dalam pembentukan GvHD selepas TSSH-Allo (Vuckovic et al. 2008). Pembentukan model kimera ini menyediakan satu platform untuk mengkaji tindak balas imun dalam TSSH-Allo dan untuk mengeksploitasi sel imun bagi menurunkan risiko GvHD dan meningkatkan kesan *graft versus leukemia* dalam penerima TSSH-Allo.

Penjana DC untuk Aplikasi Klinikal

Kaedah semasa untuk menjana DC yang digunakan dalam kajian klinikal termasuklah perbezaan/penukaran daripada sel pelopor monosit atau sel pelopor hematopoetik CD34+, dan yang paling terbaru, pengasingan dan pengayaan subset DC daripada darah periferi. Kajian praklinikal dan klinikal menunjukkan DC yang diperolehi daripada sel pelopor monosit dan sel stem CD34+ mampu merangsang tindak balas sel yang khusus terhadap antigen (Sabado et al. 2017).

Proses pembezaan/penukaran DC daripada monosit yang dipungut/diperolehi daripada darah periferi atau proses aferesis adalah kaedah yang paling kerap digunakan di kebanyakan pusat rawatan termasuk di PTS/UKM. DC yang diperolehi melalui proses ini dipanggil monosit-DC (Mo-DC), dan adalah jenis DC yang paling banyak digunakan untuk aplikasi klinikal. Pada mulanya, sel mononuklear (MNC) akan diasingkan daripada darah periferi menggunakan mesin leukaferesis. CD14+ monosit yang dipencilkan daripada MNC darah periferi dengan kaedah kepatuhan plastik atau pemilihan positif menggunakan manik immunomagnetik, akan

dikultur dalam *interleukin-4* (IL-4) dan faktor ransangan koloni granulosit makrofaj (*Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor*, GM-CSF) selama beberapa hari bertukar kepada DC pramatang. DC pramatang didedahkan kepada agen perangsang kematangan dan dimuatkan dengan tumor antigen untuk beberapa hari. Kemudian, DC matang akan dituai dan dikrioawetkan di dalam vial yang kecil yang kemudiannya dicairkan sebelum disuntik kepada pesakit.

Allogenic DC boleh menjadi satu sumber yang menarik untuk rawatan kerana sel ini boleh dipencilkan daripada penderma bukan saudara yang sihat tidak seperti pesakit kanser yang mempunyai fungsi sistem imun yang telah mengalami kepingcangan (Pinzon-Charry et al. 2005). Walaupun proses pembuatan allogenic DC adalah mahal dan memakan masa, ia akan membolehkan rawatan *off-the-shelf* yang akan lebih berdaya maju serta menarik minat syarikat farmaseutikal. MDC daripada darah tali pusat merupakan satu sumber allogenic DC yang baik (Kumar et al. 2015) dan telah ditemui mempunyai tindak balas antitumor pada pesakit dengan sel karsinoma ginjal (Florcken et al. 2013). Kajian kami telah berjaya menjana MDC dalam kuantiti yang banyak daripada darah tali pusat yang mampu berfungsi seperti DC dalam darah manusia (Vuckovic et al. 2008; Wahid et al. 2005). Langkah-langkah dalam penjanaan DC meliputi:

1. Pemencilan sel.
2. Kultur sel
3. Analisis fenotipik dan aktiviti sel.

Produksi DC untuk aplikasi klinikal perlu dilakukan di makmal cGMP dan mematuhi garis panduan yang telah ditetapkan oleh Kementerian Kesihatan Malaysia (Wahid & Piaw et al. 2019).

Kajian Klinikal Terapi DC untuk Pesakit Kanser Darah

Efikasi: Kemajuan ketara dalam kefahaman biologi DC dan sel T efektor dan sel T pengawal atur telah membuka laluan kepada pembangunan rawatan berasaskan DC. Terapi DC telah diterokai dalam kajian klinikal kanser darah, termasuklah, NHL, AML, chronic myelogenous leukemia (CML), chronic lymphocytic leukemia (CLL), adult T cell leukemia/limfoma, dan mieloma (Weinstock et al. 2017). Bilangan pesakit kanser darah yang

menerima terapi DC adalah kecil berbanding dengan pesakit kanser pepejal dan kebanyakan data melaporkan terapi DC dalam *indolent lymphomas* (kategori limfoma yang kurang agresif).

Kajian awal terapi DC ke atas 10 pesakit *indolent B-cell NHL* menghasilkan 50% kadar pengremitan keseluruhan (*Overall Remission Rate*, ORR) dan tempoh bebas rawatan 6.6 sehingga 25 bulan. Kesemua pesakit menerima terapi tanpa kesan sampingan yang ketara (Lin et al. 2014). Selanjutnya kajian ke atas 35 pesakit *follicular lymphoma* yang diberi *tumor idiotype vaccine* menunjukkan 65% pesakit mencapai respons imunologik, 22% regresi tumor dan 70% *stable disease* (tumor yang tidak berubah saiz dan lokasi) selama 43 bulan tempoh susulan (Timmerman et al. 2002). Kajian lain menggunakan DC yang dikultur dengan sel tumor autologous menghasilkan respons klinikal dan penyakit stabil ke atas 6 (33%) dan 8 (44%) pesakit (Di Nicola et al. 2009). Setakat ini, terdapat maklumat terhad mengenai keberkesanan terapi DC untuk DLBCL, iaitu jenis limfoma yang agresif dan paling kerap di Malaysia. Oleh itu, kajian selanjutnya yang memastikan jenis dan regimen terapi DC yang berkesan dan selamat untuk pesakit DLBCL adalah sangat diperlukan.

Keselamatan: Rawatan kanser konvensional bukan sahaja memusnahkan sel kanser, malah ia juga dapat menyekat tindak balas antitumor dengan menurunkan bilangan CTL. Tambahan pula kemoterapi dan radioterapi mempunyai kesan sampingan yang serius yang boleh mengakibatkan kematian.

Sebaliknya, terapi DC dikaitkan dengan kesan sampingan yang minimum, seperti reaksi setempat yang ringan dan sementara seperti sengal, ruam dan gatal di tempat suntikan (Anguille et al. 2014). Kesan sampingan sistemik seperti demam, kelesuan, dan gejala seperti penyakit influenza juga boleh berlaku tetapi jarang sekali pada tahap yang serius (Draube et al. 2011). Satu kebimbangan tentang imunoterapi adalah pencetusan keautoimunan. Walau bagaimanapun, berbeza dengan kaedah imunoterapi lain yang menggunakan antibodi monoklonal, sitokin dan *immune checkpoint inhibitors*, terapi DC jarang sekali dikaitkan dengan ketoksikan keautoimunan (Amos et al. 2011).

Kualiti hidup merupakan kesudahan penting yang amat didambakan dalam penilaian rawatan antikanser yang baru. Lebih-lebih lagi bagi pesakit yang tidak mempunyai peluang untuk sembuh. Kajian ke atas 55 pesakit kanser ginjal menunjukkan terapi DC tidak mendatangkan kesan negatif terhadap kualiti hidup (Leonhartsberger et al. 2012). Selaras dengan

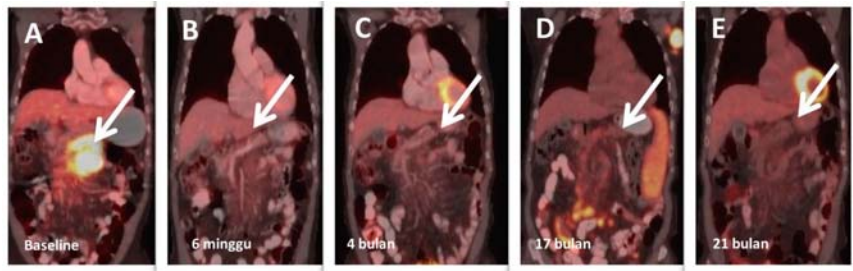
ketoksikan yang rendah dan pengekalan kualiti hidup yang jauh lebih baik berbanding dengan ubatan farmaseutikal, terapi DC dijangka akan menjadi pilihan utama pengidap kanser berusia lanjut atau kurang cergas.

Inovasi Rawatan Kanser Darah Berasaskan DC

Hasil rawatan konvensional untuk pesakit dewasa yang menghidap NHL didapati sudah kurang berkesan kerana sejumlah signifikan pesakit mengalami kanser relaps dan kemorefraktori (Crump et al. 2017). Walaupun golongan pesakit ini boleh dirawat dengan TSSH tetapi pendekatan ini adalah hanya boleh diguna pakai untuk sebahagian kecil pesakit. Tambahan pula prognosis (peluang atau ramalan penyembuhan) pesakit NHL yang kanser relaps selepas TSSH amatlah mengecewakan (Nagle et al. 2013).

Strategi baru kini sedang diterokai untuk meningkatkan kadar penyembuhan atau pengremitan dan menurunkan kadar relaps. Ini telah memberi inspirasi kepada pakar perunding di PTS/UKM untuk membangunkan program rawatan DC terapi yang pertama di negara ini. Setelah pesakit pertama dirawat pada 2000 di PTS/UKM, program terapi DC ini dipergiatkan melalui kolaborasi penyelidikan di antara PTS/UKM dengan *International Cancer Vaccine Society (ICVS)*, *Tokyo Clinic and Research Institute* dan *University of Maryland School of Medicine* dan *Hasumi International Research Foundation (HIRF)*. Kumpulan pakar terapi DC yang terkemuka dari Jepun dan USA ini telah melawat PTS/UKM pada 2010 dan membentangkan keputusan klinikal daripada satu strategi rawatan baru berasaskan DC yang dikenali sebagai *Human Initiated Therapeutic Vaccine (HITV)* (Mann et al. 2009) kepada lebih 100 pesakit yang menghidapi pelbagai jenis kanser pepejal yang telah merebak. Mereka menunjukkan bahawa rawatan baharu ini berupaya menghasilkan ORR sebanyak 80%, CR 50% dan jangka hayat bebas kanser sehingga tiga tahun (Hasumi et al. 2011). Tidak ada kesan sampingan yang signifikan dilaporkan. Kajian ini membuktikan rawatan HITV boleh meningkatkan tindak balas imun dan memperbaiki keputusan klinikal walaupun pada kanser yang telah merebak dengan meluas. Protokol HITV merangkumi gabungan suntikan *intratumoral* DC pramatang (*immature DC*, iDC), *intravenous* sel T yang aktif (*activated T Cells*, aTC) dan disusuli dengan radioterapi kepada tumor yang telah disuntik dengan iDC. Setelah selesai radioterapi, pesakit akan diberi suntikan iDC dan aTC sekali lagi. PET-CT

akan dilakukan enam minggu selepas suntikan iDC/aTC kedua dan setiap tiga bulan selepas itu untuk memantau efikasi rawatan. Autologous CTL yang dipencilkan daripada darah periferi pesakit akan disuntik ke dalam lesi yang PET-CT positif (lesi yang FDG avid dalam imej PET-CT susulan (Rajah 10).



RAJAH 10 Imej PET-CT pesakit sebelum rawatan dan selepas rawatan *Human Initiated Therapeutic Vaccine* HITV (A-E)

Protokol HITV merangkumi gabungan suntikan *intratumoral* DC pramatang (*immature DC*, iDC), *intravenous* sel T yang aktif (*activated T cells*, aTC) dan disusuli dengan radioterapi kepada kanser yang telah disuntik dengan iDC. Setelah selesai radioterapi, pesakit akan diberi suntikan iDC dan aTC sekali lagi. PET-CT akan dilakukan 6 minggu selepas suntikan iDC/aTC kedua dan setiap tiga bulan selepas itu untuk memantau keberkesanan rawatan. sel T sitotoksik (*cytotoxic T cells*, CTL) yang dipencilkan daripada darah periferi pesakit akan disuntik ke dalam lesi yang PET-CT positif. (A) Sebelum rawatan, imej PET-CT pesakit menunjukkan kanser di sekitar pankreas dan kelenjar limfatik mesenterik dari kawasan T12 hingga L5, yang dikenal pasti sebagai sasaran untuk suntikan iDC; (B) Enam minggu selepas selesai rawatan HITV, PET-CT menunjukkan pengremitan lengkap (*complete remission*, CR); (C) Empat bulan kemudian, PET-CT menunjukkan lesi positif melibatkan kelenjar limfatik di leher dan ketiak, yang kemudiannya disuntik dengan CTL dan lesi tersebut menjadi stabil; (D) Tujuh belas bulan kemudian, pesakit mengadu sakit pada bahagian abdomen dan PET-CT menunjukkan lesi tersebut membesar semula dan seterusnya pesakit menerima kemoterapi pada dos yang rendah yang membawa kepada (E) PET-CT negative, iaitu pengremitan lengkap yang kedua (CR2).

Asas kepada rawatan HITV ini adalah radioterapi yang akan mengurangkan beban tumor serta mewujudkan tindak balas keradangan (dengan penjaan dan rembesan sitokin). Situasi ini akan (i) meningkatkan penyerapan produk tumor oleh DC, (ii) mendorong kematangan DC dan (iii) menggalakkan penghijrahan DC ke nodus limfa setempat dan tindak balas antitumor akan dijana. Infusi aTC bertujuan untuk merangsang aktiviti antitumor melalui penghasilan CTL dan rembesan sitokin. Oleh

yang demikian, suntikan iDC dan aTC sebelum dan selepas radioterapi akan membawa kepada pengenalanpastian tumor antigen oleh iDC dan maklumat tumor antigen ini kemudian disajikan kepada sel T untuk memulakan acara sitotoksik yang membawa kepada pemusnahan sel kanser (Pievani et al. 2011). Sehingga tahun 2018, lebih 1000 pesakit yang mempunyai tumor tahap lanjut termasuk kanser payu dara, kolorektum dan gastrik telah dirawat di ICVS Tokyo dengan rawatan HITV dengan hasil klinikal yang menggalakkan (Hasumi et al. 2013).

Program Terapi DC untuk Pesakit Kanser Darah di UKM

Diilhamkan daripada hasil rawatan HITV yang amat memberangsangkan terhadap pesakit kanser pepejal, kami mereka bentuk satu kajian klinikal untuk merawat pesakit kanser relaps dan refraktori NHL dengan HITV. Seterusnya, sebuah kumpulan penyelidikan “*UKM-Hasumi DC vaccine*” yang terdiri daripada pakar dalam bidang terapi sel, hematologi, onkologi, radioterapi, radiologi intervensional dan perubatan nuklear dari Jepun, USA dan Malaysia telah ditubuhkan. Pada peringkat awal, kami memberi tumpuan kepada pesakit B-cell NHL kerana ia adalah kanser darah yang paling kerap dalam kalangan pesakit dewasa di Asia dan negara ini dan sehingga kini rawatan konvensional masih belum berjaya mengawal penyakit ini.

Kajian klinikal peringkat awal bermula pada tahun 2013 mendapat dana terkumpul sebanyak RM1 juta daripada HIRF. Kajian ini melibatkan pesakit yang layak mesti mempunyai tumor yang boleh disuntik dan selamat untuk rawatan radioterapi, telah gagal beberapa regimen kemoterapi dan tidak sesuai untuk menjalani rawatan TSSH dan mempunyai jangka hayat tidak kurang dari tiga bulan. Setelah melalui proses saringan yang ketat, hanya lima pesakit yang layak menyertai kajian ini. Empat pesakit yang berusia 60 hingga 70 tahun selesai menerima kesemua komponen rawatan dan ujian pemantauan kajian, manakala seorang pesakit tidak dapat melengkapkan rawatan susulan dan kajian. Ini merupakan laporan pertama penggunaan DC terapi untuk pesakit kanser darah di negara ini (Zakaria et al. 2019).

Pesakit pertama berusia 70 tahun menghidap kemorefraktori *Mantle Cell Lymphoma* (MCL) yang melibatkan hepar, limpa dan kelenjar limfatik pada abdomen dan pelvis yang tidak bertindak balas kepada dua regimen

kemoterapi yang berbeza. Pesakit mencapai pengremitan penuh yang pertama (*first complete remission*, CR1) enam minggu selepas tarikh mula suntikan DC. Empat bulan selepas HITV, PET-CT menunjukkan lesi positif yang kecil pada kelenjar limfatik leher yang kemudiannya disuntik dengan CTL. Lesi tersebut menjadi stabil. Namun, 17 bulan kemudian, lesi tersebut mula membesar semula dan pesakit menerima kemoterapi pada dos yang rendah (bendamustine) yang membawa kepada pengremitan penuh yang kedua (CR2). Pesakit berada dalam keadaan bebas kanser dengan kualiti hidup yang baik melepasi tempoh tiga tahun selepas HITV (Rajah 10). Pesakit kedua berusia 65 tahun menghidap relaps *follicular lymphoma* yang melibatkan kelenjar limfatik di abdomen dan pelvis yang tidak respons kepada dua jenis regimen kemoterapi. Seperti pesakit pertama, pesakit ini tidak layak untuk TSSH-Auto kerana faktor usia yang lanjut dan tahap kecergasan yang kurang memuaskan. Pesakit mencapai pengremitan separa (*partial remission*, PR) enam bulan selepas tarikh mula rawatan HITV. Sembilan bulan selepas HITV, CTL disuntik ke dalam sisa kanser yang positif PET-CT. PET-CT yang seterusnya menunjukkan tumor yang stabil. Suntikan iDC dan aTC diulang 21 bulan selepas suntikan iDC dan aTC yang pertama yang menghasilkan pengecutan tumor dan status bebas limfoma selama empat tahun selepas HITV. Pesakit ketiga berusia 60 tahun menghidap kemorefraktori MCL yang melibatkan kelenjar limfatik di abdomen dan pelvis, sum-sum tulang dan tisu bawah kulit pada bahagian abdomen. Pesakit keempat berusia 64 tahun menghidap kemorefraktori DLBCL, pada tahap empat yang melibatkan pankreas, perut, hepar, limpa, kelenjar adrenal, ginjal, dan kelenjar limfatik pada bahagian medistinum dan aorta. Pesakit ketiga dan keempat tidak mencapai CR selepas menerima dua jenis regimen kemoterapi dan sel stem hematopoetik juga gagal dipungut daripada pesakit untuk TSSH-Auto. Kedua-dua pesakit mengalami kesan sampingan yang serius dan kemerosotan kualiti hidup (*ECOG performance status* melebihi tiga) dengan kemoterapi dan diputuskan oleh pakar hematologi tidak sesuai untuk diberi kemoterapi lagi. Pesakit ketiga mencapai CR1 enam minggu selepas tarikh mula rawatan HITV dan pesakit keempat mencapai CR1 selepas tiga bulan. Kedua-dua pesakit kekal berstatus CR sehingga masa syarahan ini dinukil pada Ogos 2019 (enam bulan selepas tarikh mula HITV). Pesakit juga mengalami peningkatan kualiti hidup yang ketara tubuh (*ECOG performance status* satu, dua) dan pengurangan rasa sakit melebihi 70% selepas enam minggu. Kesemua pesakit selesai dengan prosedur suntikan intratumoral iDC dan

tidak mengalami kesan sampingan yang signifikan daripada keseluruhan protokol rawatan. Kadar CR adalah 75% dan tempoh hayat melebihi tiga tahun dilaporkan untuk dua pesakit berbanding dengan tempoh hidup kemorefraktori NHL yang dijangkakan cuma kira-kira enam bulan. Keputusan positif ini menunjukkan rawatan baharu berasaskan autologous DC/sel T adalah selamat dan boleh dilakukan untuk pesakit kemorefraktori NHL yang berusia lanjut dan tidak dapat menjalani TSSH. Menariknya, DC dan sel T yang aktif masih boleh dipencilkan dan dikembangkan daripada pesakit yang telahpun menerima banyak kitaran kemoterapi. Rawatan baharu ini berpotensi untuk menghasilkan pemanjangan tempoh hayat dan peningkatan kualiti hidup pesakit yang mempunyai kanser peringkat lanjut. Selain itu, prosedur implantasi sel boleh dilaksanakan dengan selamat pada pesakit tua dan tidak cergas. Penemuan awal yang positif ini perlu disahkan dengan menjalankan kajian prospektif yang melibatkan bilangan pesakit yang lebih besar.

Hala Tuju Program Terapi DC di UKM

Hasil keputusan kajian kami yang memberangsangkan dan profil keselamatan rawatan HITV yang baik untuk pesakit limfoma telah mendorong mereka bentuk satu kajian baru untuk menilai keselamatan dan keberkesanan rawatan yang menggabungkan DC dengan kemoterapi piawai seperti R-CHOP untuk pesakit yang baru didiagnosis DLBCL. Kajian ini diharap dapat mengurangkan kadar kegagalan yang tinggi kepada rawatan kemoterapi piawai (Coiffier & Sarkozy 2016). Walau bagaimanapun, kajian klinikal yang serupa belum pernah dilaporkan. Kajian terdahulu menunjukkan terdapat interaksi sinergi yang kuat di antara imunoterapi sel dengan kemoterapi dan radioterapi. Kemoterapi dan radioterapi boleh menyediakan tumor antigen yang banyak kepada DC. Tambahan pula kemoterapi mampu mengakibatkan pembalikan penindasan sistem imun pesakit oleh tumor (*tumor-induced immunosuppression*) yang berkait dengan beban tumor yang tinggi dan mencetuskan kemusnahan tumor secara menjadikan sel tumor ini lebih terdedah kepada keimunan antitumor yang dihasilkan oleh DC (Melero et al. 2015). Justeru, gabungan sinergistik ini berpotensi untuk membasmi semua sel kanser termasuklah yang kebal kepada kemoterapi dan menurunkan risiko relaps. Kajian klinikal ini mendapat dana daripada HIRF dan sel DC dan T akan dijana oleh para saintis di makmal cGMP, PTS, PPUKM. Jika strategi ini berjaya,

pada masa hadapan DC terapi mungkin akan diintegrasikan ke dalam protokol kemoterapi yang sedia ada yang memberi isyarat terjadinya anjakan paradigma dalam rawatan kanser darah.

Sebagai respons kepada permintaan masyarakat, kumpulan penyelidikan “UKM-Hasumi DC vaccine” berhasrat untuk memperluas rawatan terapi DC kepada pesakit kanser payudara, paru-paru, usus dan lain-lain kanser. Kajian awal di UKM terhadap pesakit kanser payudara pada tahap lanjut bersama pakar kanser payudara menunjukkan bahawa rawatan HITV adalah selamat dan boleh dilaksanakan dengan berkesan. Oleh yang demikian, untuk kajian seterusnya, kriteria pemilihan pesakit dan protokol rawatan perlu diperhalusi untuk meningkatkan keberkesanan rawatan.

Dahulu, kajian klinikal adalah satu-satunya cara untuk pesakit pada banyak negara untuk mengakses ubatan yang di bawah pembangunan. Walau bagaimanapun, kajian klinikal adalah rumit dan mahal, dan ramai pesakit tidak memenuhi kriteria kemasukan kajian klinikal yang sangat ketat. Untuk mengatasi kekangan ini, sejak kebelakangan ini terdapat program khusus yang dibangunkan seperti program penyayang (*compassionate use program*) yang bertujuan untuk membolehkan pesakit yang menghidap penyakit yang mengancam nyawa dan kronik untuk mendapat ubatan di bawah pembangunan pada kadar yang segera.

Justeru, kumpulan perawat PTS/UKM telah membangunkan satu program penyayang untuk memberi kemudahan kepada pesakit kanser menerima terapi DC. Proses pemilihan pesakit untuk program ini akan dilaksanakan menurut garis panduan yang diiktiraf pada peringkat kebangsaan dan antarabangsa (Bureau; Research 2016; Yano & Yamato 2018). Selari dengan garis panduan ini, program ini hanya merangkumi pesakit kanser yang gagal dan tidak sesuai untuk terapi konvensional, tiada pilihan rawatan lain dan pesakit tidak layak untuk didaftarkan dalam kajian klinikal. Terutamanya pada pesakit yang mempunyai jenis kanser yang dari segi saintifik berpotensi untuk respons kepada terapi DC contohnya, karsinoma paru-paru, ginjal, prostat, dan pundi kencing. Program ini telah diluluskan oleh Jawatankuasa Etika dan Penyelidikan Perubatan (JEPP), PPUKM dan akan berlangsung selama tujuh tahun (2019 sehingga 2025). Pesakit akan dirawat, diurus dan dipantau dengan rapi mengikut protokol kajian klinikal yang telah diluluskan untuk pesakit dengan relaps/refraktori limfoma (Kod kelulusan SPR: UKM PPI/111/8/JEP-2018-389). Laporan kemajuan dan keselamatan pesakit juga akan dihantar kepada JEPP, PPUKM setiap enam bulan.

Rawatan Kanser Darah dengan Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T

Kejuruteraan terapi sel T merupakan strategi baru untuk merawat pesakit relaps/refraktori leukemia dan limfoma terutamanya yang tidak layak untuk menjalani TSSH atau relaps selepas TSSH. Kajian klinikal kumpulan kami memberi fokus kepada penggunaan CD19 CAR-T untuk merawat B-ALL dan B-NHL. Relaps/refraktori ALL dalam kalangan pesakit dewasa masih menjadi cabaran klinikal kerana ianya dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Kemoterapi penyelamat hanya membawa kepada jangka hayat median sehingga enam bulan dan OS selama lima tahun adalah 3-10% (Network 2018). Walaupun TSSH-Allo merupakan rawatan piawai untuk relaps/refraktori ALL, ianya tidak dapat diberikan kepada ramai pesakit disebabkan oleh kekurangan penderma yang serasi, kanser yang terlampau lanjut atau agresif dan usia tua. Jelas sekali, terdapat keperluan mendesak untuk mencari kaedah rawatan baru untuk memperbaiki prognosis pesakit relaps/refraktori ALL.

Mekanisme Antikanser CAR-T

CAR-T adalah sel limfosit yang diubah suai secara genetik, dikembangbiakkan dan disuntik semula kepada pesakit untuk memusnahkan sel kanser. CAR merupakan gabungan dua domain utama, iaitu domain pengenalan sel tumor dan domain pengaktifan sel T. CAR direka cipta secara kejuruteraan genetik untuk melakukan dua perkara:

1. Mensasarkan sel kanser melalui domain pengenalan yang biasanya adalah antibodi fragmen (scFV) pada permukaan sel T.
2. Mengaktifkan CAR-T secara memberi isyarat melalui domain pengisyaratan intrasel (*intracellular signaling domain*) yang mengakibatkan proliferasi/pembiakan dan pengaktifan sel T, seterusnya mengarah sel T sitotoksik untuk melekat kepada sel kanser yang positif untuk antibodi seperti CD19 dan memusnahkan sel kanser tersebut (Rajah 11).

Fasa rawatan CAR-T merangkumi seperti berikut:

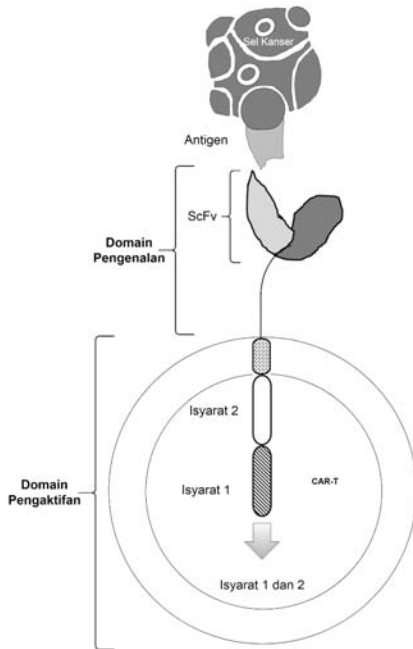
1. Saringan, termasuklah melihat kesesuaian pesakit (fungsi organ, jangkitan kuman yang aktif).
2. Aferesis dan proses pembuatan CAR-T, yang biasanya memakan masa dua hingga tiga minggu.
3. Suntikan kemoterapi *lymphodepleting*.
4. Infusi CAR-T kepada pesakit.

Kajian telah menunjukkan CAR-T menghasilkan CR yang tinggi (55 - 94%) terhadap pesakit relaps/refraktori B-ALL (Frey et al. 2016; Grupp et al. 2013; Zhang et al. 2018), malah satu kajian menunjukkan keberkesanan terapi dan penurunan kadar kesan sampingan utama, iaitu sindrom rembesan sitokin (CRS) dengan dos serendah ($1 \times 10^5/\text{kg}$) (Pan et al. 2017).

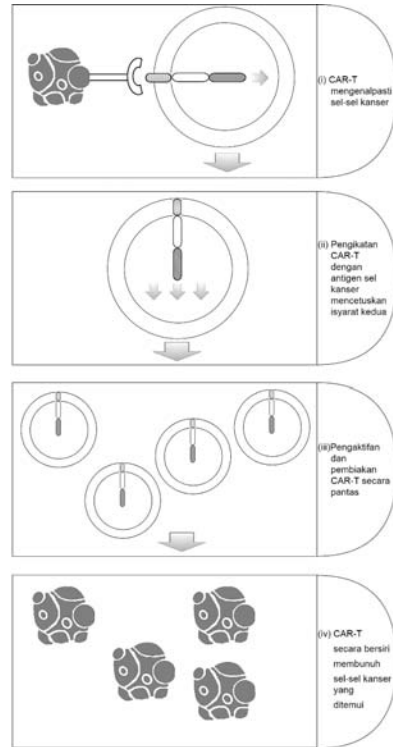
CD19 CAR-T juga menunjukkan kadar respons yang tinggi dalam relaps/refraktori B-NHL termasuklah jenis limfoma yang agresif (Locke et al. 2017; Neelapu et al. 2016) dan *indolent* (Porter et al. 2011) walaupun kepada pesakit B-NHL pada tahap lanjut. Kajian awal terhadap 15 pesakit kemorefraktori kanser darah sel B; sembilan pesakit DLBCL, dua *indolent lymphomas* dan empat leukemia limfositik kronik menunjukkan setelah menerima terapi CAR-T, kadar CR adalah 8/15 (53%), PR 4/15 (27%) dengan kadar pengremitan keseluruhan (*overall remission rate, ORR*) 80%. Ketoksikan terutamanya CRS yang melebihi gred III berlaku pada 13/15 pesakit; akan tetapi ketoksikan ini hilang dalam tempoh tiga minggu selepas infusi sel (Kochenderfer et al. 2015).

Satu kajian terkini multipusat pada pesakit kemorefraktori DLBCL, ZUMA-I (Locke et al. 2017), menunjukkan bahawa terapi CD19 CAR-T menghasilkan keputusan klinikal yang baik di mana ORR adalah 71% dan CR adalah 57%. CR tercapai selepas hanya sebulan infusi sel dan tiga pesakit mempunyai CR berterusan selepas 12 bulan. Ini adalah keputusan yang luar biasa, memandangkan CR dijangkakan hanya 8%, dan median OS 6.6 bulan bagi pesakit kemorefraktori DLBCL yang dirawat dengan terapi konvensional (Crump et al. 2017). Menariknya keberkesanan rawatan diperhatikan tanpa pemberian *bridging chemotherapy* dan semua pesakit terus melalui proses aferesis diikuti dengan kemoterapi *lymphodepleting* dan infusi CAR-T. Gred IV CRS dan neurotoksiti diperhatikan dalam 14% ($n = 1/7$) dan 57% ($n = 4/7$) pesakit, masing-masing, namun semua kesan sampingan pulih pada tempoh satu bulan dan tiada kematian pesakit akibat ketoksikan CAR-T dilaporkan.

(a)



(b)



RAJAH 11 Mekanisme antikanser CAR-T. (a) CAR (*Chimeric Antigen Receptor*) merupakan gabungan dua domain utama, iaitu domain pengenalan sel kanser dan domain pengaktifan sel T. Domain pengenalan pada permukaan sel CAR-T terdiri daripada antibodi fragmen (scFV) yang berfungsi untuk mengikat antigen kanser (*antigen recognition domain*), manakala domain pengaktifan dalam sel CAR-T terdiri daripada molekul perangsang (*co-stimulatory molecules*) yang akan mencetuskan rangkaian isyarat untuk pengaktifan, pembiakan dan pengekalan sel CAR-T di dalam badan pesakit (Isyarat 2) dan untuk pemusnahan sel kanser (Isyarat 1); b) Turutan peristiwa pembunuhan kanser oleh terapi CAR-T meliputi (i) pengenalpastian sel kanser, (ii) pengikatan antigen kanser yang khusus oleh sel CAR-T, (iii) pengaktifan sel CAR-T dan (iii) pembiakan sel CAR-T yang telah diaktifkan secara pantas (iv) sel CAR-T menjejak dan membunuh sel kanser yang ditemui dalam badan pesakit

Kajian metanalisis ke atas 18 kajian klinikal yang melibatkan 185 pesakit relaps/refraktori leukemia dan limfoma menunjukkan CD19 dan CD20 CAR-T menghasilkan kadar respons yang tinggi (ORR, 67%) dan kesan sampingan yang boleh dirawat. Kajian ini menunjukkan pemberian

kemoterapi *lymphodepleting* dan paras IL-2 yang tinggi berkaitan dengan keberkesanan rawatan, manakala domain kostimulatori CAR berkaitan dengan PFS yang baik (Zhou et al. 2018).

Secara keseluruhan, keputusan kajian menunjukkan bahawa pada ketika ini, CAR-T merupakan kaedah rawatan yang berkesan untuk relaps/refraktori leukemia dan limfoma dan potensi CAR-T untuk merawat kanser darah jenis lain seharusnya diterokai dengan lebih meluas.

Hala Tuju Program Terapi CAR-T di UKM

Memandangkan prognosis pesakit dewasa dengan relaps/refraktori ALL terutamanya kanser relaps selepas TSSH-Allo amat buruk, ini telah mendorong kami untuk merekabentuk satu kajian klinikal untuk menentukan keselamatan dan keberkesanan terapi CAR-T ke atas kategori pesakit ini. Pada awal tahun 2019, jaringan kerjasama telah dibuat dengan kumpulan CAR-T dari Negara China yang mempunyai teknologi termaju dan kumpulan penyelidik dan perawat paling berpengalaman dalam bidang terapi CAR-T. Usaha ini telah membawa kepada penubuhan sebuah Kumpulan Penyelidik CAR-T UKM yang menggabungkan para penyelidik dan pakar yang berpengalaman dalam terapi CAR-T, pakar hemato-onkologi (pesakit dewasa dan pediatrik) dan pakar hematopatologi dari Negara China dan Malaysia. Kesemua kajian yang berkaitan dengan terapi CAR-T akan dilaksanakan berdasarkan syor dan protokol kumpulan CAR-T dari Negara China. Kajian klinikal fasa II/III yang melibatkan para pesakit dari seluruh negara ini dan akan dijalankan dalam tempoh lima tahun (2019 sehingga 2024). Kajian ini telah mendapat kelulusan dari JEPP, PPUKM dan mendapat dana yang melebihi RM1 juta dari sebuah syarikat bioteknologi tempatan. Syarikat ini juga akan menyediakan latihan profesional kepada pakar perubatan UKM dan para saintis di PTS/UKM.

Kumpulan penyelidik PTS/UKM seterusnya telah mereka bentuk satu lagi kajian klinikal yang pertama di negara ini untuk menilai profil keselamatan dan keberkesanan terapi CAR-T untuk pesakit NHL relaps/refraktori selepas TSSH berdasarkan kadar CR yang tinggi terapi baharu ini untuk kumpulan pesakit ini. Proposal projek baru ini akan dikemukakan untuk kelulusan etika. Selanjutnya kajian yang dalam perancangan adalah penggunaan CAR-T secara gabungan dengan TSSH-Auto untuk pesakit B-NHL dan TSSH-Allo untuk pesakit B-ALL.

Kesimpulan

Kini, TSSH menawarkan satu-satunya rawatan penawar (*cure*) untuk penyakit kanser darah. TSSH telah berkembang pesat sejak diperkenalkan di seantero dunia kira-kira lima dekad yang lalu. Kini, juga terdapat permintaan yang meningkat terhadap pemindahan pakar dalam domain awam dan swasta untuk melakukan prosedur ini, memandangkan terdapat peningkatan ketara insiden kanser darah. Peningkatan penderma yang sepadan dan kemajuan teknologi rawatan dan penjagaan sokongan selepas TSSH telah memungkinkan lebih ramai pesakit menjalani TSSH berbanding dengan sebelum ini.

Tumpuan kami pada masa ini adalah untuk mengenal pasti strategi baharu untuk menangani kanser relaps serta meningkatkan kualiti hidup pesakit kanser. Antaranya adalah dengan mempelopori rawatan baharu berasaskan sel untuk pesakit yang baru didiagnos dengan kanser darah serta memperhalusi kaedah untuk membasmi risiko kanser relaps.

Walaupun TSSH merupakan kaedah rawatan yang dapat menyembuhkan kanser darah tetapi pendekatan ini adalah tidak boleh diguna pakai untuk kebanyakan pesakit kanser darah. Justeru, pesakit tidak dapat menjalani TSSH disebabkan usia lanjut dan kurang cergas, menghidapi kanser yang kemorefraktori, tidak mempunyai penderma sel stem, serta pesakit yang relaps selepas TSSH mempunyai prognosis (peluang atau ramalan penyembuhan) yang buruk (Nagle et al. 2013).

Penambahan ilmu dalam mekanisme antikanser DC dan sel T dan inovasi dalam aplikasi klinikal sel ini telah membuka laluan untuk mewujudkan anjakan paradigma dalam rawatan kanser darah di negara ini. Selanjutnya, pembangunan pesat dalam imunoterapi selular bakal memberi harapan baru kepada pesakit kanser darah yang telah gagal dipulihkan dengan rawatan konvensional dan TSSH. Terapi DC dan sel T adalah kaedah rawatan yang selamat, disenangi dan berkesan walaupun pada pesakit dengan kanser pada tahap lanjut. Walaupun kajian klinikal membuktikan potensi besar DC dan CAR-T dalam rawatan kanser darah, faktor penting seperti reka bentuk sel, protokol rawatan, dan pemilihan pesakit yang berpotensi mendapat manfaat paling besar masih perlu diperhalusi. Kajian klinikal yang akan datang akan memberi tumpuan kepada kaedah untuk meningkatkan lagi keberkesanan rawatan melalui aplikasi generasi baru DC dan CAR-T yang mempunyai aktiviti antikanser yang poten dan berpanjangan, malah DC dan CAR-T secara gabungan dengan kaedah rawatan antikanser yang konvensional dan yang baharu.

Walaupun terdapat pelbagai jenis rawatan berasaskan sel yang ditawarkan pada masa kini, terdapat beberapa faktor yang masih menjadi penghalang kepada penggunaan strategi rawatan ini secara lebih meluas dan berkesan di Malaysia.

Cabaran dan tindakan selanjutnya untuk membangunkan terapi sel untuk pesakit kanser di negara ini memerlukan komitmen dan kerjasama daripada semua pihak yang terlibat. Mereka yang terlibat termasuklah:

1. Saintis dan penyelidik perlu terus mencari reka bentuk sel imun pembasmi kanser yang lebih poten dan khusus.
2. Pengamal perubatan perlu mempelopori strategi dan regimen terapi sel yang dapat dilaksanakan dengan selamat dan berkesan.
3. Pesakit seharusnya mendapat akses kepada rawatan baharu dengan kadar segera dan diberi galakkan untuk menyertai kajian klinikal.
4. Badan pengawal selia perlu membuat penilaian dengan bijaksana dan memantau penggunaan dan pemasaran rawatan berasaskan sel yang baru diperkenalkan dengan telus dan cekap dengan mengambil kira pandangan pakar, dan keperluan serta kehendak pesakit.

Akhir kata, pentadbir di negara ini seharusnya menyediakan kemudahan dan peruntukan secukupnya untuk membolehkan pesakit mendapat rawatan yang mencukupi termasuklah rawatan piawai seperti TSSH dan rawatan baharu seperti terapi DC dan CAR-T; dan untuk membantu para penyelidik serta perawat menjalankan kajian dan membangunkan perkhidmatan klinikal dengan menggunakan teknologi rawatan terkini setanding dengan institusi perubatan tersohor di luar negara.

Penghargaan

Alhamdulillah, syukur kehadiran Allah SWT atas limpah kurnia dan di mana segala kejayaan ini tidak mungkin terjadi tanpa ilmu, rahmat dan keizinan-Nya. Sesungguhnya, kejayaan ini adalah hasil daripada dedikasi dan sokongan mantap daripada pelbagai pihak termasuklah keluarga, guru, rakan, pelajar dan pesakit saya.

Pertama sekali setinggi-tinggi penghargaan kepada suami saya Dr. Sahrir Sanusi yang sentiasa memahami dan menyokong kerjaya saya. Kepada anak-anak saya Amiirul Ikhwan, Amir Hakeem, Anisah Farhana,

dan Aisyah Najeeha, mereka menjadi inspirasi dan penghibur kepada saya dalam mengharungi perjalanan kerjaya yang sangat mencabar ini. Ungkapan rindu dan setinggi tinggi penghargaan untuk ibu bapa saya yang telah kembali ke rahmatullah Sharifah Aishah Syed Abdillah dan Sheikh Abdul Wahid Abdullah atas jasa bakti dan pengorbanan mereka yang tidak ternilai. Jazakumullahu khairan kathiran kepada adik beradik saya S Nadirah, S Abdul Nasser dan S Hanim di atas sokongan dan kasih sayang mereka.

Sekalung penghargaan kepada guru-guru saya di ST Francis Convent Kota Kinabalu dan Kolej Tunku Kurshiah, Seremban yang telah membimbing saya semenjak dari bangku sekolah sehinggalah ke menara gading. Terima kasih kepada semua mantan dekan Fakulti Perubatan dan mantan Ketua Jabatan Perubatan yang telah membantu saya dalam pembangunan kerjaya saya di UKM. Penghargaan khususnya kepada Profesor Emeritus Dato' Dr. Khalid Abdul Kadir yang telah membimbing saya menghadapi dunia akademik dan penyelidikan; dan Profesor Emeritus Dr. Cheong Soon Keng yang merupakan mentor saya dalam mempelopori bidang kanser darah dan transplantasi sel stem (TSS). Ucapan terima kasih juga kepada mantan Naib Canselor UKM Profesor Emeritus Tan Sri Datuk Wira Dr. Sharifah Hapsah Syed Shahabuddin, Profesor Dato' Lokman Saim dan Profesor Dato' Mohamad Abdul Razak atas bantuan dalam penubuhan Pusat Terapi Sel (PTS) yang kini merupakan salah satu pusat kecemerlangan rawatan dan penyelidikan kanser darah yang berasaskan sel yang pertama di negara ini.

Ucapan penghargaan juga saya sampaikan kepada pucuk pimpinan UKM, HCTM dan Fakulti Perubatan di atas sokongan dan kerjasama dalam merealisasikan visi dan misi PTS. Setinggi-tinggi penghargaan kepada rakan-rakan penyelidik saya, Profesor Dato' Dr. Fuad Ismail, Profesor Dr. Kenichiro Hasumi, Encik Minoru Komura, Profesor Madya Dr. Rozman Zakaria, Profesor Madya Dato' Dr. Badrul Akmal Hisyam, Profesor Dato' Dr. Hanafiah Harunarashid, Profesor Madya Dr. Mohd Azim Mohd Idris, Profesor Dr. Noraidah Masir, Profesor Madya Dr. Wan Fariza binti Wan Jamaludin, Dr. Sze-Piaw Chin, Dr. Leong Chooi Fun, Dr. Thanuja Mahaletchumy, Profesor Madya Dr. Nor Rafeah Tumian, Dr. Farina Mohamad Yusoff, dan para pegawai penyelidik PTS, Mohd Razif Mohd Idris, Nor Azimah Ismail, Muhammad Khairul Azaham Abd Hamid, Norrulhuda Ibrahim, Noralisa Abdul Karim, serta ramai lagi ahli kumpulan penyelidikan kanser darah, perubatan regeneratif dan terapi sel

dendritik, terapi sel limfosit T dan lain-lain, yang tidak dapat saya sebutkan setiap satunya. Tidak dilupakan kumpulan pengarang *Cochrane Database of Systematic Reviews*, iaitu Profesor Dr. Nai Ming Lai dan Dr. Nor Asiah Muhamad. Saya ingin merakamkan penghargaan kepada semua agensi kerajaan dan swasta dari luar dan dalam negara yang telah menyumbang dana untuk penyelidikan dan perkhidmatan rawatan kanser darah dan program TSS di PTS/UKM, terutamanya kepada Majlis Kanser Nasional (MAKNA) dan Malayan Banking Berhad atas pembinaan Wad dan Makmal Transplantasi Sel Stem, *Hasumi International Research Foundation* atas penubuhan Program Terapi Sel Dendritik yang pertama di Malaysia, Inno Bio Diagnostics Sdn Bhd dan Kementerian Sains Teknologi dan Inovasi kerana pembinaan makmal cGMP (*current Good Manufacturing Practices*) yang pertama di dalam hospital untuk penghasilan sel untuk penyelidikan dan rawatan serta Kementerian Pengajian Tinggi, Cytopeutics Sdn Bhd dan Plutonet Sdn Bhd untuk dana penyelidikan regeneratif dan imunoterapi sel.

Saya ingin mengambil peluang ini untuk mengucapkan jutaan terima kasih kepada pasukan perawat PTS, iaitu Profesor Madya Dr. Wan Fariza, Dr. Muhd Zanapiah Zakaria, Dr. Wint Wint Thu Nyunt, Dr. Sivakumar Palaniappan, Koordinator Transplan Seery Zaliza Azura Zaider, Ketua Jururawat Aizatul Husna Ahmad, Jururawat (JT) Noraimy Abdullah, JT Salbiah Razak, JT Siti Yuriah M Hashim, JT Norfazana Omar, Magret Theresea Stephen dan semua kakitangan PTS dan MAKNA yang telah sekian lama berganding bahu untuk memberi perkhidmatan cemerlang kepada pesakit yang menjalani rawatan di PTS, HCTM. Penghargaan juga kepada Siti Noor Fatimah Mohd Zain, Norol Naha Hasan, Noor Zuraida Adnan, Umi Norafitah Mohd Dan serta Fazlina Ahmad Tarmidi yang banyak membantu saya dalam urusan pentadbiran di PTS. Perjuangan saya tidak akan kesampaian tanpa komitmen, kesetiaan dan kegigihan yang tinggi daripada semua kakitangan PTS yang saya kasihi. Semoga Allah SWT sentiasa memberkati dan melimpahkan rahmat atas jasa dan usaha murni kalian.

Kepada para pelajar saya, terima kasih kerana memberi kesempatan dan kepercayaan kepada saya untuk mendidik kalian, semoga kalian akan menjadi doktor yang bijaksana, berintergriti dan penyayang. Kepada semua pelajar Sarjana, PhD. dan subkepakaran yang terlibat dalam penyelidikan dan rawatan pesakit di PTS, saya doakan supaya anda semua akan berjaya dalam kerjaya anda.

Sekalung penghargaan saya tujukan kepada semua pesakit saya yang sentiasa mengingatkan saya agar menjadi seorang doktor yang bersifat ihsan dan itqan dan supaya mensyukuri nikmat kesihatan. Semoga semua pesakit saya redha dengan ketentuan ilahi dan tidak berputus asa dan diberi ganjaran terbaik di sisi Tuhan. Juga tidak dilupakan, ucapan terima kasih kepada Nor Azimah Ismail kerana kegigihan beliau dalam membantu saya menyediakan manuskrip syarahan perdana ini dan kepada Amir Hakeem Sahrir, yang telah mereka bentuk grafik muka depan buku syarahan perdana ini.

Akhir kata kepada semua yang telah terlibat secara langsung dan tidak langsung dalam kerjaya saya, saya memohon setulus kemaafan atas semua kesilapan dan kekurangan saya. Sesungguhnya, yang baik itu datang daripada Allah dan yang kurang sempurna itu adalah daripada kelemahan diri saya sendiri.

Sekian, *wabillahi taufiq wal hidayah wassalamualaikum warahmatullahi wa barakatuh.*

Rujukan

- Abdul Wahid, F., Keng, C. S. & Ali, R. 2002. Acute Leukaemia Masquerading as Acute Abdomen. *Hosp Med* 63(6): 372-373.
- Abdul Wahid, S. F., Ismail, N. A., Abdul Hamid, M. K. A., Harunarashid, H., Idris, M. a. M., Muhamad, N. A. & Lai, N. M. 2013. Different Sources of Autologous Mononuclear Cells and Stem Cells for Critical Lower Limb Ischaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (9)
- Abdul Wahid, S. F., Ismail, N. A., Mohd-Idris, M. R., Jamaluddin, F. W., Tumian, N., Sze-Wei, E. Y., Muhammad, N. & Nai, M. L. 2014. Comparison of Reduced-Intensity and Myeloablative Conditioning Regimens for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-Analysis. *Stem Cells Dev* 23(21): 2535-2552.
- Abdul Wahid, S. F., Law, Z. K., Ismail, N. A., Azman Ali, R. & Lai, N. M. 2016. Cell-Based Therapies for Amyotrophic Lateral Sclerosis/Motor Neuron Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 11(Cd011742).
- Alejandro Lopez, J., Crosbie, G., Kelly, C., Mcgee, A. M., Williams, K., Vuckovic, S., Schuyler, R., Rodwell, R., Wright, S. J., Taylor, K. & Hart, D. N. 2002. Monitoring and Isolation of Blood Dendritic Cells from Apheresis Products in Healthy Individuals: A Platform for Cancer Immunotherapy. *J Immunol Methods* 267(2): 199-212.
- Amos, S. M., Duong, C. P., Westwood, J. A., Ritchie, D. S., Junghans, R. P., Darcy, P. K. & Kershaw, M. H. 2011. Autoimmunity Associated with Immunotherapy of Cancer. *Blood* 118(3): 499-509.
- Andersson, B. S., De Lima, M., Thall, P. F., Madden, T., Russell, J. A. & Champlin, R. E. 2009. Reduced-Toxicity Conditioning Therapy with Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Leukemia. *Curr Opin Oncol* 21 Suppl 1(S11-15).
- Anguille, S., Smits, E. L., Lion, E., Van Tendeloo, V. F. & Berneman, Z. N. 2014. Clinical Use of Dendritic Cells for Cancer Therapy. *Lancet Oncol* 15(7): e257-267.
- Ariffin, N. 2009. Umbilical Cord Blood Transplant--Will It Change the Medical Scenario in Malaysia? *Med J Malaysia* 64(2): 103-104.
- Arpinati, M., Green, C. L., Heimfeld, S., Heuser, J. E. & Anasetti, C. 2000. Granulocyte-Colony Stimulating Factor Mobilizes T Helper 2-Inducing Dendritic Cells. *Blood* 95(8): 2484-2490.

- Attolico, I., Pavone, V., Ostuni, A., Rossini, B., Musso, M., Crescimanno, A., Martino, M., Iacopino, P., Milone, G., Tedeschi, P., Coluzzi, S., Nuccorini, R., Pascale, S., Di Nardo, E. & Olivieri, A. 2012. Plerixafor Added to Chemotherapy Plus G-Csf Is Safe and Allows Adequate Pbsc Collection in Predicted Poor Mobilizer Patients with Multiple Myeloma or Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 18(2): 241-249.
- Azizah, A. M., Nor Saleha, I., Noor Hashimah, A., Asmah, Z. & Mastulu, W. 2016. Malaysian National Cancer Registry Report 2007–2011. *Malaysia cancer statistics, data and figure. Putrajaya: National Cancer Institute, Ministry of Health*
- Bakheet, O. S. E. & Yusof, N. 2015. Hodgkin and Reed-Sternberg Cells in Bone Marrow Aspirations of a Patient with Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. *NZ J Med Lab Science* 24.
- Banchereau, J. & Steinman, R. M. 1998. Dendritic Cells and the Control of Immunity. *Nature* 392(6673): 245-252.
- Belhadj, K., Delfau-Larue, M. H., Elgnaoui, T., Beaujean, F., Beaumont, J. L., Pautas, C., Gaillard, I., Kirova, Y., Allain, A., Gaulard, P., Farcet, J. P., Reyes, F. & Haioun, C. 2004. Efficiency of in Vivo Purging with Rituximab Prior to Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Transplantation in B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: A Single Institution Study. *Ann Oncol* 15(3): 504-510.
- Boudreau, J. E., Bridle, B. W., Stephenson, K. B., Jenkins, K. M., Brunelliere, J., Bramson, J. L., Lichty, B. D. & Wan, Y. 2009. Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Transduction of Dendritic Cells Enhances Their Ability to Prime Innate and Adaptive Antitumor Immunity. *Molecular therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy* 17(8): 1465-1472.
- Brave, M., Farrell, A., Ching Lin, S., Ocheltree, T., Pope Miksinski, S., Lee, S. L., Saber, H., Fourie, J., Tornoe, C., Booth, B., Yuan, W., He, K., Justice, R. & Pazdur, R. 2010. Fda Review Summary: Mozobil in Combination with Granulocyte Colony-Stimulating Factor to Mobilize Hematopoietic Stem Cells to the Peripheral Blood for Collection and Subsequent Autologous Transplantation. *Oncology* 78(3-4): 282-288.
- Burchert, A., Bug, G., Finke, J., Stelljes, M., Rollig, C., Wäsch, R., Bornhäuser, M., Berg, T., Lang, F., Ehninger, G., Serve, H., Zeiser, R., Wagner, E.-M., Kroeger, N., Wolschke, C., Schleuning, M., Elmaagacli, A., Götze, K. S., Schmid, C., Jost, E., Wolf, D., Böhm, A., Thiede, C., Haferlach, T., Bethge, W., Harnisch, S., Wittenberg, M., Rospleszcz, S., Neubauer, A., Brugger, M., Strauch, K., Schade-Brittinger, C. & Metzelder, S. K. 2018. Sorafenib as Maintenance Therapy Post Allogeneic Stem Cell Transplantation for Flt3-ItD Positive Aml: Results from the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicentre Sormain Trial. *Blood* 132(Suppl 1): 661-661.

- Bureau, N. P. C. Guidance Document and Guidelines for Registration of Cell and Gene Therapy Products (Cgtp) in Malaysia. http://www.npra.gov.my/images/Guidelines_Central/Guidelines_on_Regulatory/CGTP_guidelines.doc
- Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M. & Kröger, N. 2019. *The Ebmt Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Springer.
- Chan, L. L. & Lin, H. P. 1999. Cure of Beta-Thalassaemia Major by Umbilical Cord Blood Transplantation--A Case Report of Malaysia's First Cord Blood Transplantation. *J Trop Pediatr* 45(4): 243-245.
- Chen, X., Wang, C., Yin, J., Xu, J., Wei, J. & Zhang, Y. 2015. Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 10(8): e0136991.
- Chia, W. C., Khoo, T. S., Abdul Wahid, S. F. S., Razak, N. F. A., Alauddin, H., Raja Sabudin, R. Z. A., Othman, A., Hassan, R. & Hussin, N. H. 2019. Multiplex Str Panel for Assessment of Chimerism Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hsct). 98(5): 1279-1291.
- Chidiac, A., Massoud, R., Haidar, M., Fares, E., Bazarbachi, A. & El Cheikh, J. 2016. Post Transplant Brentuximab Maintenance Appears More Effective Than Post Transplant Salvage Brentuximab for Relapsed/Refractory Hogkin's Lymphoma. *Blood* 128(22): 5357-5357.
- Chuan, D. O. T. & Ibrahim, D. H. M. 2016. Blood and Marrow Transplantation. Dlm. (pnyt.). *13th Report of the National Transplant Registry 2016*.
- Cohen, Y. & Nagler, A. 2004. Umbilical Cord Blood Transplantation-How, When and for Whom? *Blood Rev* 18(3): 167-179.
- Coiffier, B. & Sarkozy, C. 2016. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: R-Chop Failure-What to Do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016(1): 366-378.
- Confer, D. L. & Miller, J. P. 2007. Optimal Donor Selection: Beyond Hla. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 13: (83-86).
- Coomes, E. A., Wolfe Jacques, A., Michelis, F. V., Kim, D. D. H., Thyagu, S., Viswabandya, A., Lipton, J. H., Messner, H. A. & Deotare, U. 2018. Efficacy of Cidofovir in Treatment of Bk Virus-Induced Hemorrhagic Cystitis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 24(9): 1901-1905.
- Corcione, A., Benvenuto, F., Ferretti, E., Giunti, D., Cappiello, V., Cazzanti, F., Risso, M., Gualandi, F., Mancardi, G. L., Pistoia, V. & Uccelli, A. 2006. Human Mesenchymal Stem Cells Modulate B-Cell Functions. *Blood* 107(1): 367-372.
- Cordonnier, C., Einarsdottir, S., Cesaro, S., Di Blasi, R., Mikulska, M., Rieger, C., De Lavallade, H., Gallo, G., Lehrnbecher, T., Engelhard, D. & Ljungman, P. 2019. Vaccination of Haemopoietic Stem Cell Transplant Recipients:

- Guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (Ecil 7). *Lancet Infect Dis* 19(6): e200-e212.
- Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J., Westin, J., Link, B. K., Hay, A., Cerhan, J. R., Zhu, L., Boussetta, S., Feng, L., Maurer, M. J., Navale, L., Wieszorek, J., Go, W. Y. & Gisselbrecht, C. 2017. Outcomes in Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results from the International Scholar-1 Study. *Blood* 130(16): 1800-1808.
- Dai, Z., Liu, J., Zhang, W. G., Cao, X., Zhang, Y. & Dai, Z. 2016. Fludarabine and Busulfan as a Reduced-Toxicity Myeloablative Conditioning Regimen in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Leukemia Patients. *Mol Clin Oncol* 4(4): 667-671.
- Dazzi, F., Ramasamy, R., Glennie, S., Jones, S. P. & Roberts, I. 2006. The Role of Mesenchymal Stem Cells in Haemopoiesis. *Blood Rev* 20(3): 161-171.
- De Clercq, E. 2019. Mozobil(R) (Plerixafor, Amd3100), 10 Years after Its Approval by the Us Food and Drug Administration. *Antivir Chem Chemother* 27(2040206619829382).
- De Lima, M., Anagnostopoulos, A., Munsell, M., Shahjahan, M., Ueno, N., Ippoliti, C., Andersson, B. S., Gajewski, J., Couriel, D., Cortes, J., Donato, M., Neumann, J., Champlin, R. & Giralt, S. 2004. Nonablative Versus Reduced-Intensity Conditioning Regimens in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia and High-Risk Myelodysplastic Syndrome: Dose Is Relevant for Long-Term Disease Control after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood* 104(3): 865-872.
- Defilipp, Z., Li, S. & El-Jawahri, A. 2017. High-Dose Chemotherapy with Thiotepa, Busulfan, and Cyclophosphamide and Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Primary Central Nervous System Lymphoma in First Complete Remission. *Blood* 123(16): 3073-3079.
- Devine, S. M. & Hoffman, R. 2000. Role of Mesenchymal Stem Cells in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Curr Opin Hematol* 7(6): 358-363.
- Di Nicola, M., Zappasodi, R., Carlo-Stella, C., Mortarini, R., Pupa, S. M., Magni, M., Devizzi, L., Matteucci, P., Baldassari, P., Ravagnani, F., Cabras, A., Anichini, A. & Gianni, A. M. 2009. Vaccination with Autologous Tumor-Loaded Dendritic Cells Induces Clinical and Immunologic Responses in Indolent B-Cell Lymphoma Patients with Relapsed and Measurable Disease: A Pilot Study. *Blood* 113(1): 18-27.
- Draube, A., Klein-Gonzalez, N., Mattheus, S., Brillant, C., Hellmich, M., Engert, A. & Von Bergwelt-Baildon, M. 2011. Dendritic Cell Based Tumor Vaccination in Prostate and Renal Cell Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 6(4): e18801.
- Eby, J. M., Abdelkarim, H., Albee, L. J., Tripathi, A., Gao, X., Volkman, B. F., Gaponenko, V. & Majetschak, M. 2017. Functional and Structural

- Consequences of Chemokine (C-X-C Motif) Receptor 4 Activation with Cognate and Non-Cognate Agonists. *Mol Cell Biochem* 434(1-2): 143-151.
- Eder, S., Rubio, M.-T., Belhocine, R., Labopin, M., Brissot, E., Mamez, A.-C., Giannotti, F., Battipaglia, G., Ruggeri, A., Nagler, A. & Mohty, M. 2015. Extracorporeal Photopheresis (Ecp) for Acute Graft-Versus Host Disease (Gvhd) after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Allo-Hsct). *Blood* 126(23): 5466-5466.
- Fadilah, S. A. 2009. Fundamentals of the Management of Non-Hodgkin Lymphoma. *Med J Malaysia* 64(4): 333-339; quiz 340.
- Fadilah, S. A. 2010. Fundamentals in the Management of Multiple Myeloma. *Med J Malaysia* 65(3): 231-239.
- Fadilah, S. A. & Aqilah, M. P. 2012. Promising Role of Reduced-Toxicity Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Part-I). *Stem Cell Rev* 8(4): 1254-1264.
- Fadilah, S. A. & Cheong, S. K. 1998. Multiple Myeloma Presenting with Crystal Deposition in the Bone Marrow. *Hematology* 3(6): 465-468.
- Fadilah, S. A. & Cheong, S. K. 2007. Dendritic Cell Immunobiology and Potential Roles in Immunotherapy. *Malays J Pathol* 29(1): 1-18.
- Fadilah, S. A., Cheong, S. K., Maimunah, A., Toh, S. T. & Shamin, A. S. 2001. Acute Myeloid Leukaemia with Tell-Tale Computed Tomography Scans. *Postgrad Med J* 77(913): 733-734, 737-739.
- Fadilah, S. A., Cheong, S. K., Raymond, A. A. & Norlela, S. 2001. Nocardiosis Causing Hypocellular Bone Marrow after Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Hematology* 6(5): 337-339.
- Fadilah, S. A. & Goh, K. Y. 2009. Breast and Ovarian Recurrence of Acute Lymphoblastic Leukaemia after Allogeneic Peripheral Blood Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Singapore Med J* 50(12): e407-409.
- Fadilah, S. A., Leong, C. F. & Cheong, S. K. 2008. Stem Cell Transplantation in Malaysia and Future Directions. *Med J Malaysia* 63(4): 279-280.
- Fadilah, S. A., Mohd-Razif, M. I., Seery, Z. A., Nor-Rafeah, T., Wan-Fariza, W. J., Habsah, A. & Leong, C. F. 2013. Predictors of the Yield of Mobilized Peripheral Blood Cd34+ Cells in Hla-Matched Sibling Donor. *Transfus Apher Sci* 49(3): 583-589.
- Fadilah, S. A., Vuckovic, S., Khalil, D. & Hart, D. N. 2007. Cord Blood Cd34+ Cells Cultured with Flt3l, Stem Cell Factor, Interleukin-6, and Il-3 Produce Cd11c+Cd1a-/C- Myeloid Dendritic Cells. *Stem Cells Dev* 16(5): 849-855.
- Ferlazzo, G., Tsang, M. L., Moretta, L., Melioli, G., Steinman, R. M. & Munz, C. 2002. Human Dendritic Cells Activate Resting Natural Killer (Nk) Cells and Are Recognized Via the Nkp30 Receptor by Activated Nk Cells. *J Exp Med* 195(3): 343-351.

- Ferlazzo, G., Wesa, A., Wei, W. Z. & Galy, A. 1999. Dendritic Cells Generated Either from Cd34+ Progenitor Cells or from Monocytes Differ in Their Ability to Activate Antigen-Specific Cd8+ T Cells. *J Immunol* 163(7): 3597-3604.
- Fey, M. F. & Buske, C. 2013. Acute Myeloblastic Leukaemias in Adult Patients: Esmo Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol* 24 Suppl 6(vi138-143).
- Florcken, A., Kopp, J., Van Lessen, A., Movassaghi, K., Takvorian, A., Johrens, K., Mobs, M., Schonemann, C., Sawitzki, B., Egerer, K., Dorken, B., Pezzutto, A. & Westermann, J. 2013. Allogeneic Partially Hla-Matched Dendritic Cells Pulsed with Autologous Tumor Cell Lysate as a Vaccine in Metastatic Renal Cell Cancer: A Clinical Phase I/Ii Study. *Hum Vaccin Immunother* 9(6): 1217-1227.
- Frey, N. V., Shaw, P. A., Hexner, E. O., Gill, S., Marcucci, K., Luger, S. M., Mangan, J. K., Grupp, S. A., Maude, S. L., Ericson, S., Levine, B., Lacey, S. F., Melenhorst, J. J., June, C. H. & Porter, D. L. 2016. Optimizing Chimeric Antigen Receptor (Car) T Cell Therapy for Adult Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukemia (All). *Journal of Clinical Oncology* 34(15_suppl): 7002-7002.
- Fry, T. J., Shah, N. N., Orentas, R. J., Stetler-Stevenson, M., Yuan, C. M., Ramakrishna, S., Wolters, P., Martin, S., Delbrook, C., Yates, B., Shalabi, H., Fountaine, T. J., Shern, J. F., Majzner, R. G., Stroncek, D. F., Sabatino, M., Feng, Y., Dimitrov, D. S., Zhang, L., Nguyen, S., Qin, H., Dropulic, B., Lee, D. W. & Mackall, C. L. 2018. Cd22-Targeted Car T Cells Induce Remission in B-All That Is Naive or Resistant to Cd19-Targeted Car Immunotherapy. *24(1): 20-28.*
- Galipeau, J. 2013. The Mesenchymal Stromal Cells Dilemma--Does a Negative Phase Iii Trial of Random Donor Mesenchymal Stromal Cells in Steroid-Resistant Graft-Versus-Host Disease Represent a Death Knell or a Bump in the Road? *Cytotherapy* 15(1): 2-8.
- Gan, G. G., Zakaria, Z., Sangkar, J. V., Haris, A. R., Bee, P. C., Chin, E. & Teh, A. 2008. Adult Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Centre Experience in Malaysia. *Med J Malaysia* 63(4): 281-287.
- Goh, Y. T., Lao, Z., See, L., Yap, B., Chen, T.-Y., Hwang, W. L., Yeh, S.-P., Leung, A. Y. H., Wahid, S. F. S. A., Surapol, I. & Tzeng, C. H. 2017. Prolonged Hospitalization Due to Adverse Events During Chemo-Mobilization Results in Failure to Proceed with Autologous Stem Cell Transplant – a Multinational Retrospective Study on Safety, Efficacy and Cost (Secom)
- Grupp, S. A., Kalos, M., Barrett, D., Aplenc, R., Porter, D. L., Rheingold, S. R., Teachey, D. T., Chew, A., Hauck, B., Wright, J. F., Milone, M. C., Levine, B. L. & June, C. H. 2013. Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 368(16): 1509-1518.

- Hart, D. N., Macdonald, K., Vuckovic, S. & Clark, G. J. 2001. Phenotypic Characterization of Dendritic Cells. *Dendritic cells: biology and clinical applications* 200(97-97).
- Hartmann, J., Schussler-Lenz, M., Bondanza, A. & Buchholz, C. J. 2017. Clinical Development of Car T Cells-Challenges and Opportunities in Translating Innovative Treatment Concepts. *EMBO Mol Med* 9(9): 1183-1197.
- Hasumi, K., Aoki, Y., Wantanabe, R. & Mann, D. L. 2013. Clinical Response of Advanced Cancer Patients to Cellular Immunotherapy and Intensity-Modulated Radiation Therapy. *Oncoimmunology* 2(10): e26381.
- Hasumi, K., Aoki, Y., Watanabe, R., Hankey, K. G. & Mann, D. L. 2011. Therapeutic Response in Patients with Advanced Malignancies Treated with Combined Dendritic Cell-Activated T Cell Based Immunotherapy and Intensity-Modulated Radiotherapy. *Cancers (Basel)* 3(2): 2223-2242.
- Hoelzer, D., Bassan, R., Dombret, H., Fielding, A., Ribera, J. M. & Buske, C. 2016. Acute Lymphoblastic Leukaemia in Adult Patients: Esmo Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol* 27(suppl 5): v69-v82.
- Hussin, N. H., Razak, N. F., Sardi, N. H., Khirotdin, R. A., Azma, R. Z., Wahid, S. F. A. & Othman, A. 2011. Short Tandem Repeat (Str) Analysis of Chimerism in Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Ukmhc Kuala Lumpur. *Med and Health* 6(1 Suppl:302)
- Idris, M. R. M., Nordin, F., Mahdy, Z. A. & Wahid, S. A. 2018. Total Nucleated Cell Count and Cd34 Cell Is Reduced in Preeclampsia and Gestational Diabetes Mellitus Pregnancies: Viable Affix Criteria for Cord Blood Banking. *Sains Malaysiana* 47(10): 2491-2499.
- Jillella, A. P. & Ustun, C. 2004. What Is the Optimum Number of Cd34+ Peripheral Blood Stem Cells for an Autologous Transplant? *Stem Cells Dev* 13(6): 598-606.
- Johdi, N. A., Said, H. Z. M., Jamal, R., Idris, M. R. M., Ismail, N. A., Jamaludin, W. F. W., Abd Wahid, S. F., Mustangin, M. & Laim, N. M. S. T. 2019. Pasd1 Expression in Malaysian Hematological Malignancies Patients. *Journal of Biochemistry, Microbiology and Biotechnology* 7(1): 1-4.
- Kantoff, P. W., Higano, C. S., Shore, N. D., Berger, E. R., Small, E. J., Penson, D. F., Redfern, C. H., Ferrari, A. C., Dreicer, R., Sims, R. B., Xu, Y., Frohlich, M. W. & Schellhammer, P. F. 2010. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 363(5): 411-422.
- Kiat, C. N. K., Jamaludin, W. F. W., Zaider, S. Z. A., Masir, N., Aziz, A. A., Mustapha, A.-W. M. B. M., Umar, S. B., Chin, N. S., Harichandra, D., Shah, S. A. & Wahid, S. F. A. 2016. The Value of 18f-Fdg Pet/Ct Scan Versus Bone Marrow Biopsy in Detecting and Predicting the Outcomes of Patient

- with Bone Marrow Involvement in 18f- Fdg Avid Lymphoma. Department of Medicine, Universiti Kebangsaan Malaysia
- Kochenderfer, J. N., Dudley, M. E., Kassim, S. H., Somerville, R. P. T., Carpenter, R. O., Stetler-Stevenson, M., Yang, J. C., Phan, G. Q., Hughes, M. S., Sherry, R. M., Raffeld, M., Feldman, S., Lu, L., Li, Y. F., Ngo, L. T., Goy, A., Feldman, T., Spaner, D. E., Wang, M. L., Chen, C. C., Kranick, S. M., Nath, A., Nathan, D.-a. N., Morton, K. E., Toomey, M. A. & Rosenberg, S. A. 2015. Chemotherapy-Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Indolent B-Cell Malignancies Can Be Effectively Treated with Autologous T Cells Expressing an Anti-Cd19 Chimeric Antigen Receptor. *Journal of Clinical Oncology* 33(6): 540-549.
- Kumar, J., Kale, V. & Limaye, L. 2015. Umbilical Cord Blood-Derived Cd11c+ Dendritic Cells Could Serve as an Alternative Allogeneic Source of Dendritic Cells for Cancer Immunotherapy. *Stem Cell Research & Therapy* 6(1): 184.
- Le Blanc, K., Rasmusson, I., Sundberg, B., Gotherstrom, C., Hassan, M., Uzunel, M. & Ringden, O. 2004. Treatment of Severe Acute Graft-Versus-Host Disease with Third Party Haploidentical Mesenchymal Stem Cells. *Lancet* 363(9419): 1439-1441.
- Lee, D. W., Gardner, R., Porter, D. L., Louis, C. U., Ahmed, N., Jensen, M., Grupp, S. A. & Mackall, C. L. 2014. Current Concepts in the Diagnosis and Management of Cytokine Release Syndrome. *Blood* 124(2): 188-195.
- Leonard, J. T. & Hayes-Lattin, B. 2018. Reduced Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia; Current Evidence, and Improving Outcomes Going Forward. *Curr Hematol Malig Rep* 13(4): 329-340.
- Leong, C. F., Cheong, S. K., Fadilah, S. A., Ainoon, O. & Hamidah, N. H. 2003. Allogeneic Haemopoietic Stem Cell Transplantation Using Non-Myeloablative Conditioning--a Local Experience. *Med J Malaysia* 58(2): 229-235.
- Leong, C. F., Habsah, A., Teh, H. S., Goh, K. Y., Fadilah, S. A. & Cheong, S. K. 2008. Isolation of Purified Autologous Peripheral Blood Cd34+ Cells with Low T Cell Content Using Clinimacs Device--a Local Experience. *Malays J Pathol* 30(1): 31-36.
- Leonhartsberger, N., Ramoner, R., Falkensammer, C., Rahm, A., Gander, H., Holtl, L. & Thurnher, M. 2012. Quality of Life During Dendritic Cell Vaccination against Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 61(9): 1407-1413.
- Liew, E., Ghosh, S. & Saini, L. 2016. Use of Tyrosine Kinase Inhibitors Post-Allogeneic Stem Cell Transplant in Patients with Philadelphia or Bcr-Abl Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood* 128(22): 2778-2778.

- Lim, G. C. 2002. Overview of Cancer in Malaysia. *Jpn J Clin Oncol* 32 Suppl(S37-42).
- Lin, Y., Atwell, T., Weisbrod, A., Maas, M., Armstrong, A. S., Deeds, M., Bulur, P. A., Gustafson, M., Zhang, Z., Cordes, S., Porrata, L. F., Markovic, S. N., Johnston, P. B., Micallef, I. N., Inwards, D. J., Colgan, J. P., Ansell, S. M., Gastineau, D. A., Dietz, A. B. & Witzig, T. E. 2014. Dendritic Cell Vaccine Treatment for B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Clinical Trial in Progress. *Blood* 124(21): 4474-4474.
- Lion, E., Smits, E. L., Berneman, Z. N. & Van Tendeloo, V. F. 2012. Nk Cells: Key to Success of Dc-Based Cancer Vaccines? *Oncologist* 17(10): 1256-1270.
- Locke, F. L., Neelapu, S. S., Bartlett, N. L., Siddiqi, T., Chavez, J. C., Hosing, C. M., Ghobadi, A., Budde, L. E., Bot, A., Rossi, J. M., Jiang, Y., Xue, A. X., Elias, M., Aycok, J., Wiezorek, J. & Go, W. Y. 2017. Phase 1 Results of Zuma-1: A Multicenter Study of Kte-C19 Anti-Cd19 Car T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* 25(1): 285-295.
- Maher, J. 2012. Immunotherapy of Malignant Disease Using Chimeric Antigen Receptor Engrafted T Cells. *ISRN Oncol* 2012(278093).
- Malaysia, M. O. H. 2018. *National Standards for Stem Cell Transplantation: Collection, Processing, Storage and Infusion of Haemopoietic Stem Cells and Therapeutic Cells*. 2nd Edition.
- Malaysia, V. S. 1999. . Kuala Lumpur. Department of Statistics.
- Malaysian Society of Infectious Diseases and Chemotherapy. 2020. *Guidelines for Adult Immunisation*. 3rd.
- Mann, D. L., Celluzzi, C. M., Hankey, K. G., Harris, K. M., Watanabe, R. & Hasumi, K. 2009. Combining Conventional Therapies with Intratumoral Injection of Autologous Dendritic Cells and Activated T Cells to Treat Patients with Advanced Cancers. *Ann N Y Acad Sci* 1174(41-50).
- Maude, S. L., Frey, N., Shaw, P. A., Aplenc, R., Barrett, D. M., Bunin, N. J., Chew, A., Gonzalez, V. E., Zheng, Z., Lacey, S. F., Mahnke, Y. D., Melenhorst, J. J., Rheingold, S. R., Shen, A., Teachey, D. T., Levine, B. L., June, C. H., Porter, D. L. & Grupp, S. A. 2014. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *The New England journal of medicine* 371(16): 1507-1517.
- Mccarthy, P. L., Holstein, S. A., Petrucci, M. T., Richardson, P. G., Hulin, C., Tosi, P., Bringhen, S., Musto, P., Anderson, K. C., Caillot, D., Gay, F., Moreau, P., Marit, G., Jung, S. H., Yu, Z., Winograd, B., Knight, R. D., Palumbo, A. & Attal, M. 2017. Lenalidomide Maintenance after Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 35(29): 3279-3289.
- Mcdonald, G. B. 2016. How I Treat Acute Graft-Versus-Host Disease of the Gastrointestinal Tract and the Liver. *Blood* 127(12): 1544-1550.

- Melero, I., Berman, D. M., Aznar, M. A., Korman, A. J., Perez Gracia, J. L. & Haanen, J. 2015. Evolving Synergistic Combinations of Targeted Immunotherapies to Combat Cancer. *Nat Rev Cancer* 15(8): 457-472.
- Mellman, I. & Nussenzweig, M. 2011. Retrospective. Ralph M. Steinman (1943-2011). *Science* 334(6055): 466.
- Michallet, M., Sobh, M., Deloivre, A., Revesz, D., Chelgoum, Y., El-Hamri, M., Nicolini, F.-E., Labussière, H. & Hequet, O. 2018. Outcome of Patients Receiving Extracorporeal Photopheresis for Steroid Resistant Acute and Chronic Graft-Versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hematological Malignancies. *Blood* 132(Suppl 1): 5720-5720.
- Mielcarek, M., Martin, P. J. & Torok-Storb, B. 1997. Suppression of Alloantigen-Induced T-Cell Proliferation by Cd14+ Cells Derived from Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Mobilized Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Blood* 89(5): 1629-1634.
- Nagle, S. J., Woo, K., Schuster, S. J., Nasta, S. D., Stadtmauer, E., Mick, R. & Svoboda, J. 2013. Outcomes of Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Progression of Lymphoma after Autologous Stem Cell Transplantation in the Rituximab Era. *Am J Hematol* 88(10): 890-894.
- Nassereddine, S., Rafei, H., Elbahesh, E. & Tabbara, I. 2017. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. *Anticancer Res* 37(4): 1547-1555.
- Neelapu, S. S., Locke, F. L., Bartlett, N. L., Lekakis, L., Miklos, D., Jacobson, C. A., Braunschweig, I., Oluwole, O., Siddiqi, T., Lin, Y., Timmerman, J., Stiff, P. J., Friedberg, J., Flinn, I., Goy, A., Smith, M., Deol, A., Farooq, U., Mcsweeney, P., Munoz, J., Avivi, I., Castro, J. E., Westin, J. R., Chavez, J. C., Ghobadi, A., Komanduri, K. V., Levy, R., Jacobsen, E. D., Reagan, P., Bot, A., Rossi, J. M., Navale, L., Jiang, Y., Aycock, J. S., Elias, M., Wiecek, J. & Go, W. Y. 2016. Kte-C19 (Anti-Cd19 Car T Cells) Induces Complete Remissions in Patients with Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (Dlbcl): Results from the Pivotal Phase 2 Zuma-1. *Blood* 128(22): LBA-6-LBA-6.
- Nelson, A. S., Pinkard, S. L., Carey, P., Khandelwal, P., Marsh, R. A. & Davies, S. M. 2016. Extracorporeal Photopheresis (Ecp) for Treatment of Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease in Children (Gvhd) after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hsct). *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 22(3): S255-S256.
- Network, N. C. C. 2018. Nccn Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia (Version 1.2018). 2018.
- Niittyvuopio, R., Juvonen, E., Heiskanen, J., Lindstrom, V., Nihtinen, A., Sahlstedt, L. & Volin, L. 2018. Extracorporeal Photopheresis in the Treatment of Acute

- Graft-Versus-Host Disease: A Single-Center Experience. *Transfusion* 58(8): 1973-1979.
- Nikolaenko, L., Chen, R. & Herrera, A. F. 2017. Current Strategies for Salvage Treatment for Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma. *Ther Adv Hematol* 8(10): 293-302.
- Nuria, M.-C., Tholouli, E., Saif, M., Ogden, W. & Dignan, F. L. 2017. Donor Lymphocyte Infusion after Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplant, a Single Centre Retrospective Study. *Blood* 130(Suppl 1): 5505-5505.
- Nussenzweig, M. C. & Mellman, I. 2011. Ralph Steinman (1943–2011). *Nature* 478(460).
- Nyunt, W. W., Wong, Y. P., Wan Jamaludin, W. F. & Abdul Wahid, S. F. 2016. Diffuse Large B Cell Lymphoma with Chronic Granulomatous Inflammation. *Malays J Pathol* 38(1): 55-59.
- Palucka, K. & Banchereau, J. 2012. Cancer Immunotherapy Via Dendritic Cells. *Nature Reviews Cancer* 12(265).
- Palucka, K. & Banchereau, J. 2014. Cancer Immunotherapy Via Dendritic Cells. Dlm. Klink, M. (pnyt.). *Interaction of Immune and Cancer Cells*, hlm. 75-89. Vienna: Springer Vienna.
- Pan, J., Niu, Q., Deng, B., Liu, S., Wu, T., Gao, Z., Liu, Z., Zhang, Y., Qu, X., Zhang, Y., Liu, S., Ling, Z., Lin, Y., Zhao, Y., Song, Y., Tan, X., Zhang, Y., Li, Z., Yin, Z., Chen, B., Yu, X., Yan, J., Zheng, Q., Zhou, X., Gao, J., Chang, A. H., Feng, X. & Tong, C. 2019. Cd22 Car T-Cell Therapy in Refractory or Relapsed B Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia*
- Pan, J., Yang, J. F., Deng, B. P., Zhao, X. J., Zhang, X., Lin, Y. H., Wu, Y. N., Deng, Z. L., Zhang, Y. L., Liu, S. H., Wu, T., Lu, P. H., Lu, D. P., Chang, A. H. & Tong, C. R. 2017. High Efficacy and Safety of Low-Dose Cd19-Directed Car-T Cell Therapy in 51 Refractory or Relapsed B Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. *Leukemia* 31(12): 2587-2593.
- Pasquini, M., Wang, Z., Horowitz, M. M. & Gale, R. P. 2013. 2013 Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (Cibmtr): Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplants for Blood and Bone Marrow Disorders. *Clin Transpl* 187-197.
- Pievani, A., Borleri, G., Pende, D., Moretta, L., Rambaldi, A., Golay, J. & Introna, M. 2011. Dual-Functional Capability of Cd3+Cd56+ Cik Cells, a T-Cell Subset That Acquires Nk Function and Retains Tcr-Mediated Specific Cytotoxicity. *Blood* 118(12): 3301-3310.
- Pinzon-Charry, A., Maxwell, T. & Lopez, J. A. 2005. Dendritic Cell Dysfunction in Cancer: A Mechanism for Immunosuppression. *Immunol Cell Biol* 83(5): 451-461.

- Pison, N. I., Ramli, R., Jamaludin, W. F. W., Shah, S. A., Ismail, N. A. & Wahid, S. F. A. 2019. Bacteraemia in Haematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in a Single Tertiary Referral Centre. *Med and Health In Press*(
- Porter, D. L., Levine, B. L., Kalos, M., Bagg, A. & June, C. H. 2011. Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 365(8): 725-733.
- Puissant, B., Barreau, C., Bourin, P., Clavel, C., Corre, J., Bousquet, C., Taureau, C., Cousin, B., Abbal, M., Laharrague, P., Penicaud, L., Casteilla, L. & Blancher, A. 2005. Immunomodulatory Effect of Human Adipose Tissue-Derived Adult Stem Cells: Comparison with Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Br J Haematol* 129(1): 118-129.
- Rafeah, N. T. & Fadilah, S. A. 2009. The A-B-C of Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Med J Malaysia* 64(1): 94-100; quiz 101.
- Rafei, H., Kharfan-Dabaja, M. A. & Nishihori, T. 2017. A Critical Appraisal of Extracorporeal Photopheresis as a Treatment Modality for Acute and Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Biomedicines* 5(4).
- Ramasamy, R., Fazekasova, H., Lam, E. W., Soeiro, I., Lombardi, G. & Dazzi, F. 2007. Mesenchymal Stem Cells Inhibit Dendritic Cell Differentiation and Function by Preventing Entry into the Cell Cycle. *Transplantation* 83(1): 71-76.
- Research, I. S. F. S. C. 2016. Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation.
- Sabado, R. L., Balan, S. & Bhardwaj, N. 2017. Dendritic Cell-Based Immunotherapy. *Cell Res* 27(1): 74-95.
- Sarantopoulos, S., Cardones, A. R. & Sullivan, K. M. 2019. How I Treat Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Blood* 133(11): 1191-1200.
- Sauter, C. S., Matasar, M. J., Meikle, J., Schoder, H., Ulaner, G. A., Migliacci, J. C., Hilden, P., Devlin, S. M., Zelenetz, A. D. & Moskowitz, C. H. 2015. Prognostic Value of Fdg-Pet Prior to Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The Journal of the American Society of Hematology* 125(16): 2579-2581
- Savani, B. N., Labopin, M., Blaise, D., Niederwieser, D., Ciceri, F., Ganser, A., Arnold, R., Afanasyev, B., Vigouroux, S., Milpied, N., Hallek, M., Cornelissen, J. J., Schwerdtfeger, R., Polge, E., Baron, F., Esteve, J., Gorin, N. C., Schmid, C., Giebel, S., Mohty, M. & Nagler, A. 2016. Peripheral Blood Stem Cell Graft Compared to Bone Marrow after Reduced Intensity Conditioning Regimens for Acute Leukemia: A Report from the Alwp of the Ebmt. *Haematologica* 101(2): 256-262.
- Schadendorf, D., Ugurel, S., Schuler-Thurner, B., Nestle, F. O., Enk, A., Brocker, E. B., Grabbe, S., Rittgen, W., Edler, L., Sucker, A., Zimpfer-Rechner, C., Berger, T., Kamarashev, J., Burg, G., Jonuleit, H., Tuttenberg, A., Becker, J. C., Keikavoussi, P., Kampgen, E. & Schuler, G. 2006. Dacarbazine (Dtic)

- Versus Vaccination with Autologous Peptide-Pulsed Dendritic Cells (Dc) in First-Line Treatment of Patients with Metastatic Melanoma: A Randomized Phase Iii Trial of the Dc Study Group of the Decog. *Ann Oncol* 17(4): 563-570.
- Schmitz, N., Beksac, M., Hasenclever, D., Bacigalupo, A., Ruutu, T., Nagler, A., Gluckman, E., Russell, N., Apperley, J. F., Gorin, N. C., Szer, J., Bradstock, K., Buzyn, A., Clark, P., Borkett, K. & Gratwohl, A. 2002. Transplantation of Mobilized Peripheral Blood Cells to Hla-Identical Siblings with Standard-Risk Leukemia. *Blood* 100(3): 761-767.
- Shlomchik, W. D. 2007. Graft-Versus-Host Disease. *Nat Rev Immunol* 7(5): 340-352.
- Siew Lian Leong, Chang, K. M., Maskon, O., Kong, Z. Y., Jaman, H. N. B. K., Wahid, S. F. A., Kong, S. S., Loong, L. S. & Lee, S. W. H. 2020. Frequency and Characteristics of Anthracycline-Induced Cardiotoxicities in a Developing Country in South East Asia. *International Journal of Clinical Pharmacy* In Press
- Spaggiari, G. M., Capobianco, A., Becchetti, S., Mingari, M. C. & Moretta, L. 2006. Mesenchymal Stem Cell-Natural Killer Cell Interactions: Evidence That Activated Nk Cells Are Capable of Killing Mscs, Whereas Mscs Can Inhibit Il-2-Induced Nk-Cell Proliferation. *Blood* 107(4): 1484-1490.
- Surbek, D. V., Danzer, E., Steinmann, C., Tichelli, A., Wodnar-Filipowicz, A., Hahn, S. & Holzgreve, W. 2001. Effect of Preeclampsia on Umbilical Cord Blood Hematopoietic Progenitor-Stem Cells. *Am J Obstet Gynecol* 185(3): 725-729.
- Tallman, M. S., Wang, E. S., Altman, J. K., Appelbaum, F. R., Bhatt, V. R., Bixby, D., Coutre, S. E., De Lima, M., Fathi, A. T., Fiorella, M., Foran, J. M., Hall, A. C., Jacoby, M., Lancet, J., Leblanc, T. W., Mannis, G., Marcucci, G., Martin, M. G., Mims, A., O'donnell, M. R., Olin, R., Peker, D., Perl, A., Pollyea, D. A., Pratz, K., Prebet, T., Ravandi, F., Shami, P. J., Stone, R. M., Strickland, S. A., Wieduwilt, M., Gregory, K. M., Hammond, L. & Ogba, N. 2019. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, Nccn Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 17(6): 721-749.
- Thoriappa, K., Jamaludin, W. F. W., Sulong, S., Hassan, M. R., Palaniappan, S., Tumian, N. R., Nyunt, W. W. T., Ismail, N. A., Balachinderan, H., Sobri, N. I. A. & Wahid, S. F. A. 2019. Epidemiology of Non Hodgkin Lymphoma, Survival and Clinical Outcomes Following R-Chop. Faculty of Medicine, Universiti Kebangsaan Malaysia,
- Tilly, H., Gomes Da Silva, M., Vitolo, U., Jack, A., Meignan, M., Lopez-Guillermo, A., Walewski, J., Andre, M., Johnson, P. W., Pfreundschuh, M. & Ladetto, M. 2015. Diffuse Large B-Cell Lymphoma (Dlbc): Esmo Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol* 26 Suppl 5(v116-125).

- Timmerman, J. M., Czerwinski, D. K., Davis, T. A., Hsu, F. J., Benike, C., Hao, Z. M., Taidi, B., Rajapaksa, R., Caspar, C. B., Okada, C. Y., Van Beckhoven, A., Liles, T. M., Engleman, E. G. & Levy, R. 2002. Idiotype-Pulsed Dendritic Cell Vaccination for B-Cell Lymphoma: Clinical and Immune Responses in 35 Patients. *Blood* 99(5): 1517-1526.
- Vaisvilas, M., Buseckaite, S., Mickeviciute, O., Cekauskienė, R., Griskevicius, L. & Peceliunas, V. 2018. High-Dose Methylprednisolone for the Treatment of Sinusoidal Obstruction Syndrome in Adults. *Bone Marrow Transplant* 53(7): 923-925.
- Vuckovic, S., Abdul Wahid, F. S., Rice, A., Kato, M., Khalil, D., Rodwell, R. & Hart, D. N. 2008. Compartmentalization of Allogeneic T-Cell Responses in the Bone Marrow and Spleen of Humanized Nod/Scid Mice Containing Activated Human Resident Myeloid Dendritic Cells. *Exp Hematol* 36(11): 1496-1506.
- Wahid, F. S., Nasaruddin, M. Z., Idris, M. R., Tusimin, M., Tumian, N. R. & Mahdy, Z. A. 2012. Effects of Preeclampsia on the Yield of Hematopoietic Stem Cells Obtained from Umbilical Cord Blood at Delivery. *J Obstet Gynaecol Res* 38(3): 490-497.
- Wahid, S. A., Zakaria, R., Idris, M. M., Abdullah, N., Aziz, A. A., Zaider, S., Mahaletchumy, T., Jamaludin, W. W. & Hasumi, K. 2019. Intratumoral Injection of Autologous Immature Dendritic Cells and Activated T Cell Infusion Combined with Radiotherapy for the Treatment of Chemorefractory B Cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of Two Cases.
- Wahid, S. F. 2013. Indications and Outcomes of Reduced-Toxicity Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Hematological Malignancies. *Int J Hematol* 97(5): 581-598.
- Wahid, S. F. A., Hart, D. N. & Vuckovic, S. 2005. Development of Functional Human Dendritic Cell Subsets in Vitro and in Vivo in Hunod/Scid Chimeric Mice-Important Implications in Dendritic Cell-Based Immunotherapy. School of Medicine, The University of Queensland,
- Wahid, S. F. A., Piaw, C. S., Ibrahim, H. M., Balakrishnan, K. V. a. P., Ismail, N. A. & Zakaria, Z. H. 2019. National Policy for Clinical Trials and Clinical Applications Utilising Cell & Cell Based Products.
- Wahid, S. F. S. A. 2016. *Fundamentals in Setting up a cGMP Facility for Cell-Based Therapies*.
- Weinstock, M., Rosenblatt, J. & Avigan, D. 2017. Dendritic Cell Therapies for Hematologic Malignancies. *Mol Ther Methods Clin Dev* 5: 66-75.
- Wong, J. Y. C., Filippi, A. R., Dabaja, B. S., Yahalom, J. & Specht, L. 2018. Total Body Irradiation: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (Ilroq). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 101(3): 521-529.

- Yano, K. & Yamato, M. 2018. Compassionate Use and Hospital Exemption for Regenerative Medicine: Something Wrong to Apply the Program for Patients in a Real World. *Regen Ther* 8: 63-64.
- Yap, B., See, L., Lao, Z., Diong, P., Koh, J., Yeap, C., Leung, A., Wahid, S., Surapol, I. & Tzeng, C. 2016. The “Help” Scoring System to Predict Chemo-Mobilization Outcome in Non-Hodgkin Lymphoma Patient Undergoing Autologous Stem Cell Transplant. *Bone Marrow Transplantation* 51
- Zhang, L. N., Song, Y. & Liu, D. 2018. Cd19 Car-T Cell Therapy for Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Factors Affecting Toxicities and Long-Term Efficacies. *Journal of Hematology & Oncology* 11(1): 41.
- Zhang, W. Y., Wang, Y., Guo, Y. L., Dai, H. R., Yang, Q. M., Zhang, Y. J., Zhang, Y., Chen, M. X., Wang, C. M., Feng, K. C., Li, S. X., Liu, Y., Shi, F. X., Luo, C. & Han, W. D. 2016. Treatment of Cd20-Directed Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: An Early Phase Iia Trial Report. *Signal Transduct Target Ther* 1(16002).
- Zhou, H., Luo, Y., Zhu, S., Wang, X., Zhao, Y., Ou, X., Zhang, T. & Ma, X. 2018. The Efficacy and Safety of Anti-Cd19/Cd20 Chimeric Antigen Receptor-T Cells Immunotherapy in Relapsed or Refractory B-Cell Malignancies:A Meta-Analysis. *BMC Cancer* 18(1): 929.

Indeks

- aferesis 19, 22, 27, 31-33, 45, 50, 60
antikanser 48
- Chimeric Antigen Receptor (CAR)* 23, 59
- conditioning* 27, 35-39, 45
 myeloablative conditioning
 (MAC) 36
 reduced intensity conditioning
 (RIC) 37
 reduced toxicity conditioning
 (RTC) 37
- current Good Manufacturing Practices*
(cGMP) 24
- graft-versus-host disease (GvHD)* 12
Graft versus Leukemia (GvL) 32
- hematopoiesis 11
HITV 53-58
HLA 8, 11, 26-28, 30, 34-35, 41
- imunoterapi 9, 20, 23-24, 47, 52, 57, 63, 66
inovasi 7, 21, 24, 53, 63, 66
- jangka hayat 7-8, 20, 38, 49, 53, 55, 59
 tempoh hayat keseluruhan 37, 43
- kajian klinikal 9, 23, 31, 37, 42, 44, 49-51, 55, 57-58, 61-64
kanser darah 7, 9, 15, 18-25, 32-33, 38, 46, 51, 55, 58, 60, 62, 63, 65-66
 leukemia 7-9, 15-16, 1-21, 23-26, 32, 37-38, 43, 50-51, 59-62
 limfoblastik akut (ALL) 19
 limfoma 8-9, 15, 17-21, 23, 25-26, 34, 44-45, 51-52, 56-62
 Hodgkin lymphoma 13, 20, 45
 non-Hodgkin lymphoma (NHL) 20
 diffuse large B-cell lymphoma 17, 20
 mieloma 8, 15, 18, 21, 26, 32, 34, 45, 51
- kematian 19, 28, 37, 39-42, 44, 52, 60, 63
kemorefraktori 7-8, 18-20, 53, 55-57, 60, 63
kemoterapi 7-9, 17-21, 23, 25, 27-28, 31, 33, 37, 46, 52, 54-58, 60, 62
 R-CHOP 20, 57
kesan sampingan 9, 19, 21, 23, 28, 34, 46, 52-53, 56-57, 60-61
- mekanisme 8, 49, 63
- pemulihan 42, 43
penderma 8, 21, 25-28, 30-31, 33-35, 37-39, 41, 45-46, 50-51, 59, 63
penerima 27, 34-35, 37-41, 44, 46, 50
penggrafan 29-31, 37, 39, 42
pengremitan 9, 19, 37, 42, 45, 52-54, 56, 60
 lengkap 9, 19, 42, 54
 separa 56
penjanaan DC 49, 51
Pusat Terapi Sel (PTS) 25, 65, 88
- radioterapi 7-8, 20, 21, 27, 46, 52-55, 57

rawatan konvensional 7-8, 42, 49, 53, 55, 63
refraktori 9, 20, 23, 25, 28, 41-42, 55, 58-62
relaps 7-9, 17, 19-20, 23, 28, 32, 37, 39, 41-42, 44-45, 53, 55-63
respons 20, 44, 52, 56, 58, 60-61

sel B 16, 23, 47-48, 60
sel darah putih 8, 15, 22
sel dendritik 7, 21-22, 31, 46, 48, 65
sel stem darah periferi 26
 sel stem CD34+ 31-33, 45, 49, 50
sel stem darah tali pusat 29
sel stem hematopoetik (SSH) 8, 21-22, 29
sel stem mesenkima 42
sel T 7-9, 21-23, 25, 29, 31-32, 41-42, 46-48, 50-51, 53-55, 57, 59, 61, 63

ingatan 47
pengawal atur 46, 51
sitotoksik 7, 46, 48, 54, 59
sum-sum tulang 15-16, 18, 21, 25-28, 30-33, 36, 39, 42, 45, 47-50, 56

terapi
 CAR-T 9, 60-62
 sel 9, 48, 55, 59, 64-65
 sel dendritik 48, 65

Transplantasi sel stem hematopoetik (TSSH) 7, 20-21
 komplikasi TSSH 27, 63
 Proses TSSH 35
 TSSH Allogenetik 21, 43
 TSSH Autologous 21

Universiti Kebangsaan Malaysia (UKM) 24

S Fadilah binti Abdul Wahid

S Fadilah binti Abdul Wahid dilahirkan pada 5 Rejab 1386 Hijrah di Sabah. Beliau mendapat pendidikan awal di St. Francis Convent, Kota Kinabalu, Sabah. Setelah meraih anugerah pelajar terbaik pada peringkat negeri, beliau diberi peluang untuk meneruskan pengajian di Kolej Tunku Kurshiah, Negeri Sembilan di bawah tajaan Yayasan Sabah. Cita-cita beliau untuk menjadi seorang doktor menjadi kenyataan setelah mendapat tawaran untuk melanjutkan pengajian dalam bidang perubatan di Universiti Kebangsaan Malaysia (UKM) dengan tajaan biasiswa Yayasan Sabah.

Pada tahun 1991, beliau telah dikurniakan Ijazah Sarjana Muda Perubatan dan ditawarkan jawatan sebagai pensyarah pelatih di Fakulti Perubatan UKM. Beliau kembali ke negeri kelahiran untuk berkhidmat sebagai doktor pelatih di Hospital Queen Elizabeth Kota Kinabalu, Sabah. Pada tahun 1993, beliau mendirikan rumah tangga dengan Dr. Sahrir bin Sanusi yang kini berkhidmat sebagai Pakar Bedah Otorinolaringologi di Hospital KPJ Kajang, Selangor. Pada tahun 1993, beliau kembali ke UKM sebagai pensyarah pelatih di Jabatan Perubatan dan pada tahun 1997 beliau memperolehi ijazah Sarjana Perubatan Penyakit Dalam. Pada tahun 1999 beliau melanjutkan pengajian dalam bidang imunoterapi kanser darah di Universiti Tokyo dan Hospital Toranomon dengan tajaan biasiswa daripada kerajaan Jepun. Pada tahun 2000, beliau menjalani latihan subkepakaran dalam bidang transplantasi sel stem hematopoetik di Hospital Royal Melbourne Australia dan Singapore General Hospital.

Pada tahun 2000, beliau dilantik ke jawatan Profesor Madya di Fakulti Perubatan, UKM dan sebagai Pakar Perunding Kanan Hematologi dan Transplantasi Sel Stem di Hospital Canselor Tuanku Muhriz, UKM. Pada 2001, beliau berangkat ke Brisbane, Australia bersama-sama suami dan empat orang anak untuk menimba ilmu di School of Medicine, University of Queensland dan Mater Medical Research Institute, Brisbane, Australia. Pada 2004, beliau dianugerahkan Ijazah Doktor Falsafah (PhD) dari University of Queensland, Australia dalam bidang kanser imunoterapi.

Sekembalinya beliau ke UKM pada 2005, beliau meneruskan usaha untuk membangunkan Perkhidmatan Transplantasi Sel Stem dan Hematologi Klinikal di Pusat Perubatan UKM (PPUKM) dan Program

Terapi Sel Dendritik yang pertama di Malaysia. Hasil kerjasama dengan pihak Majlis Kanser Nasional (MAKNA) semenjak 1999 dan sokongan dari pihak Hospital Canselor Tuanku Muhriz (HCTM), beliau bersama dengan Profesor Emeritus Dr. Cheong Soon Keng, Profesor Dato' Dr. Fuad Ismail dan Dato' Mohd Farid Ariffin telah berjaya menubuhkan Pusat Kanser HCTM-MAKNA. Beliau juga dilantik sebagai Pakar Perunding Kanan bagi MAKNA sehingga kini.

Pada tahun 2007, beliau menerima anugerah *Fellowship of the Royal College of Physicians of Edinburgh* (FRCPE) dan dinaikkan pangkat ke jawatan Profesor. Seterusnya, beliau dilantik sebagai Ketua Jabatan Perubatan selama dua penggal, iaitu dari tahun 2007 sehingga 2012.

Beliau menubuhkan Pusat Terapi Sel (PTS) pada tahun 2010 dan dilantik sebagai Ketua PTS sehingga 2021. Misi utama PTS adalah supaya UKM menjadi peneraju dan pusat rujukan utama dalam perubatan sel di rantau ini untuk memenuhi keperluan mendesak yang belum dipenuhi dalam rawatan kanser darah di negara ini. Kini, PTS merupakan salah satu Pusat Kecemerlangan di PPUKM yang menyediakan bukan sahaja rawatan kanser darah secara komprehensif tetapi giat dalam aktiviti penyelidikan, latihan dan pengajaran. Di samping menerajui bidang rawatan dan penyelidikan kanser darah yang berasaskan sel stem hematopoetik dan sel imun, PTS juga berjaya mempelopori bidang perubatan regeneratif yang membolehkan PTS dikenali sebagai sebuah pusat rujukan utama dalam bidang perubatan berasaskan sel di negara ini. Kini, PTS juga terlibat dalam aktiviti penjaan kewangan HCTM.

Berbekalkan keazaman yang tinggi dan sokongan kuat daripada Kakitangan PTS dan pasukan penyelidik PPUKM, beliau telah dilantik sebagai penyelarasa kepada program jaringan kerjasama dengan pelbagai institusi perubatan dan penyelidikan kerajaan dan swasta dari dalam dan luar negara sehingga membolehkan PTS meraih dana terkumpul adalah kurang lebih RM13 juta.

Hasrat beliau untuk menjadikan PTS sebagai sebuah pusat setempat (*one stop center*) untuk rawatan dan kajian kanser darah menjadi kenyataan dengan penubuhan sebuah makmal cGMP (*current Good Manufacturing Practices*) yang pertama di dalam hospital pada 2008 yang berfungsi untuk menghasilkan sel untuk kajian klinikal dan rawatan. Terkini, pada 2019, beliau telah dilantik sebagai ketua untuk projek penubuhan ICVS clinic di Kuala Lumpur yang mendapat tajaan sepenuhnya daripada *Hasumi International Research Foundation*.

Beliau mengetuai beberapa kumpulan penyelidikan yang menggabungkan pakar dalam bidang terapi sel, hematologi, onkologi, radioterapi, intervensional radiologi, dan perubatan nuklear dari Jepun, USA, China dan Malaysia. Selain daripada kajian klinikal, beliau juga giat membangunkan program rawatan penyayang (*compassionate use program*) untuk membolehkan pesakit kanser yang tidak layak menyertai kajian klinikal dan pesakit yang kurang mampu untuk mendapat rawatan yang termoden yang masih pada peringkat pembangunan pada kadar yang segera.

Beliau telah menerbitkan lebih daripada 100 karya saintifik dalam jurnal dan membentangkan lebih daripada 100 kertas kerja persidangan dan menjadi pengarang pertama untuk *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Beliau juga dilantik sebagai pengulas dan ahli sidang pengarang untuk jurnal antarabangsa dan jurnal tempatan. Beliau juga kerap diundang sebagai pengarang utama dan pengarang bersama dalam penulisan garis panduan rawatan kanser darah dan terapi sel pada peringkat kebangsaan dan antarabangsa.

Beliau dilantik sebagai ahli lembaga untuk *National Transplant Board*, Kementerian Kesihatan Malaysia (KKM) dan ahli panel untuk *Malaysia National Transplant Registry* semenjak 2007 sehingga kini. Beliau juga sering menerima lantikan sebagai pengurus, penasihat, penilai, dan ahli jawatankuasa dari pelbagai agensi kerajaan dan organisasi bukan kerajaan seperti MOSTI, KKM, MESTEC, DCA, dan Cytopeutics Sdn. Bhd. disebabkan oleh kepakaran dan pengalaman yang luas dalam bidang terapi sel dan kanser darah.

Beliau merupakan pelatih dan pemeriksa dalam program latihan kepakaran perubatan dalaman dan subkepakaran hematologi klinikal dan penilai dalam proses pengiktirafan subkepakaran hematologi klinikal di negara ini. Beliau juga pernah dilantik sebagai penilai untuk kenaikan pangkat jawatan akademik di universiti tempatan seperti USM, UPM, USIM, dan UNIMAS.

Beliau aktif dalam aktiviti khidmat masyarakat dan sering mendapat jemputan sebagai penceramah di TV, forum umum, persatuan dan lain lain. Beliau juga berjaya menubuhkan kumpulan sokongan kanser darah pesakit dan mengadakan pelbagai aktiviti untuk memberi pendidikan kepada masyarakat dan kakitangan perubatan terutamanya tentang kanser darah dan perubatan sel stem.

Dengan izin Allah, beliau telah dikurniakan beberapa anugerah atas sumbangan beliau yang meliputi pelbagai dimensi termasuklah perkhidmatan klinikal, penyelidikan, pengajaran dan pentadbiran. Beliau dan pasukan beliau di PTS, UKM berhasrat untuk terus berusaha dengan gigih untuk mencari teknologi perubatan terkini yang selamat dan berkesan demi untuk meningkatkan kadar kesembuhan dan kualiti hidup pesakit kanser darah di rantau ini.

Lampiran

SENARAI LENGKAP SYARAHAN PERDANA PROFESOR UUM 1972-2020

1. Syed Muhammad Naquib al-Attas. 1972. *Islam dalam Sejarah dan Kebudayaan Melayu*. 24 Januari 1972
2. H.D. Tjia. 2009. *Aspek Geologi Kuarternari Asia Tenggara*. ISBN 967-942-038-8. 22 September 1984 (Cetakan Kedua 2009)
3. Hassan Langgulung. 1987. *Menghadapi Abad ke-21*. ISBN 967-942-176-7. 29 Oktober 1987 (Cetakan Kedua 1990)
4. Ton So Har. 1989. *Infeksi Virus Hepatitis B di Malaysia: Dari Segi Biokimia dan Biologi Molekul*. ISBN 967-942-155-4. 5 Jun 1989 (Cetakan Kedua 1990)
5. Muhammad Haji Salleh. 1989. *Puitika Sastera Melayu: Suatu Pertimbangan*. ISBN 967-942-236-4. 30 Ogos 1989 (Cetakan Kedua 1992)
6. Tariq bin Abd. Razak. 1989. *Pusat Keracunan Negara: Konsep, Fungsi, Keperluan dan Harapan*. ISBN 967-942-173-2. 30 September 1989
7. Sham Sani. 1989. *Pembandaran dan Iklim: Implikasi terhadap Perancangan Bandar di Rantau Tropika Rendah*. ISBN 967-942-174-0. 4 November 1989 (Cetakan Kedua 2007)
8. Ismail Hussein. 1990. *Antara Dunia Melayu dengan Dunia Kebangsaan*. ISBN 967-942-184-8. 30 Januari 1990
9. Ismail Saad. 1990. *Kursus Kepakaran Perubatan Tempatan: Keperluan dan Kebijaksanaannya*. ISBN 967-942-179-1. 17 Mac 1990
10. Shahrir Mohammad Zain. 1990. *Simbiosis antara Sistem Nilai dengan Tabii Matematik*. ISBN 967-942-183-X. 5 Julai 1990
11. Syed M. Haq. 1990. *Three Decades of Drug Abuse on the Malaysian Scene*. ISBN 967-942-189-9. 28 Julai 1990
12. Abdul Samad Hadi. 1990. *Di Sebalik Pola Reruang*. ISBN 967-942-196-1. 5 September 1990
13. Mohd. Saleh Suwandi. 1990. *Merebut Peluang Masa Depan dalam Teknologi Membran: Pencapaian, Keupayaan dan Cabaran*. ISBN 967-942-199-6. 20 Oktober 1990
14. Nafisah Nik Mohd. Adeb. 1990. *Kematian Ibu Mengandung di Malaysia*. ISBN 967-942-204-6. 12 Disember 1990
15. Zainal Abidin Abdul Wahid. 1992. *Sejarah Malaysia: Pentafsiran dan Penulisan*. ISBN 967-942-208-9. 22 Jan 1991 (Cetakan Kedua 2011)
16. Zakaria Awang Soh. 1991. *Kecanggihan Alam Semesta: Antara Wahyu dengan Pengetahuan Sains*. ISBN 967-942-209-7. 19 Februari 1991 (Cetakan Kedua 1992)

17. Zainuddin Merican. 1991. *Kesan Dadah Amina Simpatomimetik dan Tirotoksikosis Eksperimental pada Kontraksi Otot Skelet*. ISBN 967-942-214-3. 14 Mac 1991
18. Mohd. Nordin Hj. Hasan. 1991. *Kepelbagaian Biologi dan Pemuliharaannya*. ISBN 967-942-224-0. 28 September 1991
19. K.E. Lim. 1992. *Pengawalan Penggunaan Antibiotik*. ISBN 967-942-251-8. 19 Disember 1992
20. Shamsul Amri Baharuddin. 1993. *Antropologi dan Modenisasi Mengungkapkan Pengalaman Malaysia*. ISBN 967-942-253-4. 16 Januari 1993
21. Wan Rafaei Abdul Rahman. 1993. *Psikologi dalam Konteks: Satu Pendekatan*. ISBN 967-942-257-7. 10 April 1993 (Cetakan Kedua 1994)
22. Zakri A. Hamid. 1993. *Kepelbagaian Biologi, Biakbaka Tumbuhan dan Bioteknologi: Implikasi kepada Dunia Selatan*. ISBN 967-942-280-1. 4 Disember 1993
23. Nik Abdul Rashid Ismail. 1994. *Pendidikan Pengurusan dan Masa Hadapan*. ISBN 967-942-286-0. 13 Julai 1994
24. Abdul Latif Mohamad. 1994. *Kepelbagaian Tumbuhan: Status Sumber Alam Malaysia*. ISBN 967-942-289-5. 13 September 1994
25. Khalid Abdul Kadir. 1994. *Hormon Steroid dan Asas Fisiologi Penyakit*. ISBN 983-99655-3-0. 8 Oktober 1994
26. Farida Jamal. 1994. *Infeksi Streptokokus Grup A dan Akibatnya*. ISBN 967-942-292-5. 22 Oktober 1994
27. Elizabeth George. 1994. *Diagnosis Prnatal Talasemia di Malaysia*. ISBN 967-942-298-4. 3 Disember 1994
28. Othman Yong. 1995. *Antara Kekalutan, Kerawakan dan Kecekapan Pasaran Saham: Mitos, Teori dan Realiti*. ISBN 967-942-305-0. 7 Januari 1995
29. Murugasu Segasothy. 1995. *Diseksi Immunositologik Sedimen Urin Menggunakan Antibodi Monoklonal*. ISBN 967-942-307-7. 8 April 1995
30. Ikram Mohd. Said. 1995. *Sebatian Semulajadi daripada Tumbuhan: Potensi, Prospek dan Kenyataan*. ISBN 967-942-313-1. 19 Ogos 1995
31. Hood Salleh. 1995. *Dunia Pribumi dan Alam Sekitar: Langkah Ke Hadapan*. ISBN 967-942-316-6. 30 September 1995 (Cetakan Kedua 2004)
32. Ismail Sahid. 1995. *Rumpai Tropika: Impak Biologi dan Pengurusan*. ISBN 967-942-318-2. 28 Oktober 1995
33. Mohamad Sanusi Jangi. 1995. *Perihal Serangga, Mikrob dan Manusia*. ISBN 967-942-319-0. 4 November 1995
34. Sharifah Hapsah Dato' Syed Hasan Shahabudin. 1995. *Pewujudan Pembelajaran Berjarak di Fakulti Perubatan UKM: Cabaran Perkembangan*. ISBN 967-942-320-4. 11 November 1995
35. Anuwar Ali. 1995. *Globalisasi Pembangunan Industri dan Peranan Pemerintah di Malaysia*. ISBN 967-942-322-0. 18 November 1995

36. Baharudin Yatim. 1995. *Inovasi Menghadapi Cabaran Bekalan Tenaga*. ISBN 967-942-321-2. 9 Disember 1995
37. Ibrahim Komoo. 1995. *Geologi Kejuruteraan: Perspektif Rantau Tropika Lembap*. ISBN 967-942-325-5. 16 Disember 1995
38. Mazlan Othman. 1996. *Kedinamikan Kosmos: Iota ke Infiniti*. ISBN 967-942-346-8. 17 Ogos 1996
39. Khalijah Mohd. Salleh. 1996. *Paradigma Sains Moden dan Pembangunan Sumber Manusia*. ISBN 967-942-349-2. 7 September 1996
40. Bohari Mohd. Yamin. 1996. *Terbitan Ferosena dan Sebatian Ferosenium: Sintesis, Pencirian dan Kajian Aplikasi Kepelbagaian Unsur*. ISBN 967-942-350-6. 5 Oktober 1996
41. Mokhtar Abdullah. 1996. *Pengukuran Kualiti ke Arah Peningkatan Daya Saing*. ISBN 967-942-353-0. 26 Oktober 1996
42. Mohd. Yusof Hj. Othman. 1996. *Penjanaan Tenaga: Kesyukuran yang Meyakinkan*. ISBN 967-942-357-3. 23 November 1996
43. Muhammad Yahaya. 1997. *Teknologi Filem Nipis: Penggunaan dan Cabaran Pada Industri Menjelang Abad ke-21*. ISBN 967-942-362-X. 4 Januari 1997
44. Pakeer Oothuman Syed Ahamed. 1997. *Jangkitan Cacing dan Kesihatan Kanak-kanak di Malaysia*. ISBN 967-942-365-4. 21 Februari 1997
45. Wan Hashim Wan Teh. 1997. *Tamadun Silam dan Pembinaan Tamadun Abad Kedua Puluah Satu*. ISBN 967-942-368-9. 27 Februari 1997
46. Abu Osman Md. Tap. 1997. *Menyelami Ufuk Matematik*. ISBN 967-942-367-0. 5 April 1997
47. Sallehudin Sulaiman. 1997. *Vektor Denggi dan Vektor Demam Denggi Berdarah Kawalan Terkini*. ISBN 967-942-373-5. 5 Julai 1997
48. Wan Zurinah Wan Ngah. 1997. *Kesan Perlindungan Vitamin E Kelapa Sawit ke atas Kanser Hepar*. ISBN 967-942-386-7. 4 Oktober 1997
49. Zahari Mohamed Darus. 1997. *Penggunaan ASIC dan Teknologi Pengujiannya dalam Mikroelektronik*. ISBN 967-942-391-3. 6 Disember 1997
50. Sharifah Barlian Aidid. 1997. *Kesan Unsur-unsur Surih Toksik kepada Tumbuhan*. ISBN 967-942-396-4. 24 Disember 1997
51. Alias Kamis. 1998. *Peranan Hormon Perumah dalam Jangkitan Parasit*. ISBN 967-942-410-3. 24 April 1998
52. Abu Bakar Nordin. 1998. *Peningkatan Pencapaian dalam Penjanaan Bakat*. ISBN 967-942-417-0. 9 Julai 1998
53. Osman Ali. 1998. *Peralihan Kesihatan Perkembangan dan Iktibar*. ISBN 967-942-420-0. 5 Ogos 1998
54. Kasmini Kassim. 1998. *Penderaan Emosi Kanak-kanak Trauma Terselindung*. ISBN 967-942-423-5. 5 September 1998

55. Abdul Salam Babji. 1998. *Sains Daging Terproses*. ISBN 967-942- 427-8. 21 November 1998 (Cetakan Kedua 2010)
56. Abdul Shukor Haji Husin. 1998. *Ahli Sunah Waljamaah: Pemahaman Semula*. ISBN 967-942-430-8. 18 Disember 1998
57. Tamby Subahan Mohd. Meerah. 1999. *Dampak Penyelidikan Pembelajaran Sains terhadap Perubahan Kurikulum*. ISBN 967-942-442-1. 10 Julai 1999
58. Ishak Shari. 1999. *Bumi Semua Manusia: Menangani Ketidaksetaraan Ekonomi dalam Arus Globalisasi*. ISBN 967-942-451-0. 15 September 1999 (Cetakan Kedua 2004)
59. Lim Swee Cheng. 1999. *Kecelaruhan yang Teratur: Beberapa Aspek Ketertiban dalam Sistem Stokastik*. ISBN 967-942-450-2. 4 November 1999
60. Nik Hassan Shuhaimi Nik Abdul Rahman. 1999. *Arkeologi Pra-Islam Pesisir Selat Melaka*. ISBN 967-942-455-3. 3 Disember 1999 (Cetakan Kedua 2004)
61. Robiah Sidin. 2000. *Pembangunan Pendidikan dan Wanita di Malaysia: Cabaran Perancangan*. ISBN 967-942-475-8. 31 Mac 2000
62. Khalid Yusoff. 2000. *Kardiologi di Alaf Baru: Cabaran, Peluang dan Persiapan*. ISBN 967-942-470-7. 4 Oktober 2000
63. Laily Din. 2000. *Memburu Sebatian Semulajadi Hutan Tropika Malaysia*. ISBN 967-942-523-1. 28 Oktober 2000
64. Jamaluddin Md. Jahi. 2001. *Pengurusan Alam Sekitar di Malaysia: Dari Stockholm ke Rio de Janeiro dan Seterusnya*. ISBN 967-942-532-0. 16 Februari 2001
65. Freda A. Meah. 2001. *Surgeri Endokrin: Cabaran dan Perkembangan*. ISBN 967-942-554-1. 17 September 2001
66. Chamhuri Siwar. 2001. *Pembangunan Mapan: Strategi Menang-menang untuk Pembasmian Kemiskinan dan Pemuliharaan Alam Sekitar*. ISBN 967-942-557-1. 30 Oktober 2001 (Cetakan Kedua 2004)
67. Abdul Rahim Samsudin. 2002. *Kaedah dan Peranan Geofizik: Menyingkap Tabir Struktur dan Maklumat Bawah Permukaan Bumi*. ISBN 967-942-587-8. 23 Ogos 2002
68. Mohamed Salleh Mohamed Said. 2002. *Qua Vadis Taksonomi Serangga*. ISBN 967-942-589-4. 27 September 2002
69. Ibrahim Abdullah. 2002. *Strategi Penyelidikan Kimia Getah Asli*. ISBN 967-942-596-7. 18 Oktober 2002
70. Juriah Long. 2002. *Pendidikan Bahasa Melayu: Antara Hasrat dengan Pelaksanaan*. ISBN 967-942-588-6. 30 November 2002
71. Roslan Abd Shukor. 2003. *Ketertiban dalam Superkonduktur Suhu Tinggi*. ISBN 967-942-606-8. 22 Mac 2003
72. Balwant Singh Gendeh. 2003. *Teknik Terkini Surgeri Sinus Endoskopi*. ISBN 967-942-613-0. 17 Jun 2003
73. Basir Jasin. 2003. *Rijang Beradiolaria: Perakam Sejarah Tabii Malaysia*. ISBN 967-942-635-1. 28 Ogos 2003

74. Abdul Rahman Embong. 2003. *Pembangunan dan Kesejahteraan: Agenda Kemanusiaan Abad ke-21*. ISBN 967-942-639-4. 26 September 2003
75. Rohaty Mohd. Majzub. 2003. *Pendidikan Prasekolah: Cabaran Kualiti*. ISBN 967-942-647-5. 26 Disember 2003
76. Hamid Lazan. 2004. *Mengungkap Erti Pemasakan Buah Tropika*. ISBN 967-942-649-1. 30 Januari 2004
77. Abdul Jalil Abdul Kader. 2004. *Enzim Mikrob dan Penguraian Bahan Berselulosa*. ISBN 967-942-652-1. 4 Mac 2004
78. Mohd. Safar Hasim. 2004. *Akhbar di Malaysia: Antara Kebebasan dengan Tanggungjawab*. ISBN 967-942-664-5. 27 Ogos 2004
79. Lokman Saim. 2004. *Pengendalian Kanak-kanak Cacat Pendengaran: Satu Anjakan Paradigma*. ISBN 967-942-675-0. 17 September 2004
80. Nor Muhammad Mahadi. 2004. *Gen dan Genom Mikrob: Primer Bioteknologi Moden*. ISBN 967-942-676-9. 25 September 2004
81. P. Ramasamy. 2005. *Kaum Buruh dan Globalisasi: Ke Arah Internasionalisme Baru*. ISBN 967-942-696-3. 11 Mac 2005
82. Che Husna Azhari. 2005. *Bahan Tempatan dalam Ungkapan Ilmu dan Penyelidikan*. ISBN 967-942-708-0. 28 Julai 2005
83. Ibrahim Baba. 2006. *Sebatian Ditiokarbamat: Penyumbang Kemajuan Kimia Tak Organik*. ISBN 967-942-773-0. 7 Mac 2006
84. Masuri Othman. 2006. *Gandingan VLSI-DSP dalam Sistem Elektronik Termaju*. ISBN 967-942-783-8. 4 Julai 2006
85. Hassan Basri. 2006. *Sistem Kejuruteraan Pintar: Menyemarak Cetusan Inovasi*. ISBN 967-942-784-6. 25 Julai 2006
86. Sharifah Mastura Syed Abdullah. 2006. *Penyahhutan Hutan Tropika dan Cabaran Persekitaran*. ISBN 967-942-809-5. 16 November 2006
87. Rohani Ahmad. 2006. *Giardia dan Cryptosporidium: Patogen Bawaan Air dan Ancaman kepada Manusia*. ISBN 967-942-810-9. 24 November 2006
88. Amriah Buang. 2007. *Pertanian Kecil Melayu dan Kelestariannya*. ISBN 978-967-942-812-4. 19 Januari 2007
89. Saran Kaur Gill. 2007. *Kekompleksan 'Prihatin Bahasa' dalam Masyarakat Multietnik Malaysia*. ISBN 978-967-942-821-6. 23 Mac 2007
90. Norhayati Moktar. 2007. *Infeksi Parasit Usus: Isu Kesihatan yang Masih Relevan*. ISBN 978-967-942-814-8. 11 Mei 2007
91. Tengku Mohd. Tengku Sembok. 2007. *Bahasa, Kecerdasan dan Makna Sekitar Capaian Maklumat*. ISBN 978-967-942-835-3. 30 Julai 2007
92. Takiah Mohd. Iskandar. 2007. *Tadbir Urus Korporat: Meningkatkan Peranan Audit Luaran*. ISBN 978-967-942-838-4. 30 Oktober 2007
93. Yap Kok Leong. 2007. *Rotavirus di Malaysia: Pengesanan, Epidemiologi dan Uji Kaji*. ISBN 978-967-942-837-7. 26 November 2007

94. Ungku Maimunah Mohd. Tahir. 2007. *Kritikan Sastera Melayu: Antara Cerita dengan Ilmu*. ISBN 978-967-942-851-3. 30 November 2007
95. Wan Fuad Wan Hassan. 2007. *Khersonese Emas: Geologi Emas Semanjung Malaysia*. ISBN 978-967-942-852-0. 10 Disember 2007
96. A. Rahman A. Jamal. 2008. *Mengenali Kanser: Langkah Pertama Pembasmian*. ISBN 978-967-942-853-7. 14 Januari 2008
97. Kamaruddin M. Said. 2008. *Perang, Damai dan Pembangunan dalam Hubungan Perusahaan di Malaysia*. ISBN 978-967-942-854-4. 1 Februari 2008
98. Kamal Halili Hassan. 2008. *Cabaran Perundangan dalam Hubungan Majikan-Pekerja*. ISBN 978-967-942-867-4. 25 April 2008
99. Mustaffa Abdullah. 2008. *Komposit Ferit sebagai Penyerap Mikrogelombang: Memanfaatkan Bahan Tempatan*. ISBN 978-967-942-870-4. 9 Julai 2008
100. Sukiman Sarmani. 2008. *Teknik Nuklear dalam Kajian Alam Sekitar: Analisis Unsur Surih*. ISBN 978-967-942-871-1. 10 Julai 2008
101. Ibrahim Jantan. 2008. *Penyelidikan Tumbuhan Ubatan: Penemuan & Pembangunan Dadah dan Produk Herba*. ISBN 978-967-942-872-8. 25 Julai 2008
102. Rohany Nasir. 2008. *Kaunseling Kerjaya: Anjakan daripada Konvensionalisme*. ISBN 978-967-942-884-1. 7 November 2008 (Cetakan Kedua 2012, Cetakan ketiga 2014)
103. Normah Mohd. Noor. 2008. *Rahsia dan Misteri Biji Benih Tropika Spesies Rekalsitran*. ISBN 978-967-942-883-4. 13 November 2008
104. Burhanuddin Yeop Majlis. 2008. *MEMS dan Nanoteknologi: Tersangat Kecil tetapi Impaknya Raksasa*. ISBN 978-967-942-885-8. 14 November 2008
105. Ghazali Mat Nor. 2008. *Trauma Maksilofasial Pengendalian dan Rawatan*. ISBN 978-967-942-889-6. 17 November 2008
106. Ding Choo Ming. 2008. *Manuskrip Melayu: Sumber Maklumat Peribumi Melayu*. ISBN 978-967-942-882-7. 28 November 2008 (Cetakan Kedua 2012, Cetakan Ketiga 2014)
107. Kamaruzzaman Sopian. 2008. *Tenaga Keterbaharuan: Laluan Masa Depan Bebas Karbon*. ISBN 978-967-942-891-9. 12 Disember 2008
108. Riza Atiq Abdullah O.K Rahamat. 2009. *Pengurusan Pengangkutan Pintar*. ISBN 978-967-942-895-7. 5 Januari 2009
109. Mazlin Mokhtar. 2009. *Kimia Sekitaran untuk Bumi: Setitis Ilmu dalam Lautan Kelestarian*. ISBN 978-967-942-894-0. 9 Januari 2009
110. Halimah Badioze Zaman. 2009. *Simbiosis Seni, Sains dan Teknologi Berasingan ke Multimedia-Fusion*. ISBN 978-967-942-896-4. 13 Februari 2009
111. Norella Chiew-Kong. 2009. *Rawatan Lupus Eritematosus: Bagai Menjinak Serigala*. ISBN 978-967-942-898-8. 20 Februari 2009

112. Abdul Razak Salleh. 2009. *Matematik dalam Budaya Melayu*. ISBN 978-967-942-908-4. 10 Julai 2009 (Cetakan Kedua 2011, Cetakan Ketiga 2012)
113. Ragayah Haji Mat Zin. 2009. *Pertumbuhan dengan Kesetaraan: Realiti dan Harapan*. ISBN 978-967-942-906-0. 23 Julai 2009
114. Muhamad Mat Salleh. 2009. *Filem Nipis Bahan Organik dan Peranti Elektronik*. ISBN 978-967-942-918-3. 31 Julai 2009
115. Zalizan Mohd. Jelas. 2009. *Pendidikan Inklusif dan Pelajar Berkeperluan Khas*. ISBN 978-967-942-919-0. 21 Ogos 2009
116. Amla Mohd. Salleh. 2010. *Pendidikan Kerjaya dan Pembangunan Modal Insan*. ISBN 978-967-942-927-5. 27 Januari 2010 (Cetakan Kedua 2010)
117. Wan Ramli Wan Daud. 2010. *Kejuruteraan: Seni atau Sains?* ISBN 978-967-942-933-6. 6 April 2010 (Cetakan Kedua 2010)
118. Abdul Wahab Mohammad. 2010. *Membran Nanopenurasan: Daripada Fundamental ke Arah Inovasi*. ISBN 978-967-942-955-8. 25 November 2010
119. Maniam Thambu. 2010. *Hidup atau Mati: Masalah Bunuh Diri di Malaysia*. ISBN 978-967-942-960-2. 3 Disember 2010
120. Mohd Wahid Samsudin. 2010. *Liken: Tumbuhan Primitif yang Masih Relevan*. ISBN 978-967-942-962-6. 30 Disember 2010
121. Aziz Deraman. 2011. *Memburu Kualiti Perisian*. ISBN 978-967-942-967-1. 21 Februari 2011
122. Baharudin Omar. 2011. *Siasatan Waktu Kematian: Langau Saksi Forensik*. ISBN 978-967-942-970-1. 25 Mac 2011
123. Yang Farina. 2011. *Struktur dan Kereaktifan Biologi Kompleks Organotimah: Penawar atau Racun*. ISBN 978-967-942-974-9. 30 Mac 2011
124. Fauzias Mat Nor. 2011. *Gelagat Kewangan Korporat: Persepsi dan Realiti*. ISBN 978-967-942-976-3. 22 April 2011
125. Che Abd Rahim Mohamed. 2011. *Radionuklid Tabii di Sekitaran Malaysia: Suatu Fenomena Alam*. ISBN 978-967-942-975-6. 29 April 2011
126. AbdulAziz Jemain. 2011. *Memperluas Jelajahan Memperkaya Khazanah Ilmu Statistik*. ISBN 978-967-942-980-0. 15 Julai 2011
127. Mansor Jusoh. 2011. *Wang Terlepas Kawalan: Kestabilan Kewangan dan Kawalan Inflasi*. ISBN 978-967-942-981-7. 21 Julai 2011
128. Nabishah Mohamad. 2011. *Cabaran Pendidikan Perubatan Abad ke- 21 Cabaran dan Peluang*. ISBN 978-967-942-997-8. 7 Oktober 2011
129. Othman Haji Ross. 2011. *Khazanah Hidupan Pesisiran Pantai*. ISBN 978-967-412-003-0. 12 Oktober 2011
130. Abdul Ghafar Ismail. 2011. *Reka Bentuk Sistem Kewangan Islam*. ISBN 978-967-412-002-3. 21 Oktober 2011
131. Nordin Hussin. 2011. *Perdagangan dan Peradaban di Laut Malayu*. ISBN 978-967-412-008-5. 16 Disember 2011

132. Aminah Abdullah. 2012. *Makanan dan Sensori*. ISBN 978-967-412-009-2. 6 Januari 2012
133. Rahmah Ismail. 2012. *Modal Manusia dalam Pembangunan Ekonomi Memacu Produktiviti dan Daya Saing*. ISBN 978-967-412-025-2. 23 Mac 2012
134. Maslina Darus. 2012. *Rentetan Teori Fungsi Geometri Khayalan atau Realiti*. ISBN 978-967-412-018-4. 6 April 2012
135. Idris Zakaria. 2012. *Falsafah Politik Islam dan Kepentingannya di Malaysia*. ISBN 978-967-412-010-8. 13 April 2012
136. Mohd Marzuki Mustafa. 2012. *Sistem Kawalan Termaju: Teknologi Terlindung*. ISBN 978-967-412-048-1. 31 Mei 2012
137. Md. Pauzi Abdullah. 2012. *Air dalam Kehidupan Manusia: Kualiti Air Minum*. ISBN 978-967-412-059-7. 1 Jun 2012
138. Zakaria Stapa. 2012. *Pendekatan Tasawuf dan Tarekat: Wadah Pemeraksanaan Jati Diri Ummah*. ISBN 978-967-412-050-4. 8 Jun 2012
139. Hatta Sidi. 2012. *Seksualiti dan Wanita: Teori, Fungsi dan Melaikan Teka-Teki*. ISBN 978-967-412-028-3. 15 Jun 2012
140. Tham Siew Yean. 2012. *Perdagangan Pemacu Pertumbuhan: Ke Arah Ekonomi Berpendapatan Tinggi*. ISBN 978-967-412-061-0. 22 Jun 2012
141. Muhammad Fauzi Mohd Zain. 2012. *Seni Bina Sifar Simen*. ISBN 978-967-412-060-3. 29 Jun 2012
142. Mohd Raihan Taha. 2012. *Bahan Nano dan Kejuruteraan Geoteknik: Masalah Besar Penyelesaian Kecil*. ISBN 978-967-412-067-2. 6 Julai 2012
143. Abdul Latif Samian. 2012. *Memetakan Metamatematik*. ISBN 978-967-412-066-5. 30 Ogos 2012
144. Yasmin Anum Mohd Yusof. 2012. *Alga Chlorella Vulgaris: Anugerah Alam untuk Kesihatan*. ISBN 978-967-412-083-2. 20 September 2012
145. Mohd Sobri Takriff. 2012. *Dinamik Proses: Melihat Tanpa Mata*. ISBN 978-967-412-101-3. 23 November 2012
146. Mohd Salmi Md Noorani. 2012. *Memahami dan Menjinakkan Kekalutan*. ISBN 978-967-412-085-6. 7 Disember 2012
147. Shaharuddin Ahmad. 2012. *Mikroiklim Bandar: Perkembangan dan Impak Pulau Haba Bandar di Malaysia*. ISBN 978-967-412-098-6. 21 Disember 2012
148. Wu Loo Ling. 2013. *Diabetes Kanak-kanak dan Remaja: Mencapai Pengawalan Sempurna*. ISBN 978-967-412-084-9. 23 Januari 2013
149. Kamsiah Jaarin. 2013. *Minyak Masak Terpakai: Risiko Penyakit Kardiovaskular*. ISBN 978-967-412-124-2. 8 Februari 2013
150. Zaharani Ahmad. 2013. *Nahu Praktis Bahasa Melayu: Menangani Kepelbagaian, Mencari Keserasian*. ISBN 978-967-412-115-0. 15 Mac 2013
151. Siti Rahayah Ariffin. 2013. *Ke Arah Kesaksamaan Penilaian Pendidikan Amalan dan Cabaran*. ISBN 978-967-412-135-8. 29 Mac 2013

152. Rohaizak Muhammad. 2013. *Surgeri Kanser Payudara: Suatu Evolusi*. ISBN 978-967-412-125-9. 5 April 2013
153. Abdullah Sani Mohamed. 2013. *Sindrom Tidur Berapnea: Penyakit Pembunuh Licik*. ISBN 978-967-412-116-7. 12 April 2013
154. Lilia Halim. 2013. *Pendidikan Sains dan Pembangunan Masyarakat Berliterasi Sains*. ISBN 978-967-412-136-5. 19 April 2013
155. Muhammad Barzani Gasim. 2013. *Pengurusan Lembangan Sungai Berteraskan IWRM*. ISBN 978-967-412-145-7. 10 Mei 2013
156. Mohd. Nasir Omar. 2013. *Akhlag dan Pembangunan Insan: Pendekatan Falsafah*. ISBN 978-967-412-123-5. 17 Mei 2013
157. Mohammed Noor Embi. 2013. *Burkholderia Pseudomallei dan GSK3 Antara Patogen dan Enzim Pengisyarata*. ISBN 978-967-412-173-0. 31 Mei 2013
158. Siti Aishah Md Ali. 2013. *Wanita, Tumor dan Kanser: Pendekatan daripada Perspektif Patologi*. ISBN 978-967-412-174-7. 21 Jun 2013
159. Norhani Mohidin. 2013. *Meneropong Miopia: Dari Ralat Refraksi ke Kawalan*. ISBN 978-967-412-146-4. 11 September 2013
160. Ruszymah Idrus. 2013. *Teknologi Kejuruteraan Tisu: Tumbuhkan Organ Gantian*. ISBN 978-967-412-175-4. 20 September 2013
161. Sarani Zakaria. 2013. *Lignoselulosa: Sumber Keterbaharuan untuk Produk Biopolimer Mesra Alam*. ISBN 978-967-412-191-4. 8 November 2013
162. Abdul Basir Mohamad. 2013. *Penerokaan Undang-undang Tort Islam*. ISBN 978-967-412-134-1. 15 November 2013
163. Paraidathathu Thomas a/l P.G. Thomas. 2013. *Pendekatan Inovatif dalam Amalan Farmasi: Perkhidmatan Bertumpukan Pesakit dan Kerjasama Berpasukan*. ISBN 978-967-412-210-2. 18 Disember 2013
164. Zainul Rashid bin Mohamad Razi. 2013. *Kemandulan Lelaki: Masih Ada Harapan*. ISBN 978-967-412-186-0. 20 Disember 2013
165. Nor Hashimah Jalaluddin. 2014. *Semantik dan Akal Budi Melayu*. ISBN 978-967-226-3, 4 April 2014
166. Abdul Razak Hamdan. 2014. *Khazanah Digital: Cerdas Tuaian, Cerdas Saingan*. ISBN 978-967-412-225-6. 23 Mei 2014
167. Asma Abdullah. 2014. *Ujian Saringan Pendengaran Neonat Universal: Faedah dan Kejayaan*. ISBN 978-967-412-237-9. 4 Jun 2014
168. Mastura Mahmud. 2014. *Pencemaran Rentas Sempadan: Penjejakan melalui Deria Jarak Jauh*. ISBN 978-967-412-228-7. 13 Jun 2014
169. Jawiah Dakir. 2014. *Keberadaan al-Mawdu' dalam Masyarakat Melayu*. ISBN 978-967-412-262-1. 12 September 2014 (Cetakan Kedua 2015)
170. Ima Nirwana Soelaiman. 2015. *Tokotrienol: Vitamin E Sawit untuk Merawat Osteoporosis*. ISBN 978-967-412-278-2. 23 Januari 2015
171. Zaleha Abdullah Mahdy. 2015. *Kehamilan Berisiko Tinggi dan Isu Etika Perubatan*. ISBN 978-967-412-255-3. 6 Februari 2015
172. Zawiyah Mohammad Yusof. 2015. *Pengurusan Rekod dan Maklumat: Isu dan Cabaran*. ISBN 978-967-412-294-2. 13 Mac 2015

173. Cheah Fook Choe. 2015. *Penyakit Paru-paru Bayi Pramatang dan Kesan Jangkitan dalam Rahim*. ISBN 978-967-412-310-9. 29 Mei 2015
174. Zulfiqar binti Muhamed Annuar. 2015. *Kanser Payudara: Pengesanan dan Diagnosis Awal melalui Pengimejan*. ISBN 978-967-412-330-7. 7 September 2015
175. Che Hassan Che Haron. 2016. *Pemesinan Lestari Aloi Titanium untuk Kegunaan Aeroangkasa*. ISBN 978-967-412-379-6. 18 Mac 2016
176. Mohamad Deraman. 2016. *Elektrod Karbon Superkapasitor daripada Tandan Sawit: Kegunaan Termaju Produk Sampingan Industri Sawit*. ISBN 978-967-412-409-0. 12 Ogos 2016
177. Mohamed Amin Embi. 2016. *Pemikiran dan Reka Bentuk Semula Pengajaran dan Pembelajaran Abad ke-21*. ISBN 978-967-412-422-9. 19 September 2016
178. Siti Karthom Kamarudin. 2016. *Peranti Sumber Kuasa Mudah Alih menggunakan Sel fuel Metanol Langsung*. ISBN 978-967-412-429-8. 11 November 2016
179. Wan Kamal Mujani. 2016. *Hamba menjadi Sultan: Sketsa Kegemilangan dan Kemerosotan Ekonomi Mamlūk*. ISBN 978-967-412-448-9. 23 Disember 2016
180. Suzana Shahar. 2017. *Petua Pemakanan untuk Penuaan Sihat*. ISBN 978-967-412-483-0. 23 Ogos 2017
181. Sahrim Hj. Ahmad 2017. *Nanokomposit Getah Asli. Kegunaan untuk Produk Termaju*. ISBN 978-967-412-502-8. 9 Oktober 2017.
182. Zarina Abdul Latiff. 2017. *Kod Genetik dalam Aplikasi Klinikal dan Manfaatnya kepada Manusia*. ISBN 978-967-412-518-9. 10 November 2017
183. Shahrul Hisham Zainal Ariffin. 2017. *Penerokaan Sel Stem untuk Kelestarian Kehidupan* ISBN 978-967-412-514-1. 6 Disember 2017
184. Rashila Ramli 2018. *Ke Arah Pembangunan Rantau Damai: Dinamik Asia Tenggara dan Laut China Selatan*. ISBN 978-412-576-9. 9 Mac 2018
185. Mohd Syuhaimi Ab. Rahman. 2018. *Teknologi Cahaya: Manfaat Mengatasi Bahaya* ISBN978-967-412-591-2. 26 Jun 2018
186. Mohd Ekhwan Hj. Toriman. 2019. *Hidrologi Sekitaran: Dari Alur ke Sungai, daripada Tercemar kepada Terawat*. ISBN 978-967-412-794-7
187. Wickneswari Ratnam. 2019. *Genetik dan Genomik Tumbuhan Tropika: Pelaburan untuk Masa Hadapan*. ISBN 978-967-412-743-5. 18 Mac 2019
188. Syed Mohmed Aljunid Syed Junid 2019. *Sistem Casemix: Serampang Dua Mata untuk Menjamin Kualiti dan Kecekapan Perkhidmatan Kesihatan*. ISBN 978-412-901-9. 1 Ogos 2019
189. Mohd Shahrir Mohamed Said. 2019. *Rheumatologi: Ke Arah Penjagaan Pesakit yang Sempurna*. ISBN 978-967-412-963-7. 21 Oktober 2019

190. Sharifa Ezat Wan Puteh. 2020. *Rokok Elektronik: Keseronokan Terlarang dalam Kalangan Remaja*. ISBN 978-967-2388-91-3. 3 Februari 2020
191. S Fadilah S Abdul Wahid. 2020. *Terapi Sel: Inovasi Rawatan Kanser Darah*. ISBN 978-967-251-020-8. 18 Disember 2020



PENERBIT
UKM
UKM PRESS

<http://ukmpress.ukm.my>

