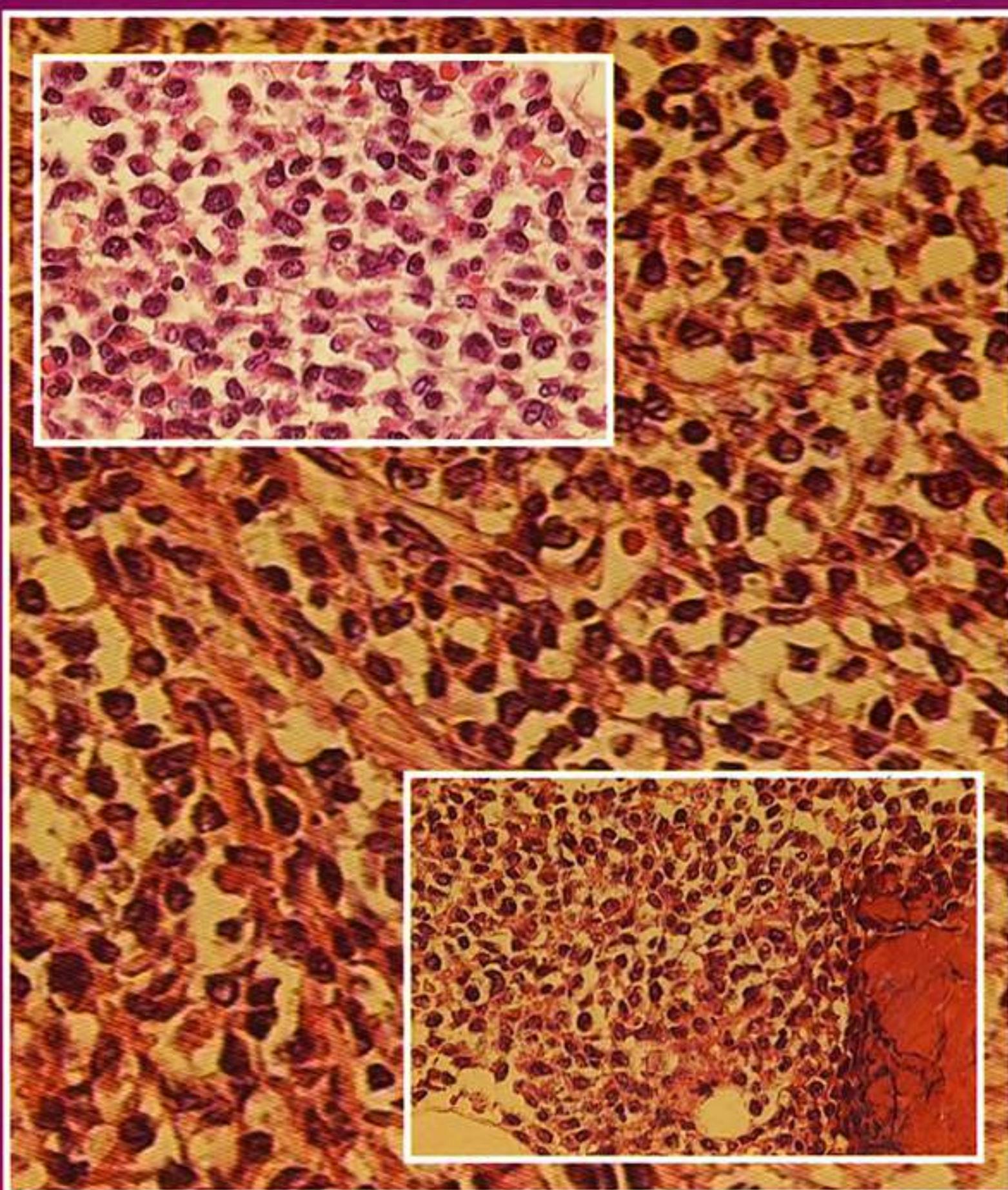


Bilten Krohem

Glasilo Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti Krohem



Volumen 1., Broj 2.

KroHem

Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti

Impresum

Bilten Krohema

Glasilo Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti Krohem

Volumen 1., Broj 2., Listopad 2009.

Nakladnik:

Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti Krohem

Za nakladnika:

Boris Labar

Glavni urednik:

Dražen Pulanić

Tajnica Krohema:

Dijana Perčin

Autori tekstova:

Igor Aurer

Sandra Bašić-Kinda

Josip Batinić

Ana Boban

Mara Dominis

Dino Dujmović

Antica Duletić-Načinović

Mira Fingler

Branimir Jakšić

Ozren Jakšić

Rajko Kušec

Boris Labar

Mirta Mikulić

Damir Nemet

Vlatko Pejša

Dijana Perčin

Dražen Pulanić

Ivo Radman

Dubravka Sertić

Ranka Serventi-Seiwerth

Renata Zadro

Silva Zupančić Šalek

Uputa suradnicima:

Materijali se šalju na adresu uredništva „Bilten Krohema“, Trg hrvatskih velikana 2, 10 000 Zagreb, u elektronskom i tiskanom obliku, te obvezno i na adresu E-pošte urednika dpulanic@yahoo.com

Objavljeni tekstovi predstavljaju stav autora i uredništvo se ne mora slagati s iznešenim mišljenjima.

Opis slike na naslovnici:

- koštana srž (hemalaun-eozin), plazmocitom - ustupljeno ljubaznošću dr. Snježane Dotlić, Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb.

Sadržaj

1. B. Labar: Uvodnik.....	3
2. KRONIČNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA	
2.1. D. Sertić: ESSENCE - prikaz liječenih bolesnika.....	5
2.2. R. Zadro: Molekularna dijagnostika.....	7
2.3. B. Labar: Procjena djelotvornosti i sigurnosti liječenja bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom u Hrvatskoj - KROHEM – KMLI.....	8
3. NE-HODGKINOV/HODGKINOV LIMFOM	
3.1. M. Dominis: Epidemiološka studija malignih limfoma u Republici Hrvatskoj.....	17
3.2. V. Pejša: (R)-DA-EPOCH u liječenju bolesnika s relapsnim NHL.....	19
3.3. A. Duletić-Načinović: Liječenje bolesnika s difuznim B velikostaničnim limfomom.....	21
3.4. D. Dujmović, I. Aurer, S. Bašić-Kinda, I. Radman, R. Serventi-Seiwerth, D. Sertić, D. Nemet, B. Labar: Liječenje Burkittovog limfoma u odraslih - iskustva Zavoda za hematologiju KBC Zagreb.....	23
3.5. I. Radman, S. Bašić-Kinda: Protokol za liječenje recidivirajućih i refraktornih limfoma - CCEP.....	26
4. KRONIČNA LIMFOCITNA LEUKEMIJA	
4.1. B. Jakšić: Osnovan je pododbor za kroničnu limfocitnu leukemiju.....	28
4.2. O. Jakšić: Prijedlog istraživanja progresije/evolucije B-KLL-a - KROHEM □ KLL01.....	34
5. Ph (-) KRONIČNE MIJELOPROLIFERATIVNE BOLESTI	
5.1. R. Kušec: Koliko je prisutna dijagnostika mutacije gena JAK2 u obradi kroničnih mijeloproliferativnih neoplazmi?.....	36

6. MULTIPLI MIJELOM	
6.1. D. Nemet: Liječenje multiplog mijeloma: suvremene mogućnosti i preporuke.....	38
7. BOLESTI HEMOSTAZE I TROMBOZE	
7.1. A. Boban, D. Pulanić, S. Zupančić Šalek: Retrospektivno istraživanje uzroka smrti bolesnika s hemofilijom i drugim nasljednim koagulopatijama u Republici Hrvatskoj.....	43
8. AKUTNE LEUKEMIJE	
8.1. V. Pejša, A. Duletić-Načinović, B. Labar: Terapija akutne mijeloične leukemije u bolesnika starijih od 60 godina.....	44
8.2. B. Labar: Klofarabin u liječenju akutne limfocitne leukemije - prospektivno randomizirano kliničko istraživanje.....	45
9. REGISTRI KROHEMA	
9.1. J. Batinić, M. Mikulić: Registar oboljelih od multiplog mijeloma i registar za akutne leukemije.....	53
10. POZVANA PREDAVANJA	
10.1. M. Fingler: Neuropatska bol – definicija, patofiziologija, dijagnostika, liječenje.....	54
10.2. M. Fingler: Akutni herpes zoster i postherpetična neuralgija.....	58
11. OSTALO	
11.1. D. Perčin: Novosti o aktivnostima KROHEM-a.....	60

Uvodnik

Koprivnica/Đurđevac svibanj/2009.

Bilten ide dalje. Prvi broj pravi je dodatak našim sastancima KROHEM-a. Koprivnica i Đurđevac ne da su kao domaćini ispunili sva naša očekivanja već su visoko podigli ljestvicu kako stručnog rada tako i druženja. Nije moguće dovoljno naglasiti ljubaznost i susretljivost domaćina, njihov ponos i zadovoljstvo što nam mogu pružiti tako potrebnu ljepotu druženja. Hvala u prvom redu dr. Nemet-Lojan i kolegama Koprivničke bolnice na iznimnom gostoprimstvu. Što reći nego – osjećali smo se kao kod kuće.

Za ovaj broj Biltena pripremili smo ljubaznošću dr. Dubravke Sertić nekoliko fotografija da nas vrate i podsjetite na druženje u Durđevcu. Dočekao nas je pijetao, poznati Đurđevački „PICOK“ koji je „pobjedio“, bolje reći otjerao Turke. Nas je prigrlio i ispričao nam svoju ponosnu priču.



Pokazao nam je svoj grad i ponosne zidine koje i danas svojim predivnim zidinama i velikim drvenim vratima a malim okнима štite od neravnopravne bitke svakodnevnice.

I bez obzira na sve, Đurđevac je opstao, pobijedio je ne samo Turke, već s puno znatiželje otvara vrata svim izazovima, pa makar se i ona zvala *hematologija*. Dvorac se nekako „skrio“ iza novog zdanja hotela, jer treba čuvati ono što imaš. Tako skriven u pozadini čuva svoju povijest i priča svoje priče, zove nas da na tren zastanemo i kamerom zaboravimo da je vrijeme učinilo svoje. Otplovilo ponovno u naše hematološke vode.....



Posebno je zadovoljstvo što smo u ovakovom ozračju mogli ugostiti dragog prijatelja iz Češke, koji je s nama podijelio način dijagnostike i liječenja limfoma u Češkoj, s naglaskom na organizaciju limfomske grupe i Registra u Češkoj, naš prijatelj Marek Trneny. Bilo je intrigantno spoznati sličnosti ali i male razlike u tom svakodnevnom poslu limfoma i hematologije. Bilo je zadovoljstvo shvatiti kako se u malo vremena može postići puno, ako postoji volje i htijenja.



Atmosfera je bila iznimno radna. U nepuna dva dana raspravljali smo o svim važnijim hematološkim temama od akutnih i kroničnih leukemija, preko limfoma, mijeloma, mijeloproliferativnih bolesti, do bolesti hemostaze. Naša gošća M. Fingler podijelila je s nama uvijek vrijedna nova saznanja ali i iskustva kako farmakološki kontrolirati bol u bolesnika sa zločudnim tumorima.





Po prvi put načinili smo i skupnu sliku KROHEM-a. Jasno, nisu baš svi bili prisutni toga dana na sastanku ali lijepo je sjetiti se jednog dana kako je KROHEM „izgledao“ u Đurdevcu.



I društveni dio bio je interesantan i poticajan. Nije mogao bez Podravke i koke. Zajednička večera prošla je uz ukusna jela i muziku. Kao točka na i odaslana je poruka: „Uskoro se vidimo u Osijeku“.



Prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med.
Zavod za hematologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
E-pošta: boris.labar@inet.hr

ESSENCE-prikaz liječenih bolesnika

Dubravka Sertić, dr. med.
Zavod za hematologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
E-pošta: dsertic@net.hr

Od veljače 2007. godine provodi se otvorena, nerandomizirana, multicentrična neinterventna klinička studija ESSENCE - procjena djelotvornosti i sigurnosti imatinib mesilata (Glivec®) u bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML) u kroničnoj fazi bolesti. Aktivno se uključilo 7 centara: KB Osijek, KBC Rijeka, KBC Split, OB Varaždin, OB Zadar, KB Dubrava, KBC Zagreb. Ispitanici su oboljeli od Philadelphia pozitivne KML u kroničnoj fazi bolesti, stariji od 20 godina, te koji ranije nisu primali imatinib (najduže 2 tjedna prije uključivanja u studiju). Ispitivanje traje 24 mjeseca, a bolesnici se kontroliraju svaka 3 mjeseca (ukupno 9 pregleda). Uključivanje bolesnika trajalo je dvije godine a u veljači 2009. završeno je uključivanje bolesnika u studiju. Završetak ispitivanja se planira u veljači 2011. godine. Ciljevi studije su procijeniti incidenciju KML u Hrvatskoj, kojom dozom imatiniba se bolesnici liječe, utvrditi suradnju bolesnika, nuspojave, toksičnost, te hematološki, citogenetski i molekularni odgovor na liječenje. U studiju je uključeno 55 bolesnika, 24 ženskog, a 29 muškog spola dok za 2 bolesnika do sastanka u Durdevcu nisu postojali podaci. Prosječna dob bolesnika je bila 54,1 godina (22-83). 7 bolesnika je trajno prekinulo liječenje, a 48 nastavlja studiju. Kod 3 bolesnika do prekida je došlo zbog prelaska bolesti u blastičnu transformaciju, kod svih u prvoj godini

liječenja. Ostala 4 bolesnika su prekinula liječenjezbog nuspojava – nagla smrt nepoznatog uzroka (1), druga maligna bolest - karcinom bronha (1), kožne promjene s genera-liziranim edemima (1) i intersticijski pneumonitis s bilateralnim pleuralnim izljevima (1).

Prvi privremeni rezultati liječenja (podaci dostupni za 49 bolesnika):

Hematološki odgovor: Kompletan hematološki odgovor postiglo je 48 bolesnika (98%), 46 bolesnika do 3 mjeseca, 1 nakon 6 mjeseci i 1 nakon 9 mjeseci liječenja.

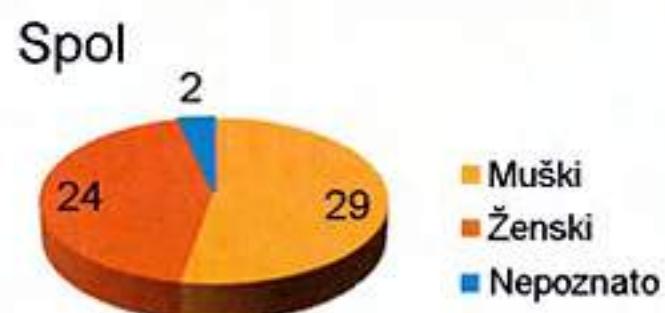
Citogenetski odgovor: prva procjena provodila se raznoliko, nakon 3, 6, 9 ili 12 mjeseci. Kompletan citogenetski odgovor do sada je postiglo 25 bolesnika.

Molekularni odgovor: Kvantitativni PCR provođen je u samo 2 centra, KBC Zagreb i KB Dubrava. Vrijednost rezultata izražava se prema IS (faktor konverzije) samo u KBC Zagreb. Kako je izražavanje rezultata mijenjano tijekom studije, vrijednosti koje postoje na test listama su nekomparabilne, pa će se na kraju studije svi rezultati morati izraziti prema Internacionalnom skoru (IS) što već postoji za KBC Zagreb.

Za sada se može zaključiti da je provođenje studije dovelo do poboljšanja standarda liječenja bolesnika s KML, preciznijeg praćenja bolesnika, osobito uzimanja lijeka i terapijskog odgovora, te do primjenjivanja adekvatne doze imatiniba. Do idućeg sastanka KROHEMA uključivanje bolesnika u studiju bit će završeno, uz duži period praćenja bolesnika. U budućnosti je potrebno osmislit novu studiju za bolesnike s KML kod kojih bi se inzistiralo na redovitom molekularnom praćenju terapijskog učinka, kao i praćenje bolesnika koji se liječe drugom generacijom inhibitora tirozin kinaze.

Bolesnici-ESSENCE

Centar	Broj uključenih bolesnika
Osijek	4
Rijeka	15
Split	5
Zadar	4
Dubrava	8
Rebro	16
Varaždin	3
Ukupno	55



Dob: 54,1 (22-83) godina

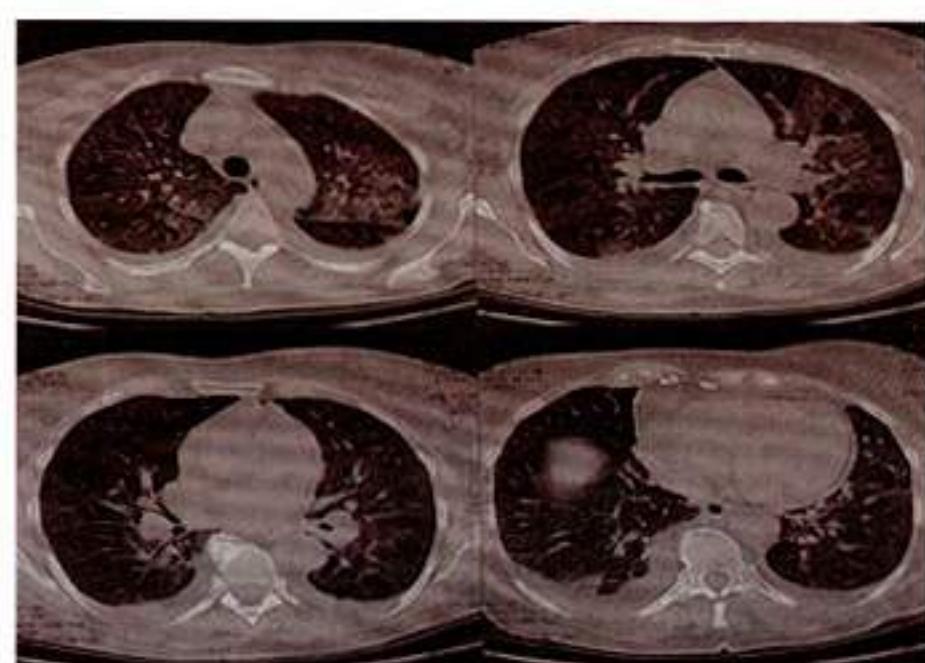
Molekularni odgovor KBC Zagreb

Kvantitativni PCR:BCR-ABL/ABL (IS) uz konverzijski faktor (CF=0,3911) izražen u %

Red br.	dob	0	3 mj	6 mj	9 mj	12 mj	15 mj	18 mj	21 mj	24 mj
1	23	11,73	2,663	0,3215	0,0239	0,1514	0,2092	0,1636	0,018	0,212
2	66	31,91	0,0970	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
3	49	12,18	0,17	0,104	0,0160	0,0082	neg	neg	neg	
4	52	16,03	21,79	7,462	15,33	25,73	5,97	3,95	1,69	
5	26	17,05	2,59	4,650	3,77	1,49	0,65	0,28		
6	23	15,51	0,05	9,074	2,17	0,3950	0,024	0,13		
7	39	17,10	4,47	0,558	0,0168	0,0039	0,0017			
8	41	19,88	34,89	37,86	BT-M					
9	60	24,92	0,77	0,058	0,011	0,0046				
10	64	43,30	PREKID							
11	57	51,66	9,34	1,020	0,27					
12	54	38,20	BT-L	T315I						
13	62	43,91	5,99	0,310						
14	65	19,62	8,08	PREKID						
15	59	27,35	7,34							
16	46	44,00	1,80							

Prekid liječenja (7 bolesnika)

- Progresija bolesti – blastična transformacija (3)
 - Svi u prvoj godini liječenja
- Nuspojave
 - Nagla smrt nepoznatog uzroka (1)
 - Druga maligna bolest - karcinom bronha (1)
 - Kožne promjene s generaliziranim edemima (1)
 - Intersticijski pneumonitis s bilateralnim pleuralnim izljevom (1)



Molekularna dijagnostika

Prof. dr. sc. Renata Zadro

Zavod za hematologiju i koagulaciju

Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC

Zagreb

E-pošta: rzadro@mef.hr

U okviru podprojekta "Molecular Monitoring" European Leukemia Net (ELN) Zavod za hematologiju i koagulaciju Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC Zagreb odabran je kao prvi laboratorij kojem je u Republici Hrvatskoj dodijeljen čimbenik pretvorbe (CF) u svrhu izražavanja rezultata kvantifikacije fuzijskog prijepisa bcr-abl prema međunarodnoj ljestvici (IS). Postupak standardizacije izvršio je laboratorij Sveučilišne klinike u Mannheimu, a Zavod za hematologiju i koagulaciju proglašen je referentnim laboratorijem za područje Hrvatske, Makedonije, Bosne i Hercegovine, Srbije i Albanije za dodjelu čimbenika pretvorbe laboratorijima koji vrše kvantifikaciju fuzijskog prijepisa bcr-abl. U postupak standardizacije uključili su se Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KB Dubrava (prof. dr. sc. R. Kušec), Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci (prof. dr. sc. B. Grahovac) i Odjel patologije Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (doc. dr. sc. I. Drmić Hofman). Zanimanje je pokazao i laboratorij iz Beograda ali zasad nemaju finansijskih mogućnosti za sudjelovanje u takvom projektu. Laboratoriji – sudionici projekta u prvoj fazi kvantificiraju fuzijski prijepis bcr-abl u uzorcima pripravljenim u referentnom laboratoriju na temelju čega im se dodjeljuje preliminarni čimbenik pretvorbe. Istovremeno prikupljaju 25-30 alikvota stanica bolesnika s različitim rasponom bcr-abl/abl za validaciju preliminarnog čimbenika pretvorbe u referentnom laboratoriju te uspostavljanja konačnog čimbenika pretvorbe. Projekt na razini Hrvatske još uvijek je u tijeku.

Ove je godine također pokrenut od strane ELN-a projekt standardizacije dokazivanja mutacija u kinaznoj domeni gena ABL u koji je uključen Zavod za hematologiju i koagulaciju Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb. Ciljevi projekta standardizacije su da se na temelju ankete o metodama koje se rabe za detekciju mutacija iste evaluiraju analizom nepoznatih uzoraka te na temelju tih rezultata izdaju preporuke za standardizaciju na europskoj razini.

Do sada je poznato više od 90 različitih točkastih mutacija, a najmanje 40 ih je biološki karakterizirano.

Najčešće su mutacije one koje zahvaćaju P-petlju (40%), po 25% mutacija nalazi se u području T315 odnosno u katalitičkoj domeni, a 5% u aktivacijskoj petlji. Prisustvo mutacija izaziva različiti stupanj neosjetljivosti na terapiju imatinib mesilatom. Na temelju podjela mutacija prema koncentraciji lijeka potrebnoj da in vitro reducira fosforilaciju proteina za 50% (IC50), najveći stupanj rezistencije povezan je s prisustvom mutacije T315I i mutacija u P-petlji: Y253H/F, E255K/V. Između 85% detektiranih mutacija najčešće su: M244V, G250E, Y253F/H, E255K/V, T315I, M351T i F359V.

Za otkrivanje i kvantifikaciju mutacija u uporabi su različite metode molekularne biologije: direktno sekvenciranje, denaturirajuća tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (D-HPLC), pirosekvenciranje, fluorescentni i alel specifični PCR (ASO-PCR). Svaka od ovih metoda ima prednosti i nedostatke, poput D-HPLC koja je najosjetljivija metoda ali ne tako dostupna kao direktno sekvenciranje ili ASO-PCR. ELN preporučuje analizu mutacija kod bolesnika sa suboptimalnim odgovorom na terapiju ili kad odgovora na terapiju uopće nema odnosno nakon značajnog i potvrđenog povećanja razine prijepisa bcr-abl progresivno tijekom vremena. Zbog praktičnih razloga najprikladnija je metoda direktnog sekvenciranja. Trenutačno se u KB Dubrava i KBC Zagreb za detekciju najčešćih mutacija (T315I, M351T, F311V, E255K/V, Y253F/H) rabi metoda ASO-PCR.

Procjena djelotvornosti i sigurnosti liječenja bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom u Hrvatskoj - KROHEM - KML1

Prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med.
Zavod za hematologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
E-pošta: boris.labar@inet.hr

UVOD

Ovaj klinički program je otvoreno, nerandomizirano, multicentrično, neinterventno ispitivanje.

Ispitivanje je promatračko jer se programom ne mijenja standardno liječenje, tj. nije potrebna intervencija u uobičajeni terapijski pristup, praćenje i kontrole bolesnika. Ispitivanje određuje isključivo način praćenja i izvještavanja o rezultatima koji su inače dostupni kroz uobičajenu liječničku praksu.

Zato bolesnici nisu ispitani u pravom smislu te riječi. Prije početka ispitivanja potrebno je ishoditi odobrenje lokalnog etičkog povjerenstva kao i odobrenje uprave bolnice. Za samo ispitivanje neophodan je pismeni obavještajni pristanak kojim se obavještava bolesnik o ispitivanju, pri čemu bolesnik potpisuje i suglasnost da će o pokazateljima bolesti i ishodu liječenja uz načelo anonimnosti biti obavještena medicinska javnost.

CILJEVI ISPITIVANJA

Svrha ispitivanja je procjeniti udio bolesnika koji se liječe u Hrvatskoj kemoterapijom ili interferonom, inhibitorima tirozin kinaze (TKI), alogenom transplantacijom ili nekim drugim terapijskim pristupom, odnosno sudjeluju li u kliničkom istraživačkom terapijskom programu. Usto svrha je i potvrditi djelotvornost i sigurnost primjene TKI u bolesnika (≥ 20 godina) s kroničnom mijeloičnom leukemijom u kroničnoj fazi bolesti.

Specifični ciljevi ispitivanja su:

- U bolesnika u kroničnoj fazi bolesti koji se liječe inhibitorima tirozin kinaze 1. generacije (imatinib): procjeniti hematološki, citogenetski i molekularni odgovor, uz striktno praćenje primjene terapijske doze lijeka temeljem načela uobičajene kliničke prakse.
- U bolesnika u kroničnoj fazi bolesti koji se liječe inhibitorima tirozin kinaze 2. generacije (dasatinib i nilotinib) zbog rezistencije na imatinib ili slabe podnošljivosti liječenja imatinibom: procjeniti

hematološki, citogenetski i molekularni odgovor, uz striktno praćenje primjene terapijske doze lijeka temeljem načela uobičajene kliničke prakse.

- U bolesnika u ubrzanoj fazi bolesti i blastičnoj krizi inhibitori TKI: ispitati hematološki, citogenetski i molekularni odgovor uz striktno praćenje primjene terapijske doze lijeka temeljem načela uobičajene kliničke prakse u bolesnika s KML.
- U bolesnika koji se liječe kemoterapijom, interferonom i alogenom transplantacijom: procjeniti hematološki, citogenetski i molekularni odgovor navedenih terapijskih postupaka, te ispitati toksičnosti i pojavu komplikacija liječenja.
- Procjeniti podnošljivost lijekova i pojavnost nuspojava.

PLAN ISPITIVANJA

1. Značajke ispitivanja

Kako je već navedeno, ovo je otvoreno, nerandomizirano i neinterventno ispitivanje za praćenje bolesnika (starijih od 20 godina) s kroničnom mijeloičnom leukemijom koji se liječe TKI, kemoterapijom, interferonom, alogenom transplantacijom ili istraživačkim terapijskim programom. Pri svakom pregledu bilježit će se doza primjenjenog lijeka, nuspojave, hematološki, citogenetski i molekularni odgovor na liječenje. U ovom ispitivanju koristit će se one metode procjene terapijskog odgovora koje su dio uobičajene svakodnevne kliničke prakse i koje bi se primjenjivale i bez ispitivanja. Bolesnici se prate doživotno. Za to vrijeme uspjeh podnošljivost i terapijski odgovor će se ocjenjivati tijekom rutinskih pregleda u kliničkim i polikliničkim odjelima u skladu s lokalnom kliničkom praksom.

2. Ispitanici

U ispitivanje će se uključiti svi bolesnici s KML koji se trenutno liječe u Hrvatskoj u centrima koji sudjeluju u istraživanju.

2.1. Definicija ispitanika

Ispitanici su:

- Bolesnici ≥ 20 godina
- Bolesnici s Ph (+) KML u kroničnoj fazi bolesti s citogenetski dokazanim Philadelphia kromosomom ili varijantama translokacije (9;22), pozitivnim PCR nalazom za fuzijski Bcr-Abl transkript:
- Bolesnici s de novo Ph(+) KML i
- Bolesnici koji se trenutno liječe zbog Ph (+) KML:
 - Imatinibom
 - Inhibitorima TKI 2. generacije
 - Kemoterapijom
 - Interferonom
 - Alogenom transplantacijom

6. Istraživačkim kliničkim programima.

- Bolesnici s Ph (+) KML u ubrzanoj fazi bolesti ili blastičnoj krizi s citogenetski dokazanim Philadelphia kromosomom ili varijantama translokacije (9;22), ili pozitivnim PCR nalazom za fuzijski Bcr-Abl transkript:

Bolesnici uključeni u ovu studiju mogu sudjelovati i u drugim kliničkim ispitivanjima.

3. Plan dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika s Ph (+) KML

3.1. Plan dijagnostike

U svih novootkrivenih bolesnika predlaže se načiniti sljedeću obradu:

- Osnovna bolest: KKS, Tr, Rtc, LDH, citomorfologija koštane srži, (imunofenotipizacija), citogenetika, FISH, kvantitativni RT-PCR (koštana srž ili periferna krv), veličina slezene u cm;
- izračunati Sokal skor¹
- Ostalo: Bil, AST/ALT, GGT, elektroliti, GUK, kreatinin, urin, UZV slezene (nije obavezno), EKG (UZV srca – nije obavezno), Rtg pluća i srca (CT pluća – nije obavezno)
- uzorak serum, koštana srž, DNA/RNA (nije obavezno)
- prikupljanja, zamrzavanja i čuvanja uzorka Ph (+) KML.

U ostalih bolesnika koji se liječe različitim terapijskim postupcima, poželjno je sve navedene podatke prikupiti (kod dijagnoze) i upisati u test liste.

3.2. Plan liječenja

3.2.1. De novo bolesnici s Ph (+) KML

Nakon postavljene dijagnoze u bolesnika će se odmah započeti s primjenom hidroksiureje. Ako su $L > 100 \times 10^9/L$ hidroksiurejom se može krenuti prije dokaza Ph (+) KML. Početna doza hidroksiureje je 4-6 g/dan i kako padaju leukociti doza se smanjuje na dozu održavanja od 0.5 do 1.5 g/dan. Dokazom (citogenetski i/ili molekularno) postojanja Ph (+) stanica pokreće se postupak odobrenja imatinib, koji ne bi trebao trajati dulje od 6 tjedana. Poželjno je u bolesnika što prije započeti liječenje imatinibom.

3.2.1.1. Preporuke liječenja imatinibom

Imatinib se uzima u dozi od 400 mg/dan^{2,3}. Lijek se može uzeti s hranom i 2-3 dl vode. Tablete se mogu otopiti u vodi ili soku od jabuka (koristi se oko 50 ml za 1 tbl od 100 mg ili oko 200 ml za tabletu od 400 mg). Lijek nakon što se otopi treba odmah popiti. Liječenje treba primjenjivati sve dok postoji povoljan učinak na bolest. Doza lijeka se može povećati s 400 na 600 mg/dan ako je podnošljivost lijeka dobra i nema težih nuspojava, teške neutropenije ili trombocitopenije

povezanih s leukemijom, u slučajevima⁴: 1. znakova progresije bolesti /u bilo kojoj fazi/, 2. neadekvatnog hematološkog odgovora nakon najmanje 3 mjeseca liječenja i 3. zbog gubitka postignutog hematološkog odgovora.

Sve promjene preporučene doze moraju se ubilježiti u obrazac CRF.

Pri svakom pregledu treba procjeniti učinkovitost i sigurnost primjene imatiniba u skladu s uobičajenom praksom. Za ovo ispitivanje neće biti posebnih ocjena. Imatinib će propisivati ispitivač, a lijek je na raspolaganju uobičajenim komercijalnim putem.

Preporuke za prekid liječenja su:

- Neuspjeh liječenja nakon 6 mjeseci terapije imatinibom.
- Mali citogenetski odgovor nakon 12 mjeseci terapije imatinibom.
- Porast fuzijskog prijepisa bcr-abl ili FISH-a u dva navrata u razmaku od 1-3 mjeseca.
- Hematološki relaps bolesti.
- Prijelaz KML u ubrzano ili blastičnu krizu KML.

3.2.1.2. Istodobna primjena drugih lijekova

Istodobnu primjenu drugih lijekova treba upisati u obrazac CRF. U skladu s uputom o propisivanju imatiniba ne preporučuje se primjena lijekova koji djeluju (bilo da stimuliraju ili inhibiraju) na aktivnost enzima citokroma P450.

3.2.1.3. Prekid ili obustava liječenja

Sve promjene standardnog liječenja imatinibom te prekid ili obustava liječenja moraju se upisati u obrazac CRF. Treba jasno navesti razloge prekida. Prikupljeni podaci do trenutka prekida sudjelovanja u ispitivanju koristit će se pri analizi rezultata liječenja.

3.2.2. Bolesnici koji se već liječe imatinibom

Bolesnici koji se već liječe imatinibom nastavljaju terapiju dozom lijeka koju je predložio njihov liječnik. To je obično 400 mg/dan ili 600 mg/dan. I za ove bolesnike vrijede kriteriji načina redukcije odnosno prekida liječenja zbog nepodnošljivosti ili nuspojava. U bolesnika u blastičnoj krizi doza lijeka je 800 mg/dan. U tim slučajevima smatra se primjerijim u slučaju aplazije nastaviti liječenje istom dozom (ili dozom od 600 mg) uz nadoknadu eritrocita i trombocita i primjenu faktora rasta^{4,5}.

U test listama treba točno navesti od kada bolesnik uzima imatinib, je li doza lijeka mijenjana, i ako je tako navesti razloge promjene. Treba također precizno navesti postignuti citogenetski i eventualno molekularni odgovor, te navesti trenutačno stanje bolesti s obzirom na citogenetski i molekularni odgovor (vidi kasnije).

3.2.3. Praćenje nuspojava

3.2.3.1. Nehematološke nuspojave

Pojava ozbiljnih nuspojava tijekom liječenja imatinibom zahtjeva prekid terapije dok se nuspojave ne razriješe. Ovisno o početnoj težini i razini kontrole nuspojava liječenje se može ponovno nastaviti.

Preporuča se prekid liječenja imatinibom ako koncentracija bilirubina poraste za $> 3x$ iznad gornje granice referentnih vrijednosti (IULN) ili ako aktivnost jetrenih transferaza (AST/ALT) poraste za $> 5x$ iznad gornje granice referentnih vrijednosti, IULN. Liječenje imatinibom treba nastaviti kada je koncentracija $< 1,5x$ od gornje granice referentnih vrijednosti a aktivnost transferaza $< 2,5x$ gornje granice referentnih vrijednosti. Liječenje imatinibom nastavlja se smanjenom dnevnom dozom s 400 na 300 mg ili s 600 na 400 mg.

3.2.3.2. Hematološke nuspojave

U slučaju teške neutropenije i trombocitopenije preporuka je smanjiti dozu ili prekid liječenja kako je navedeno u Tablici 1.

3.2.4. Bolesnici koji se liječe TKI 2. generacije

Indikacije za primjenu TKI 2. generacije su:

- Nepodnošljivost liječenja imatinibom

- Izrazita toksičnost liječenja imatinibom (stupanj 3-4)
- Neuspjeh liječenja ili mali citogenetski odgovor nakon liječenja imatinibom kroz 12 mjeseci
- Porast Ph (+) klena odnosno rezistencija na imatinib osim mutacije abl proteina T315I
- Hematološki relaps i prijelaz KML u ubrzanu fazu ili blastičnu krizu.

Bolesnici kojima je odobreno liječenje TKI 2. generacije prate se svaka 3 mjeseca tijekom liječenja. U tih se bolesnika procjenjuje hematološki, citogenetski i molekularni odgovor.

Povoljan terapijski odgovor je:

- Hematološka remisija KML
- Dobar citogenetski odgovor
- Dobar ili kompletan molekularni odgovor
- Trend pada % Ph (+) stanica u FISH-u ili kvantifikacije fizijskog prijepisa bcr-abl u usporedbi s vrijednostima na početku liječenja TKI 2. generacije.

3.2.4.1. Liječenje dasatinibom

Dasatinib se u kroničnoj fazi KML daje jednom dnevno u dozi od 100 mg/dan^{6,7}. Primjenjuje se ili ujutro ili navečer, bez obzira na hranu. Dozu dasatiniba treba podeševati temeljem nalaza hematološke toksičnosti kako to prikazuje Tablica 2.

Tablica 1. Doza imatiniba u slučaju neutropenije i trombocitopenije.

Kronična faza KML (početna doza 400 mg/dan)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /L i/ili trombociti < 50 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> Prekid liječenja imatinibom. Kada su ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ i trombociti $\geq 75 \times 10^9/L$ ponovno započeti liječenje imatinibom 400 mg/dan. U slučaju ponovnog pada ANC < 1,0 x 10⁹/L i/ili trombocita < 50 x 10⁹/L ponovno prekinuti liječenje te nakon oporavka kao pod 1. započeti liječenje imatinibom u dozi od 300 mg/dan
--	---	--

ANC = apsolutni broj neutrofila

Tablica 2. Podešavanje doze dasatiniba zbog neutropenije i trombocitopenije.

Kronična faza KML (početna doza: 100 mg/jednom dnevno)	Broj granulocita < 0.5x10 ⁹ /L i/ili Broj trombocita < 50x10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> Prekid liječenja do porasta granulocita: $\geq 1.0 \times 10^9/L$ i trombocita: $\geq 50 \times 10^9/L$ Ponovno primjeniti početnu dozu dasatiniba Ako su trombociti $< 25 \times 10^9/L$ i/ili ako granulociti ponovno padnu $< 0.5 \times 10^9/L$ za > 7 dana, treba koristiti preporuke pod 1. i ponovno nastaviti liječenje sa smanjenom dozom od 80 mg/jednom dnevno (druga epizoda) ili prekinuti daljnje liječenje (treća epizoda).
--	---	--

Tablica 3. Podešavanje doze nilotiniba zbog neutropenije i trombocitopenije.

Kronična faza KML (početna doza: 400 mg/2 x dnevno)	Broj granulocita < $0.5 \times 10^9/L$ i/ili Broj trombocita < $50 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> Ako dođe do porasta granulocita: $\geq 1.0 \times 10^9/L$ i trombocita: $\geq 50 \times 10^9/L$ unutar 2 tjedna tada primjeniti početnu dozu nilotiniba. Ako dođe do porasta granulocita: $\geq 1.0 \times 10^9/L$ i trombocita: $\geq 50 \times 10^9/L$ nakon 2 tjedna tada primjeniti 400 mg/dan nilotiniba.
	Bilirubin veći 3x od gornje referalne vrijednosti (\geq stupanj 3)	<ol style="list-style-type: none"> Prekid liječenja te započeti ponovno liječenje kada su vrijednosti bilirubina ≤ 1.5 puta od gornje referentne vrijednosti s dozom od 400 mg/dan.
	ALT ili AST $>5 \times$ gornje referentne vrijednosti (\geq stupanj 3)	<ol style="list-style-type: none"> Prekid liječenja te započeti ponovno liječenje kada su ALT ili AST $\leq 2,5$ puta gornje referentne vrijednosti s dozom od 400 mg/dan
	Amilaza ili lipaza ≥ 2 puta gornje referentne vrijednosti (\geq stupanj 3) QT >480 msek.	<ol style="list-style-type: none"> Prekid liječenja te započeti ponovno liječenje kada su vrijednosti amilaze ili lipaze ≤ 1.5 puta gornje referentne vrijednosti s dozom od 400 mg/dan. Prekid liječenja, korekcija K i Mg. Ako je za dva tjedna QT interval manji od 450 msek. i unutar 20 msek. bazalnih vrijednosti nastaviti liječenje s 400 mg 2xdnevno Ako je nakon 2 tjedna QT interval 450-480 msek. smanjiti dozu nilotiniba na 400 mg jednom dnevno. Ako je QT interval >480 msek. nakon redukcije doze prekinuti liječenje.

3.2.4.2. Liječenje nilotinibom

Nilotinib se primjenjuje u dozi od 2x400 mg/dan⁸. Način redukcije doze i prekid liječenja u slučaju neželjenih reakcija i nepodnošljivosti lijeka prikazani su u Tablici 3.

Uspjeh liječenja i indikacija za nastavak liječenja određeni su hematološkim i citogenetskim odgovorom, temeljem uobičajene kliničke prakse svakog centra koji sudjeluje u istraživanju.

3.2.5. Bolesnici koji se liječe kemoterapijom

Bolesnike koji se iz bilo kojeg razloga ne liječe inhibitorima tirozin kinaze, već primaju hidroksureju ili druge citotoksične lijekove treba prijaviti i precizno navesti fazu bolesti, hematološki i citogenetski odgovor, te pratiti u razmacima od 3 mjeseca terapijski uspjeh liječenja.

3.2.6. Bolesnici u ubrzanoj fazi ili blastičnoj krizi

U bolesnika u ubrzanoj fazi preporuka je terapija TKI i alogena transplantacija. Alogena transplantacija od srodnog ili nesrodnog darivatelja terapija je izbora u bolesnika mlađih od 55 godina. U tih se bolesnika TKI primjenjuju prije i nakon liječenja alogenom transplantacijom.

Povoljan terapijski odgovor je određen:

- Hematološka remisija KML
- Ponovna kronična faza bolesti
- Dobar citogenetski odgovor
- Dobar ili kompletan molekularni odgovor
- Trend pada % Ph (+) stanica u FISH-u ili kvantifikacije fuzijskog prijepisa bcr-abl u usporedbi s vrijednostima na početku liječenja TKI 2. generacije.

3.2.6.1. Preporuke liječenja s TKI ubrzane faze KML

Preporuke liječenja ubrzane faze KML su:

- U bolesnika koji nisu liječeni inhibitorima TKI, imatinib 600 do 800 mg/dan^{4,5}
- U bolesnika koji su liječeni inhibitorima TKI (imatinib): dasatinib 140 mg/dan⁹, nilotinib 2x400¹⁰ mg/dan.

3.2.6.2. Preporuke liječenja s TKI blastične krize KML

Preporuke liječenja blastične krize KML su:

- U bolesnika koji nisu liječeni inhibitorima TKI, imatinib 800 mg/dan⁵, dasatinib 140 mg/dan⁹.
- U bolesnika koji su liječeni inhibitorima TKI (imatinib): dasatinib 140 mg/dan⁹.

3.2.7. Bolesnici koji se liječe alogenom transplantacijom

Bolesnici s Ph(+) KML koji su liječeni alogenom transplantacijom također se prate u ovom istraživanju. U CRF obrascima treba precizno navesti stanje bolesti (molekularni odgovor) i prisutne komplikacije transplantacije. U bolesnika se također svaki 6 mjeseci prati hematološki, citogenetski i molekularni odgovor uz određivanje kimerizma. Rizik transplantacije prema EBMT naveden je u dodatku 8.2.

3.2.8. Bolesnici koji se liječe istraživačkim kliničkim programima

Potrebno je navesti sve one bolesnike koji se liječe istraživačkim terapijskim kliničkim programima. Ti se bolesnici striktno prate unutar istraživačkih programa.

3.3. Plan praćenja

U svih je bolesnika uputno pratiti i određivati u vremenskim razmacima od 3 mjeseca hematološki, citogenetski i/ili molekularni odgovor. Stoga u svakog bolesnika treba načiniti svaka 3 mjeseca sljedeću obradu:

- KKS, Tr, Rtc, LDH, elektroliti, Ca, P, Mg, CPK, lipaza (nije obavezno u slučaju toksičnosti)
- citogenetika, FISH
- kvantifikacija fuzijskog prijepisa bcr-abl (kvantitativni RT-PCR)

U slučaju sumnje na transformaciju bolesti (vidi Tablicu 4.) potrebno je načiniti sljedeću obradu:

- citomorfologija koštane srži
- broj blasta u koštanoj srži i krvi
- broj blasta + promijelocita u koštanoj srži i krvi

Tablica 4. Kriteriji ubrzane faze bolesti.

Kriteriji SZO ¹¹	Drugi kriteriji ¹²⁻¹⁴
Blasti u krvi i koštanoj srži 10%-19%	Blasti u krvi ili koštanoj srži 15%-29%; blasti + promijeloci u krvi ili koštanoj srži više od 30%, ako su blasti niži od 30%
Bazofili u krvi 20% ili više	Bazofili u krvi 20% ili više
Trajna trombocitopenija (trombociti niži od $100 \times 10^9/L$) neovisno o liječenju	Trajna trombocitopenija (trombociti niži od $100 \times 10^9/L$) neovisno o liječenju.
Trombocitoza (trombociti veći od $1000 \times 10^9/L$) koji su rezistentni na liječenje	Ø
Povećanje slezene i broja leukocita rezistentni na liječenje	Ø
Citogenetski dokaz klonalne evolucije (pojava nove/dodatne genske promjene koja nije postajala kod dijagnoze)	Ø

- broj bazofilnih granulocita u koštanoj srži i perifernoj krvi
- imunofenotipizacija stanica koštane srži
- citogenetika, FISH
- kvantifikacija fuzijskog prijepisa bcr-abl ili RT-PCR
- mutacije.

3.4. Kriteriji terapijskog odgovora

Terapijski odgovor se procjenjuje temeljem kriterija¹¹⁻¹⁴:

1. hematološke remisije
2. citogenetskog odgovora
3. molekularnog odgovora.

Progresija Ph(+) KML se određuje temeljem¹¹⁻¹⁴:

1. Hematološke progresije - prijelaz Ph(+) KML iz hematološke remisije u kroničnu fazu ili transformaciju ili blastičnu krizu
2. Citogenetske progresije - porast broja Ph (+) stanica u citogenetskom nalazu ili FISH-u
3. Molekularne progresije - porast BCR-ABL transkripta u kvantitativnom PCR

Kriteriji progresije tj. kriteriji ubrzane faze bolesti pokazuju Tablica 4.

Definicija kronične faze znači da ni jedan od navedenih kriterija nije prisutan. SZO za definiciju blastične krize predlaže broj blasta u krvi ili koštanoj srži više od 20%, ekstramedularnu proliferaciju blasta ili velika žarišta/nakupine blasta u koštanoj srži. Novije studije definiraju blastičnu krizu kao broj blasta u krvi ili koštanoj srži više od 30%.

3.5. Specifični plan praćenja

Tijekom prvog pregleda ispitivač će upisati bolesnikove demografske podatke i osnovne značajke bolesti. Tijekom svih pregleda upisuju se u CRF obrazac slijedeći pokazatelji:

- primjena lijeka (propisana doza, suradnja bolesnika)
- istodobno liječenje
- hematološki odgovor
- citogenetski odgovor (ako se provodi)
- molekularni odgovor (ako se provodi)
- (ozbiljne) nuspojave.

3.6. Laboratorijski pokazatelji

Laboratorijski pokazatelji koji se rutinski koriste pri uobičajenom pregledu bolesnika s KML u dotičnoj ustanovi unose se u CRF obrazac.

3.7. Praćenje podnošljivosti i sigurnosti

Za ocjenu podnošljivosti i sigurnosti primjene lijekova važno je točno i redovito praćenje i upisivanje svih nuspojava.

Nuspojava je svaki neželjeni znak, simptom ili patološko stanje koje se javi nakon početka ispitivanja. Patološka stanja/bolesti koji su bili prisutni i prije početka ispitivanja smatraju se nuspojavama samo ako su se pogoršali nakon početka ispitivanja.

Nuspojave treba zapisati u obrazac CRF, uključujući i ocjenu ozbiljnosti tj. stupanj nuspojave (tj. blaga, umjerena, ozbiljna ili vrlo ozbiljna).

Ozbiljna ili teška nuspojava (SAE) je neželjeni znak, simptom ili patološko stanje:

1. koje dovodi do letalnog ishoda ili aktualno ugrožava život bolesnika,
2. koje zahtijeva dulju hospitalizaciju,
3. čija je posljedica trajna ili teška invalidnost/nesposobnost,
4. koje dovodi do pojave prirođene anomalije ili oštećenje prilikom porođaja,
5. koje je medicinski problem jer može ugroziti ispitanika i može zahtijevati medicinsku ili kiruršku intervenciju kako bi se spriječili gore navedeni ishodi.

Te se nuspojave moraju upisati u obrazac CRF. Moraju se također upisati i u poseban obrazac za ozbiljne nuspojave (SAE Obrazac priložen u obrascu CRF) i izvestiti odgovornu osobu (telefonom ili telefaksom koji je naveden u Obrascu), te pismeno dostaviti izvješće u KROHEM unutar 24 sata.

Trudnoća nije nuspojava, ali se treba navesti u postojeći poseban obrazac i pratiti kako bi se odredio njen ishod, uključujući i spontani ili dobrovoljni prekid trudnoće, detalje o porođaju i prisutnost ili odsutnost

bilo kojeg oštećenja pri porodu odnosno postojanje prirođenih anomalija.

3.8. Praćenje i utvrđivanje učinkovitosti liječenja

Terapijski odgovor prati se svaka 3 mjeseca u prvoj godini liječenja procjenom hematološkog, citogenetskog i molekularnog odgovora. U bolesnika u kojih se postigne kompletan citogenetski odgovor kariogram i FISH treba pratiti svakih 6 mjeseci. Ako se postigne negativni RT-PCR ili se fuzijski prijepis bcr-abl ne može kvantificirati radi se o molekularnoj remisiji pa se molekularno praćenje nastavlja svakih 6 mjeseci. U slučaju pozitivnog nalaza fuzijskog prijepisa bcr-abl preporuča se molekularno pratiti bolesnika svaka 3 mjeseca.

Hematološki odgovor

Potpuni hematološki odgovor (CHR) je određen ako su prisutni slijedeći pokazatelji dulje od mjesec dana: leukociti $\leq 10 \times 10^9/L$, trombociti $\leq 450 \times 10^9/L$, mijelociti + metamijelociti $\leq 5\%$ u krvi, bez blasta i promijelocita u krvi, bazofili $\leq 20\%$, bez ekstramedularnih znakova bolesti.

Citogenetski odgovor

Citogenetski odgovor procjenjuje se temeljem sljedećih pokazatelja: potpuni (0% Ph+ metafaza), djelomični (1–35%), mali (36–65%) i minimalni (66–95%). Značajni odgovor (0–35%) je potpuni + djelomični odgovor.

Molekularni odgovor

Molekularni odgovor procjenit će se određivanjem kvantitativnog PCR tj. određivanjem logaritamskog smanjenja transkripta fuzijskoga onkogena BCR-ABL u usporedbi s početnim vrijednostima ili PCR-tehnikom koja se rutinski koristi u centru koji sudjeluje u ispitivanju. Značajni molekularni odgovor određen je smanjenjem transkripta BCR-ABL za > 3 logaritma ili omjer BCR-ABL/ABL koji je $< 0,1\%^{15}$.

Definicija terapijskog odgovora navedena je u Tablici 5., dok Tablica 6. prikazuje kriterije neuspjeha liječenja i suboptimani terapijski odgovor temeljem prijedloga Leukemia grupe Evropske mreže za leukemije¹⁶.

Tablica 5. Definicija terapijskog odgovora i praćenje¹⁶.

	Hematološki odgovor	Citogenetski odgovor	Molekularni odgovor
Definicija	Kompletan: Trombociti < 450 x 10 ⁹ /L; leukociti < 10 x 10 ⁹ /L; diferencijalna bijela krvna slika bez nezrelih granulocita i s manje od 5% bazofila; slezena normalne veličine.	Kompletan: Ph+ 0%. Parcijalni: Ph+ 1%-35%. Mali: Ph+ 36%-65%. Minimalni: Ph+ 66%. Bez odgovora: Ph+ > 95%.	"Kompletan" znači nemogućnost kvantifikacije prijepisa ili nemogućnost njegovog dokaza Dobar: ≤ 0.10
Praćenje	Pratiti svaka 2 tjedna do kompletnog odgovora a potom svaka 3 mjeseca.	Pratiti jednom svaka 3 mjeseca do postizanja kompletnog odgovora i potom potvrda postignutog odgovora svakih 6 mjeseci.	Pratiti svaka tri mjeseca.

Kompletan hematološki odgovor, kompletan citogenetski odgovor i dobar molekularni odgovor treba potvrditi u dva sucesivna praćenja. Citogenetika je valjana ako se ispituje 20 metafaza. FISH iz periferne krvi se koristi samo u situaciji kada nije moguće dobiti stanice koštane srži.

Tablica 6. Definicija neuspjeha liječenja i suboptimalnog odgovora na liječenje¹⁶.

Vrijeme	Neuspjeh	Suboptimalni odgovor	Upozorenje
Dijagnoza	NA	NA	Visoki rizik, del9q+, ACA u Ph+ st.
3 mj. nakon dijagnoze	Bez HO (stabilna bolest ili njena progresija)	Manje od KHO	NA
6 mj. nakon dijagnoze	Bez KHO, bez CgR (Ph+ > 95%)	Manje od PCgO (Ph+ > 35%)	NA
12 mj. nakon dijagnoze	Bez PCgO (Ph+ > 35%)	Manje od KCgO	Manje od MMolO
18 mj. nakon dijagnoze	Bez KCgO	Manje od MMolO	NA
U bilo koje vrijeme	Gubitak KHO*, gubitak CCgR ⁺ , mutacije	ACA u Ph+ stanicama**, gubitak MMolO ⁺ , mutacije	Bilo koji porast transkripta, pojava druge kromosomske promjene u Ph- stanicama

PcgO – parcijalni CgO i NA, nije primjenjivo.

- * Treba potvrditi u dva navrata osim ako se ne radi o gubitku kompletnog hematološkog odgovora ili progresije u ubrzanoj fazu ili blastičnu krizu.
- Treba potvrditi u 2 navrata, ako se ne radi o gubitku kompletnog hematološkog odgovora ili progresiji u ubrzanoj fazu ili blastičnu krizu.

** Visoka razina neosjetljivosti na imatinib.

- ++ Treba potvrditi u 2 navrata osim ako se ne radi o gubitku kompletnog hematološkog odgovora ili gubitku kompletnog citogenetskog odgovora.

Neuspjeh znači da treba prekinuti liječenje i započeti terapiju drugim programom. Suboptimalni odgovor ukazuje da postoji prihvatljiva korist liječenja i da terapiju treba nastaviti. No što se tiče dugotrajnog uspjeha liječenja u tim je situacijama za prepostaviti da liječenje neće biti optimalno pa je racionalno predložiti drugu liniju terapije. Upozorenja znače da se bolesnici s navedenim promjenama trebaju vrlo striktno pratiti i u tim slučajevima treba razmislići o drugoj liniji terapije. Ovi kriteriji vrijede za imatinib standardne doze i povećane doze.

3.9. Specifični plan praćenja

Tijekom prvog pregleda ispitač će upisati bolesnikove demografske podatke i osnovne značajke bolesti. Tijekom svih pregleda upisuju se u CRF obrazac sljedeći pokazatelji:

- primjena lijeka (propisana doza, suradnja bolesnika)
- istodobno liječenje
- hematološki odgovor
- citogenetski odgovor (ako se provodi)
- molekularni odgovor (ako se provodi)
- (ozbiljne) nuspojave.

3.10. Laboratorijski pokazatelji

Laboratorijski pokazatelji koji se rutinski koriste pri uobičajenom pregledu bolesnika s KML u dotičnoj ustanovi unose se u CRF obrazac.

3.11. Praćenje podnošljivosti i sigurnosti

Za ocjenu podnošljivosti i sigurnosti primjene lijekova važno je točno i redovito praćenje i upisivanje svih nuspojava.

Nuspojava je svaki neželjeni znak, simptom ili patološko stanje koje se javi nakon početka ispitivanja. Patološka stanja/bolesti koji su bili prisutni i prije početka ispitivanja smatraju se nuspojavama samo ako su se pogoršali nakon početka ispitivanja.

Nuspojave treba zapisati u obrazac CRF, uključujući i ocjenu ozbiljnosti tj stupanj nuspojave (tj. blaga, umjerena, ozbiljna ili vrlo ozbiljna).

Ozbiljna ili teška nuspojava (SAE) je neželjeni znak, simptom ili patološko stanje:

1. koje dovodi do letalnog ishoda ili aktualno ugrožava život bolesnika,
2. koje zahtijeva dulju hospitalizaciju,
3. čija je posljedica trajna ili teška invalidnost/nesposobnost,
4. koje dovodi do pojave prirodene anomalije ili oštećenje prilikom porođaja,
5. koje je medicinski problem jer može ugroziti ispitanika i može zahtijevati medicinsku ili kiruršku intervenciju kako bi se spriječili gore navedeni ishodi.

Te se nuspojave moraju upisati u obrazac CRF. Moraju se također upisati i u poseban obrazac za ozbiljne nuspojave (SAE Obrazac priložen u obrascu CRF) i izvestiti odgovornu osobu (telefonom ili telefaksom koji je naveden u Obrascu), te pismeno dostaviti izvješće u KROHEM unutar 24 sata.

Trudnoća nije nuspojava, ali se treba navesti u postojeći poseban obrazac i pratiti kako bi se odredio njen ishod, uključujući i spontani ili dobrovoljni prekid trudnoće, detalje o porođaju i prisutnost ili odsutnost

bilo kojeg oštećenja pri porodu odnosno postojanje prirođenih anomalija.

4. Obrada podataka i statističke metode

Ispitači će unijeti tražene podatke u skladu s određenim postupcima. Skrivene pogreške ili propušteni podaci unijet će se u upitnike Data Query Forms, koji će se vratiti u istraživački centar na analizu.

Podaci će se prikazati za sve ispitanike uključene u studiju koji su uzeli barem jednu dozu imatiniba. Deskriptivnom statistikom analizirat će se međuodnos hematološkog odgovora, citogenetskog odgovora, molekularnog odgovora i propisane odnosno primjenjene doze lijeka.

Ocjena podnošljivosti/sigurnosti temeljiti će se prije svega na učestalosti nuspojava, koje uključuju sve neželjene reakcije na lijek. Nuspojave će se prikazati temeljem njihova broja i postotka bolesnika koji su imali barem jednu nuspojavu, broja i postotka bolesnika s nuspojavom koja se odnosi na različite tjelesne sustave te broja i postotka bolesnika koji su imali specifične nuspojave. Svi drugi prikupljeni podaci (npr. ozbiljnost nuspojava) bit će navedeni po potrebi.

7. Literatura

1. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63:789-799.
2. Baccarani M. New directions in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia: introduction. *Semin Hematol*. 2009; 46(2 Suppl 3):S1-4.
3. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007; 370:342-50.
4. Hochhaus A, La Rosee P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: Strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia*. 2004; 18:1321-31.
5. Palandri F, Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, Marzocchi G, Bassi S, Breccia M, Alimena G, Pungolino E, Rege-Cambrin G, Varaldo R, Miglino M, Specchia G, Zuffa E, Ferrara F, Bocchia M, Saglio G, Pane F, Alberti D, Martinelli G, Baccarani M, Rosti G; GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. *Haematologica*. 2008; 93:1792-6.
6. Wong SF. New dosing schedules of dasatinib for

- CML and adverse event management. *J Hemat Oncol.* 2009; 2:1-9.
7. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, Apperley JF, Lipton JH, Goldberg SL, Corm S, Shah NP, Cervantes F, Silver RT, Niederwieser D, Stone RM, Dombret H, Larson RA, Roy L, Hughes T, Müller MC, Ezzeddine R, Countouriotis AM, Kantarjian HM. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia.* 2008; 22:1200-6.
 8. Martinelli G, Iacobucci I, Soverini S, Palandri F, Castagnetti F, Rosti G, Baccarani M. Nilotinib: a novel encouraging therapeutic option for chronic myeloid leukemia patients with imatinib resistance or intolerance. *Biologics.* 2007; 1:121-7.
 9. Guilhot F, Apperley J, Kim DW, Bullorsky EO, Baccarani M, Roboz GJ, Amadori S, de Souza CA, Lipton JH, Hochhaus A, Heim D, Larson RA, Branford S, Muller MC, Agarwal P, Gollerkeri A, Talpaz M. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood.* 2007;109:4143-50.
 10. le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, Kim DW, Cortes J, Gattermann N, Apperley JF, Larson RA, Abruzzese E, O'Brien SG, Kuliczkowski K, Hochhaus A, Mahon FX, Saglio G, Gobbi M, Kwong YL, Baccarani M, Hughes T, Martinelli G, Radich JP, Zheng M, Shou Y, Kantarjian H. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 2008;111:1834-9.
 11. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
 12. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood.* 2002;99:1928-1937.
 13. Lahaye T, Riehm B, Berger U, et al. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABLpositive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. *Cancer.* 2005; 103:1659-1669.
 14. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 2002;346:645-652.
 15. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, Baccarani M, Cortes J, Cross NC, Druker BJ, Gabert J, Grimwade D, Hehlmann R, Kamel-Reid S, Lipton JH, Longtine J, Martinelli G, Saglio G, Soverini S, Stock W, Goldman JM. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood.* 2006; 108:28-37.
 16. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, Apperley J, Cervantes F, Cortes J, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Niederwieser D, Silver R, Hehlmann R; European LeukemiaNet. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2006;108: 1809-20.

Epidemiološka studija malignih limfoma u Republici Hrvatskoj

Prof. dr. sc. Mara Dominis, dr. med.

Zavod za patologiju i citologiju

Klinička bolnica Merkur

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

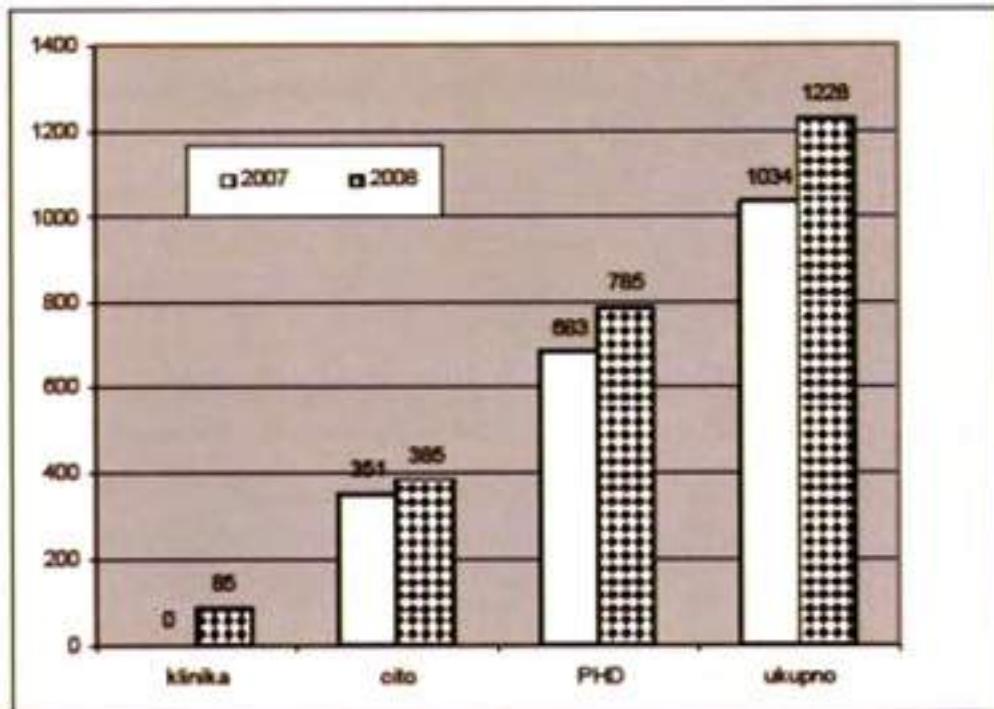
E-pošta: mara.dominis@zg.t-com.hr

Prema zaključcima KROHEM-a, održanog u studenome 2008. u Umagu:

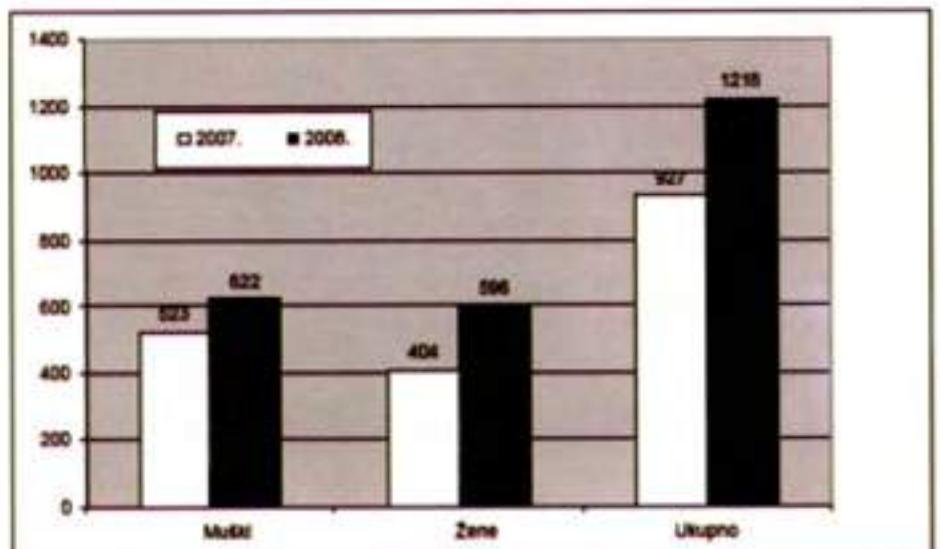
- epidemiološki podaci za maligne limfome, prema ISSA programu, bit će za 2009. prikazani na sljedećem sastanku KROHEM-a u Koprivnici/Đurđevcu u svibnju 2009.
- pedijatri/hematolozi će dostaviti broj novodijagnosticiranih limfoma za 2007. i 2008.

U Đurđevcu, svibanj 2009., prikazani su sljedeći rezultati:

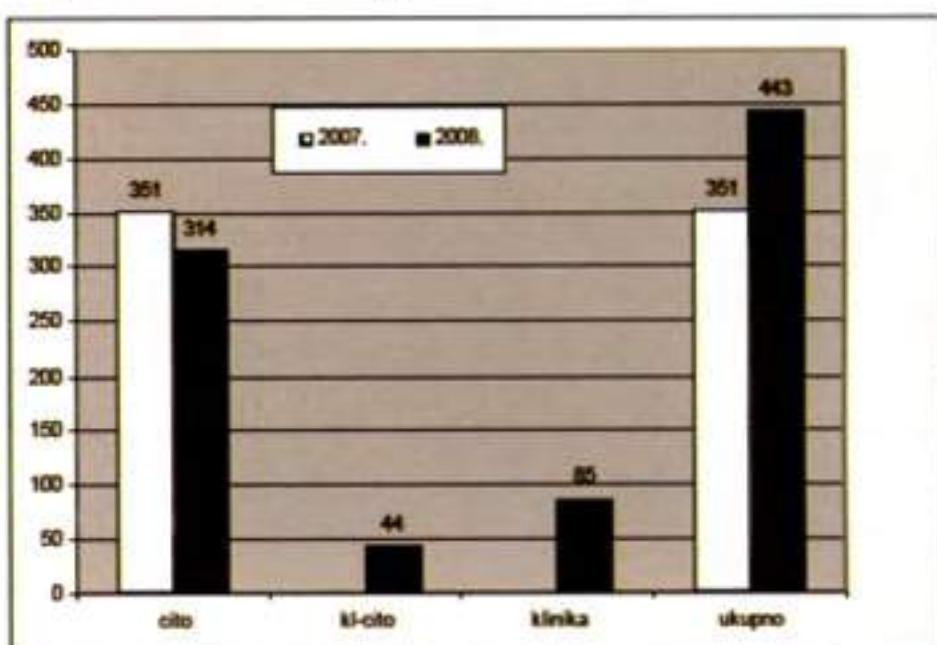
1. Usporedba zaprimljenih zapisa – maligni limfomi u RH 2007./2008. godina.



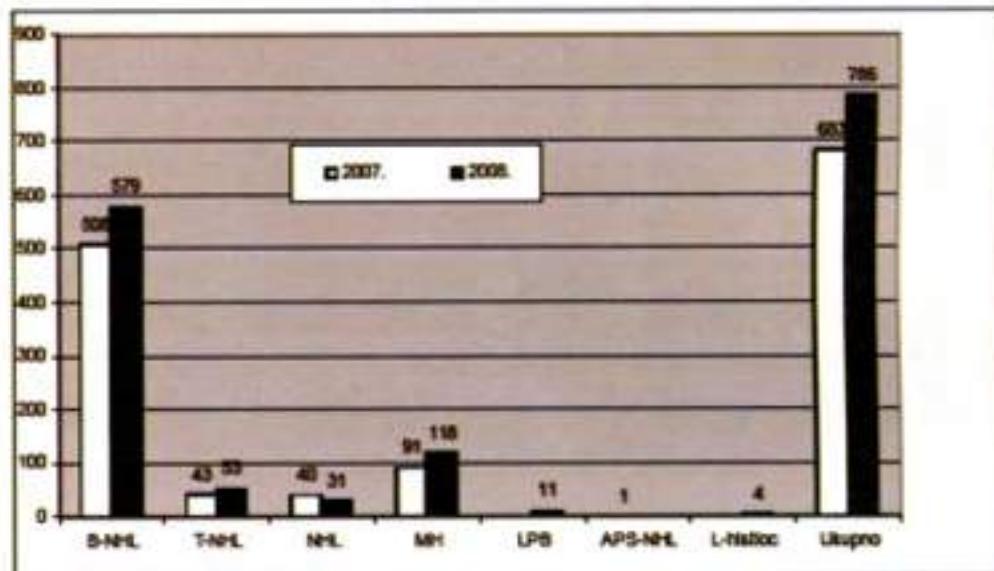
2. Usporedba bolesnika s malignim limfomima prema spolu – 2007./2008. godina.



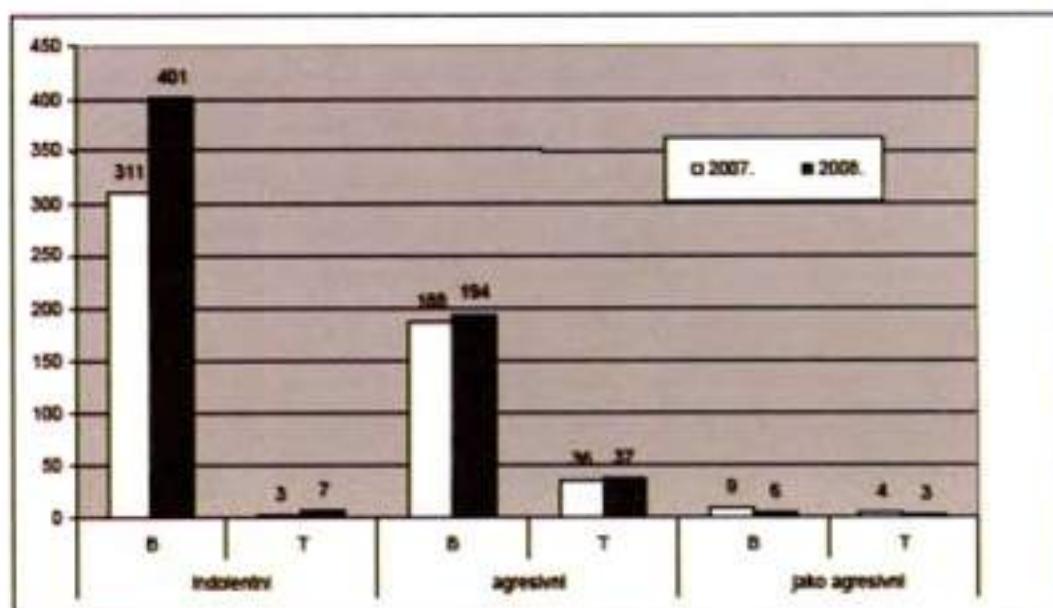
3. Usporedba citoloških i kliničkih zaprimljenih zapisa – 2007./2008. godina.



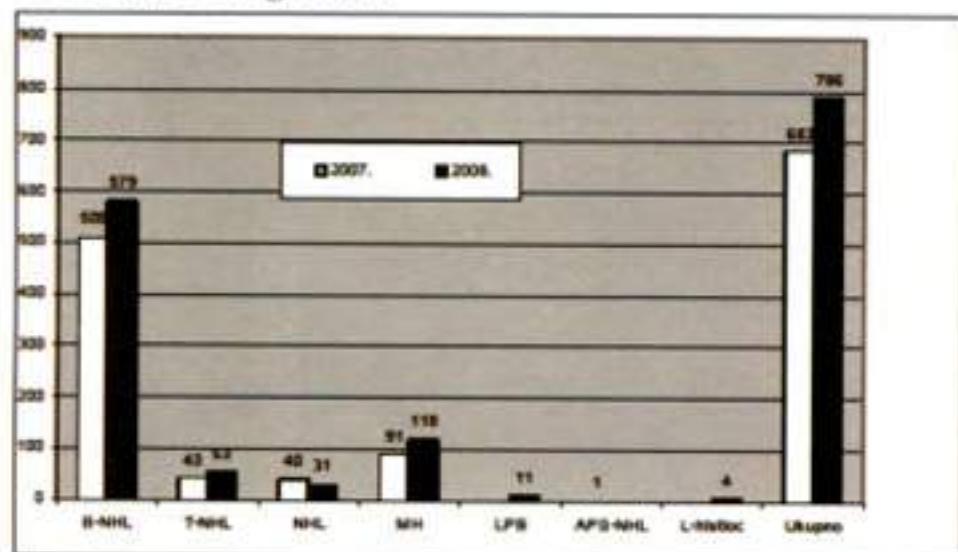
4. Usporedba patohistološki dijagnosticiranih (PHD) malignih limfoma – 2007./2008. godina.



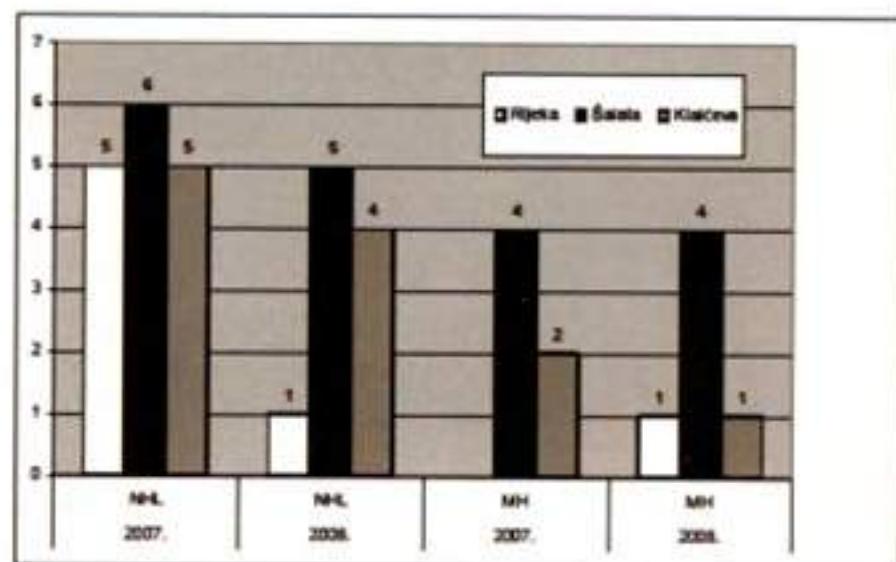
5. Usporedba malignih limfoma prema kliničkom ponašanju, PHD – 2007./2008. godina.



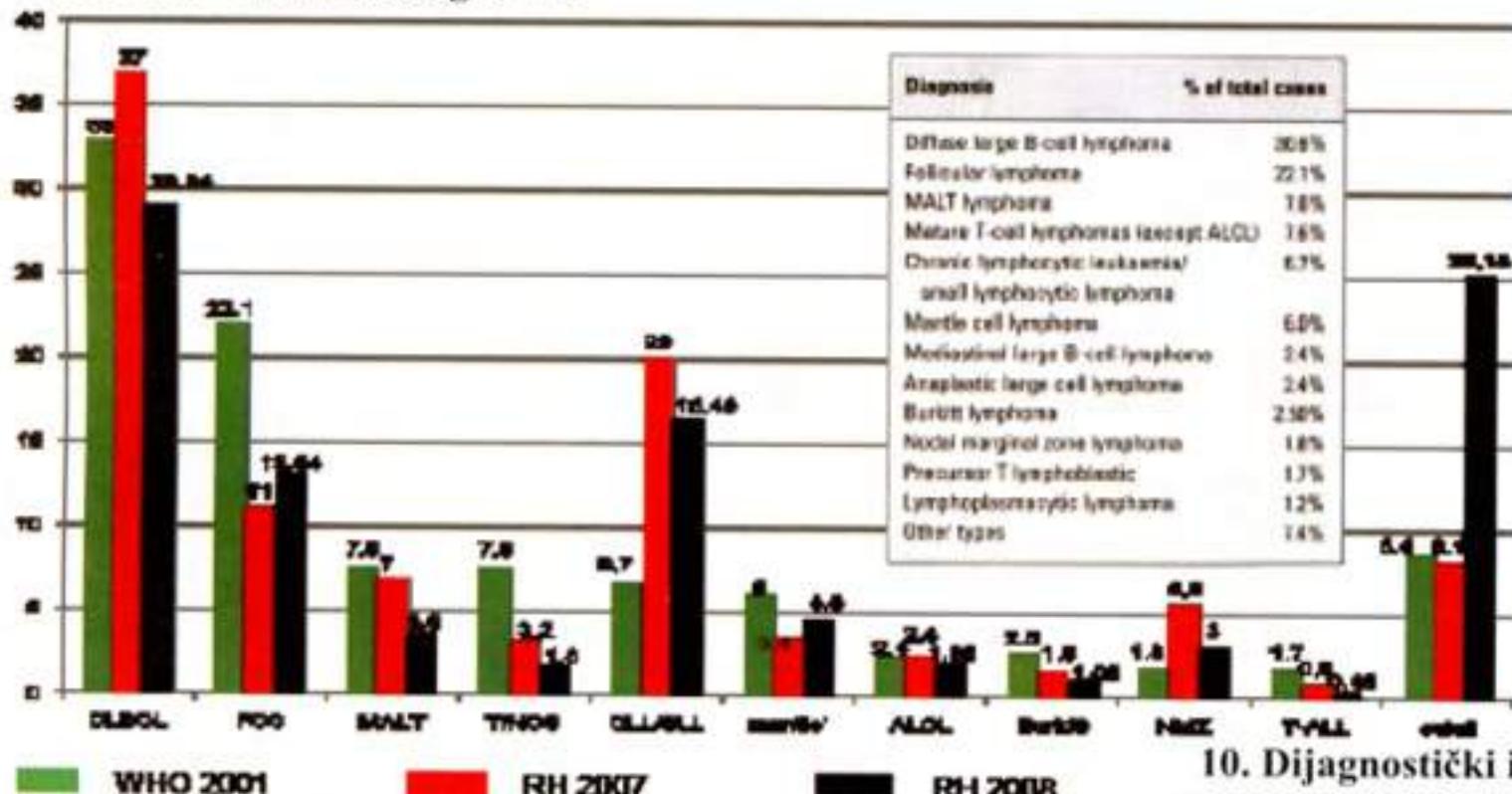
6. Usporedba B- i T- staničnih limfoma, PHD – 2007./2008. godina.



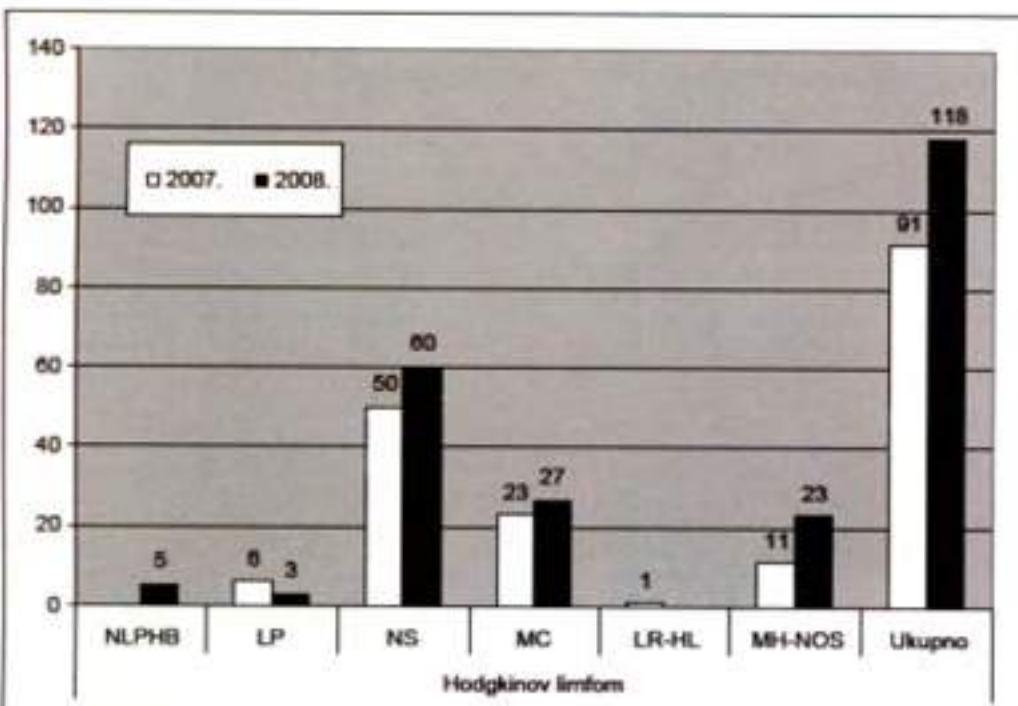
9. Broj novodijagnosticiranih limfoma u djece prema ustanovama.



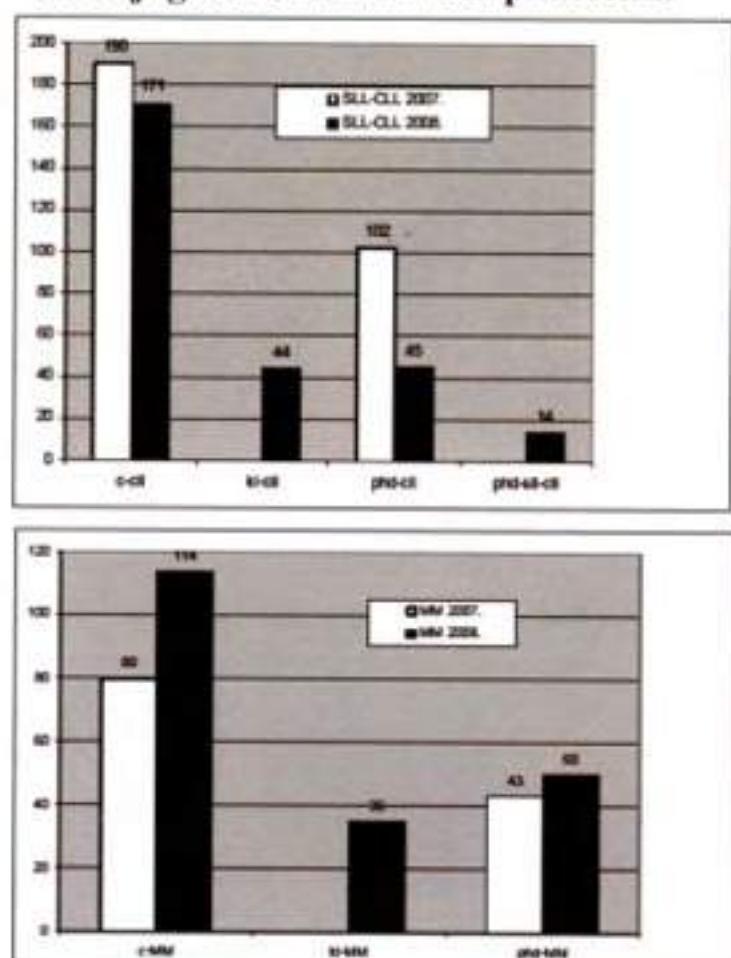
7. Usporedba B- i T- staničnih limfoma, PHD – WHO, RH – 2007./2008. godina.



8. Hodgkinov limfom – PHD – 2007./2008. godina.



10. Dijagnostički i klinički problemi.



Zaključak:

Obraditi 2009. godinu, zatim publicirati podatke s osvrtom na različitost između RH i WHO.

(R)-DA-EPOCH u liječenju bolesnika s relapsnim NHL

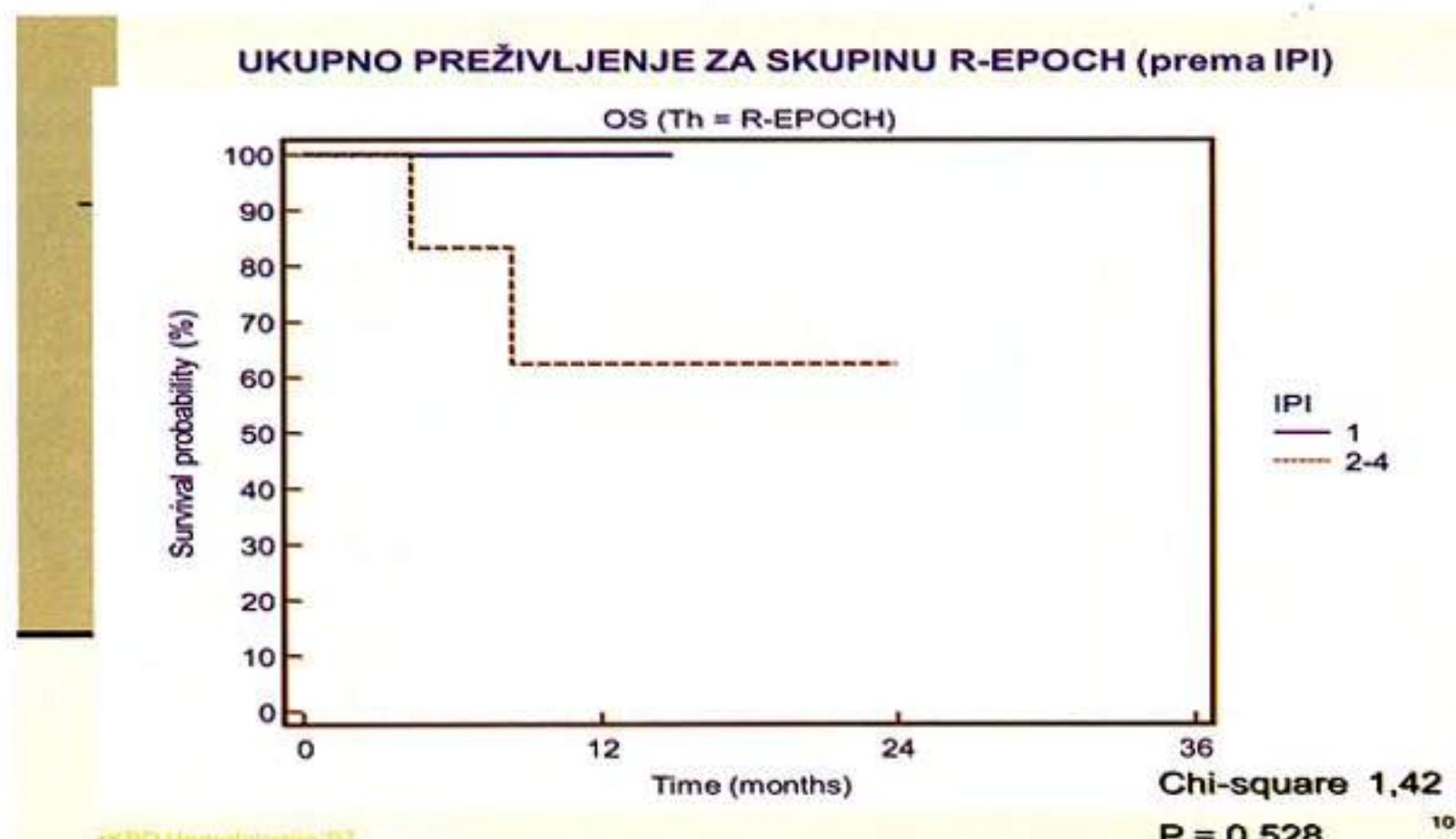
Prof. dr. sc. Vlatko Pejša, dr. med.
Odjel hematologije
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica Dubrava
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
E-pošta: vpejsa@kbd.hr

DA (dose adjustment) EPOCH protokol razvili su prof. dr. WH. Wilson i suradnici u National Cancer Institute, Bethesda, SAD. Svoje prve rezultate liječenja tim protokolom objavili su u časopisu Blood (*Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. Blood. 2002; 99(8): 2685-2693.*).

Osnovna ideja u razvoju DA-EPOCH protokola bili su rezultati *in vitro* studija koji su pokazali da su tumorske stanice manje otporne na produljenu izloženost niskim koncentracijama citostatika u usporedbi s kratkom ekspozicijom visokim koncentracijama. Nadalje, dobro je znano da rituksimab povećava osjetljivost tumorskih stanica na apoptozu uzrokovanoj kemoterapijom.

To je, dakle, infuzijski protokol sa strategijom dinamičkog prilagodavanja doza koje nadilaze neadekvatnu koncentraciju lijekova. Doze i način aplikacije su kako slijede (Tablica 1):

Slika 1.



Tablica 1.

MabThera® 375 mg/m² i.v. day 1
Etoposide 50 mg/m² c.i.v. days 1-4
Vincristine 0.4 mg c.i.v. days 1-4
Doxorubicin 10 mg/m² c.i.v. days 1-4
Cyclophosphamide 750 mg/m² i.v. day 5
Prednisone 60 mg/m² p.o. days 1-5
GM-CSF 5 µg/kg s.c. day 6

Prilagodavanje doze lijekova uvedeno je s namjerom da se nađe najveća doza kemoterapije, a uz prihvatljivu toksičnost, i temelji se na nalazu KKS-a (točnije apsolutnom broju neutrofila i trombocitima) 2x tjedno između ciklusa.

ANC \geq 500/ μ L u svim mjerjenjima: + 20% doze (od prethodnog ciklusa)

ANC < 500/ μ L u 1 ili 2 mjerjenja: bez promjene doze

ANC < 500/ μ L u više od 3 mjerjenja: - 20%

Svi detalji o načinu primjene protokola i prilagodavanju doze te svemu ostalom mogu se naći u gore navedenom radu Wilsona i sur.

Još na 4. Hrvatskom kongresu hematologa i transfuziologa u Opatiji 2007. ponudili smo indikacije za primjenu R-DA-EPOCH:

I. linija liječenja vrlo agresivnih limfoma (MC, Burkitt, DLCBL s IPI \geq 2, T/NK limfomi) te liječenje relapsnih limfoma. Tada smo i prikazali prve rezultate liječenja ovim protokolom u širokoj grupi bolesnika koja je obuhvaćala i primarne i relapsne limfome (Slika 1.)

Danas prikazujemo rezultate liječenja bolesnika s relapsnim limfomima koji su liječeni (R)-DA-EPOCH protokolom. Ukupno je uključeno 19 bolesnika čije su karakteristike prikazane u Tablici 2.

Tablica 2.

Karakteristike bolesnika

n	19
dob (medijan)	54
raspon dobi	22 – 74
spol m	8 (42 %)
ž	11 (58 %)
Ann Arbor I, II	5 (26 %)
III, IV	14 (74 %)
LDH normalan	9 (47 %)
povišen	10 (53 %)
PHD low/high	7/12 (37%/63%)
IPI 1	4 (21 %)
2 – 4	15 (79 %)

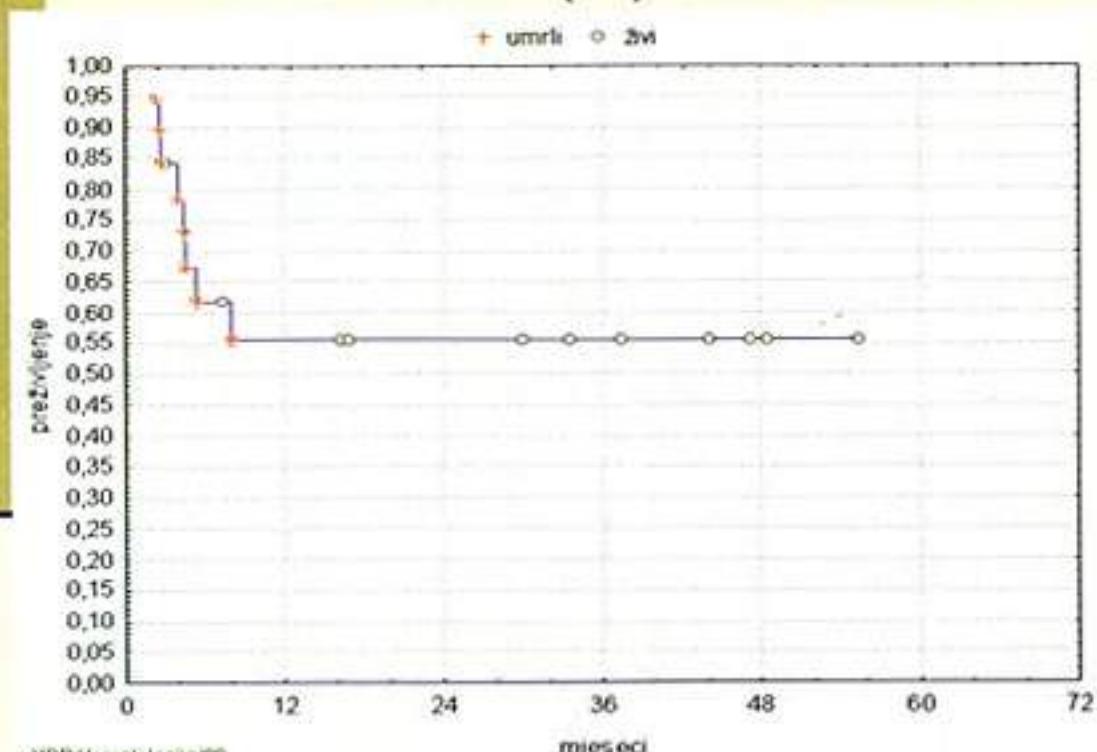
→KBD Hematologija '09

Od njih 19 na terapiju je odgovorilo 15 (79%) bolesnika, od čega je njih 10 (53%) postiglo CR, a njih 5 (26%) PR. Rituksimab je dobilo 13 (68%) bolesnika. Među prikazanim skupinom bolesnika najviše ih je bilo s dijagnozom DLBCL-a (6; 31%), a zatim slijede FCC (5; 26%), T/ALCL (3; 16%), mantle cell (2; 11%) te ostali tipovi limfoma (3; 16%).

Rezultati OS-a prikazani su na Slici 2.

Slika 2.

UKUPNO PREŽIVLJENJE U SKUPINI RELAPSNIH NHL LIJEČENIH (DA)-EPOCH-om



Zaključak:

Rezultati liječenja relapsnih NHL u skupini bolesnika pretežno visokog rizika (IPI, histologija, Ann Arbor) pokazuju odličnu učinkovitost (R)-(DA)-EPOCH protokola, a jednom postignuta remisija je dugotrajna. U skupini bolesnika niskog rizika bilo bi za očekivati još bolje rezultate. Prevladavanjem praktičnih prepreka protokola (infuzijske pumpe, kontrola krvne slike,...) rezultati bi se mogli približiti onima iz NIH-NCI (Wilson i sur.).

Liječenje bolesnika s difuznim B velikostaničnim limfomom

Doc. dr. sc. Antica Duletić-Načinović, dr. med.
Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju

Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Rijeka
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
E-pošta: antica.duletic-nacinovic@ri.t-com.hr

Svi bolesnici uključeni u ispitivanje liječeni su u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Rijeka u razdoblju od siječnja 2005. godine do prosinca 2008. godine. U ispitivanje je uključeno 73 bolesnika s difuznim B velikostaničnim limfomom (40 žena, 33 muškarca). Bolesnika starijih od 65 godina bilo je 39, dok je 34 bolesnika imalo ≤ 65 godina.

Tablica 1. Karakteristike bolesnika s DLBCL liječenih na odjelu od 2005. do 2008.

KARAKTERISTIKE BOLESNIKA	Broj bolesnika	%
Dob		
≤ 65 g (raspon 34-65)	34	46,60%
> 65 g (raspon 66-90)	39	53,40%
Spol		
M	33	45,20%
Ž	40	54,80%
ECOG		
≤ 2	48	65,6
> 2	25	34,3
LDH		
$>$ od normale	41	56,2
ENL > 1	23	31,5
Stadij bolesti		
I-II	24	32,9
III-IV	49	67,1
Infiltracija košt. srži		
+	10	13,7
-	63	86,3
"Bulky" > 10 cm	21	28,8
IPI score		
0-1	16	21,9
2	23	31,5
3	16	21,9
4-5	18	24,7
UKUPNO	73	100,0

Tablica 1. prikazuje kliničke pokazatelje naših bolesnika (performans status prema ECOG, LDH, ekstranodalna lokalizacija bolesti (ENL), stadij bolesti, infiltracija koštane srži, „bulky“ > 10 cm te IPI score).

Tablica 2. Odgovor na terapiju bolesnika s DLBCL. (9 CHOP, 2 CVP, 62 R-CHOP)

Odgovor na terapiju	Broj bolesnika	%
CR	46	69,0
PR	13	14,8
Refraktorni NHL	14	16,2
CR \rightarrow u relaps	7	9,6
Umrli:	21	28,7
Refraktorni NHL	12	57,1
Progresija	4	16,7
Relaps	4	19,0
Drugo	1	4,2

Tablica 2. prikazuje odgovor bolesnika na provedeno liječenje. Kod 9 bolesnika provedena je polikemoterapija prema CHOP protokolu, 2 bolesnika liječena su prema CVP protokolu dok je 62 bolesnika liječeno imunokemoterapijom prema R-CHOP protokolu. Re-evaluacija bolesti nakon završene terapije potvrdila je kod 69% bolesnika kompletну remisiju (CR) bolesti, kod 14,8% bolesnika potvrđena je parcijalna remisija (PR) dok je kod 16,2% bolesnika bolest bila refraktorna na liječenje. Kod 9,6% bolesnika je uslijedio relaps bolesti nakon postignute CR. Tijekom tog perioda umrlo je 28,7% bolesnika (21 bolesnik).

Bolesnici koji su imali primarno refraktornu bolest ili je došlo do relapsa bolesti liječeni su drugom linijom terapije. Tablica 3. prikazuje drugu liniju terapije u naših bolesnika s potvrđenim relapsom ili refraktornom bolešću. Kao druga linija terapije primjenjena je polikemoterapija prema DHAP, ESHAP, SOMA, EMP, HD-MTX ili VAD (uz radioterapiju) protokolu. Tri bolesnika podvrgnuti su transplantaciji krvotvornih matičnih stanica (sva tri su živa).

Tablica 3. Druga linija liječenja relapsa ili primarno refraktornog DLBCL.

Terapija	NHL relaps/progresija
VAD + TCT:	progresija iz PR (1938. g. - OS 21 mj.)
HD - MTX:	relaps iz CR (1947. g. - OS 22 mj.)
SOMA:	relaps iz CR (1933. g. - OS 16 mj.)
SOMA:	relaps iz PR (1930. g. - OS 14 mj.)
ESHAP:	relaps iz PR (1945. g. - OS 20 mj.)
EMP:	relaps iz PR (1929. g. - živ 17 mj.)
EMP:	relaps iz CR (1939. g. - OS 34 mj.)
EMP:	relaps iz PR (1934. g. - živ 23 mj.)
DHAP:	relaps iz CR (1963. g. - OS 17 mj.)
TKS:	refraktorni NHL: 2 ICE + R-MACOP-B + th? (Aviano) (1969. g. - živ 29 mj.)
TKS:	relaps iz CR: th nepoznata (1951. g. - živa 21 mj.)
TKS:	progresija PR: 2 ICE (1957. g. - živa 19 mj.)

Ovo ispitivanje u koje su uključeni bolesnici s difuznim B velikostaničnim limfomom nije imalo za cilj odgovoriti na pitanje koja je terapija - terapija izbora u bolesnika s relapsom ili primarno refraktornom bolešću, nego postaviti to pitanje, i pokušati dobiti odgovor istraživanjem na većem broju ispitanika.

Liječenje Burkittovog limfoma u odraslih - iskustva Zavoda za hematologiju KBC Zagreb

Dino Dujmović, Igor Aurer, Sandra Bašić-Kinda, Ivo Radman, Ranka Serventi-Seiwerth, Dubravka Sertić, Damir Nemet, Boris Labar

Zavod za hematologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
E-pošta: ddujmovi@mef.hr

Sažetak

Ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) su heterogena skupina zločudnih tumora. S obzirom na klinički tijek dijele se na indolentne, agresivne i vrlo agresivne limfome. Značajka vrlo agresivnih limfoma je kratko preživljenje bez liječenja, a mogu se izlječiti samo vrlo agresivnom terapijom.

Uvod

Burkittov limfom (BL) je B-stanični NHL, a po svojoj biologiji spada u vrlo agresivne limfome. Bolest je pri dijagnozi obično proširena. Liječenjem treba započeti što prije zbog brzog povećanja tumorske mase. Postoje 3 kliničke inačice: endemski, sporadični i povezan uz imunodeficienciju. Endemski BL je zločudni tumor ekvatorijalne Afrike i najčešći je zločudni tumor u djece tog dijela svijeta. BL povezan uz imunodeficienciju prati infekcije HIV virusom, često kao prvi znak AIDS-a. Treći, sporadični BL, čini oko 3% svih NHL-a, javlja se u mladih odraslih osoba i djece, gdje čini i do 30-50% svih limfoma (1,5).

Morfološki zločudni tumor je građen od srednje velikih stanica od kojih je veliki postotak u ciklusu (99%). Tumorske stanice izražavaju B-stanične biljege, membranski IgM, BCL6, CD 10, laki Ig lanac dok su biljezi CD5, CD 23, TdT, BCL2 negativni. Proliferacijski indeks temeljem biljega Ki 67 je izrazito visok (99-100%). Najčešća citogenetska promjena je t(8;14)(q24;q32); rijede se nalaze t(2;8)(q11;q24) ili t(8;22)(q24;q11). Translokacije koje se nalaze u Burkittovom limfomu imaju za posljedicu izrazitu ekspresiju MYC proteina. To sprječava ulazak stanice u G0 fazu i zaustavljanje staničnog ciklusa (2).

Liječenje Burkittovog limfoma u odraslih standardnim programima liječenja za agresivne limfome ili ALL ne zadovoljava. Jednogodišnje preživljenje iznosi svega 10 posto. Noviji terapijski pristupi temelje se na intenzivnoj kemoterapiji primjenjenoj u kraćim

vremenskim razdobljima. Većina programa liječenja BL u odraslih bolesnika polazi od načela liječenja djece s BL. Tako GMALL grupa (German Multicenter Study Group for Adult ALL) primjenjuje dva programa liječenja B-NHL 83 i B-NHL 86 pedijatrijske BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) grupe. U ovom radu prikazano je liječenje BL intenzivnim programom liječenja u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb.

Bolesnici i metode

Bolesnici

U Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb liječeno je intezivnim protokolom u razdoblju od 10 godina (1999.-2009.) ukupno 22 bolesnika, svi sa sporadičnim oblikom Burkittova limfoma. Značajke bolesnika prikazuju Tablica 1.

Tablica 1. Značajke bolesnika s BL.

Bolesnici M/Ž (%)	18/4 (80/20%)
Bolesnici dob (godina) medijan (raspon)	33 (16-63)
Klinički stadij bolesti N(%)	
1	3 (13%)
2	1 (5%)
3	2 (9%)
4	16 (73%)

Metode

Dijagnoza BL i procjena terapijskog odgovora

Dijagnoza bolesti postavljena je PHD analizom limfnog čvora, odnosno tumorske mase, temeljem klasifikacije za krvotvorne tumore prema SZO, dok je proširenost bolesti određena morfološkim i slikovnim tehnikama, a temeljila se na Ann Arbor klasifikaciji proširenosti bolesti. Za procjenu terapijskog odgovora primjenjeni su Cheesonovi kriteriji. Procjena terapijskog odgovora je ispitivana nakon primjene 3 ciklusa kemoterapije, te nakon završetka liječenja.

Terapija BL

U liječenju BL primjenjivao se intenzivni citostatski program, ukupno 6 ciklusa (blokova) s ili bez primjene rituksimaba i predfazu liječenja (Tablica 2.) prema programu B-NHL 89 GMALL grupe. Ciklusi se primjenjuju svaka tri tjedna. Svrha predfaze liječenja je smanjiti brzi raspad tumora i izbjegći sindrom lize tumora. Uz sustavnu kemoterapiju primjenjuje se i intratekalna terapija metotreksatom, citosarom i depomedrolom.

Tablica 2. B-NHL 89 protokol za BL.

B-NHL 89

- Predfaza prije 1. ciklusa
 - ciklofosfamid 200 mg/m^2 1-5
 - M-PDN 60 mg/m^2 1-5
- BLOK A

lijek	doza	dan
- MTX	1.5 g/m^2	1
- VCR	2 mg	1
- IFO	800 mg/m^2	1-5
- VP-16	100 mg/m^2	4-5
- Ara-C	$2 \times 150 \text{ mg/m}^2$	4-5
- Dex	10 mg/m^2	1-5
- MTX	15 mg it	1,5
- Ara-C	40 mg it	1,5
- Depo-Medrol	40 mg it	1,5
- BLOK B

lijek	doza	dan
- MTX	1.5 g/m^2	1
- VCR	2 mg	1
- ciklofosfamid	200 mg/m^2	1-5
- dokosorubicin	25 mg/m^2	4,5
- Dex	10 mg/m^2	1-5
- MTX	15 mg it	1,5
- Ara-C	40 mg it	1,5
- Depo-Medrol	40 mg it	1,5

Rezultati

Odgovor na liječenje

Tablica 3. pokazuje provedeno liječenje i odgovor na terapiju.

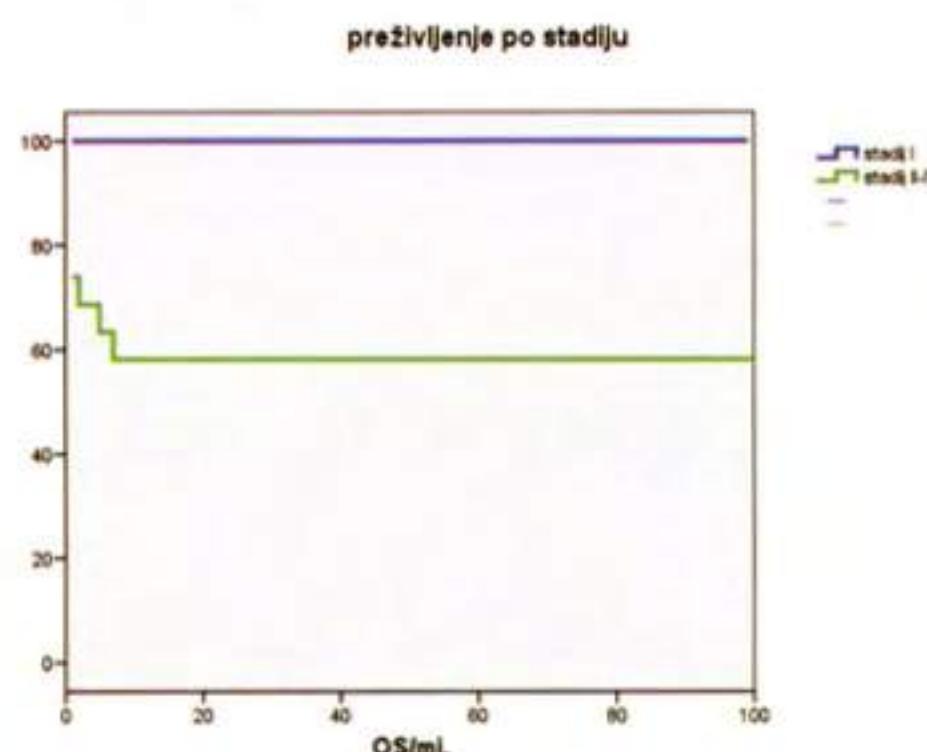
Tablica 3. Odgovor na terapiju bolesnika s BL..

	Terapija bez rituksimaba	Terapija s rituksimabom
Broj bolesnika N (%)	11(50%)	11(50%)
Broj ciklusa medijan	3,8	4,6
Terapijski odgovor		
Rana smrt	4 (45%)	3 (17%)
KR	6 (45%)	8 (73%)
PR	0	0
Refraktorna bolest	1 (10%)	0
Praćenje bolesnika (mjeseci), medijan (raspon)	37 (1-108)	17 (1-54)

Iz Tablice 3. je vidljivo da je u 14 bolesnika postignuta kompletna remisija. Sedam bolesnika je umrlo pri početku liječenja, a 1 bolesnik je bio refraktoran na terapiju. Nijedan bolesnik nije nakon postizanja kompletne remisije ušao u relaps. Primjenom rituksimaba u protokolu postignuti su bolji rezultati liječenja: od 11 bolesnika koji su liječeni rituksimabom 8 bolesnika je postiglo kompletну remisiju.

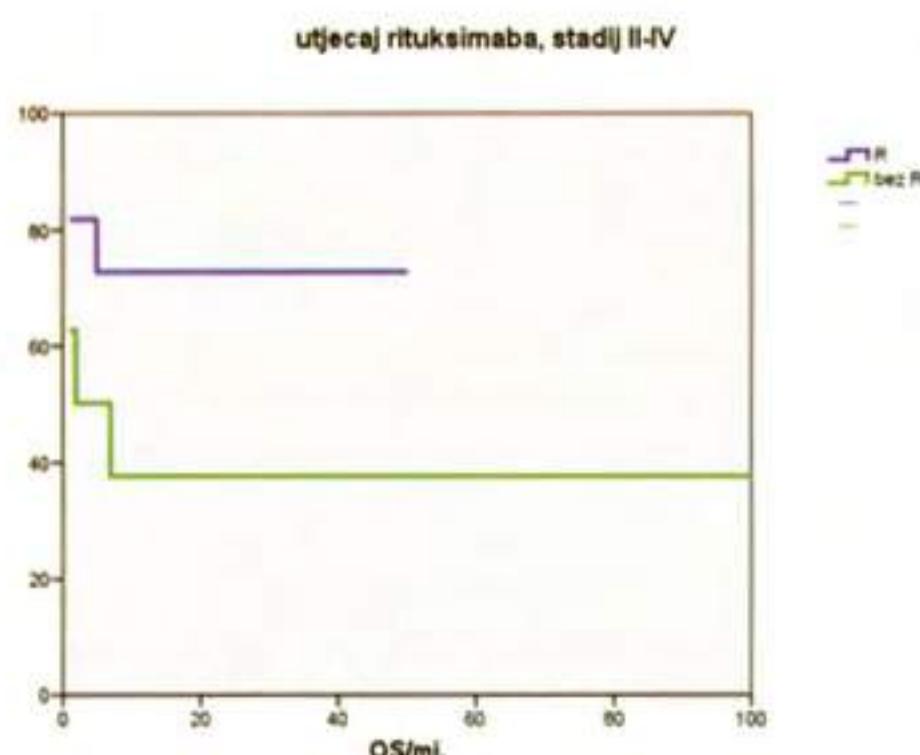
Ukupno dvogodišnje preživljjenje je 62% za sve stadije bolesti, odnosno 59% u proširenom obliku bolesti, dok preživljjenje bolesnika s lokaliziranim bolesti iznosi 100% (Slika 1.).

Slika 1. Preživljjenje prema stadiju BL.



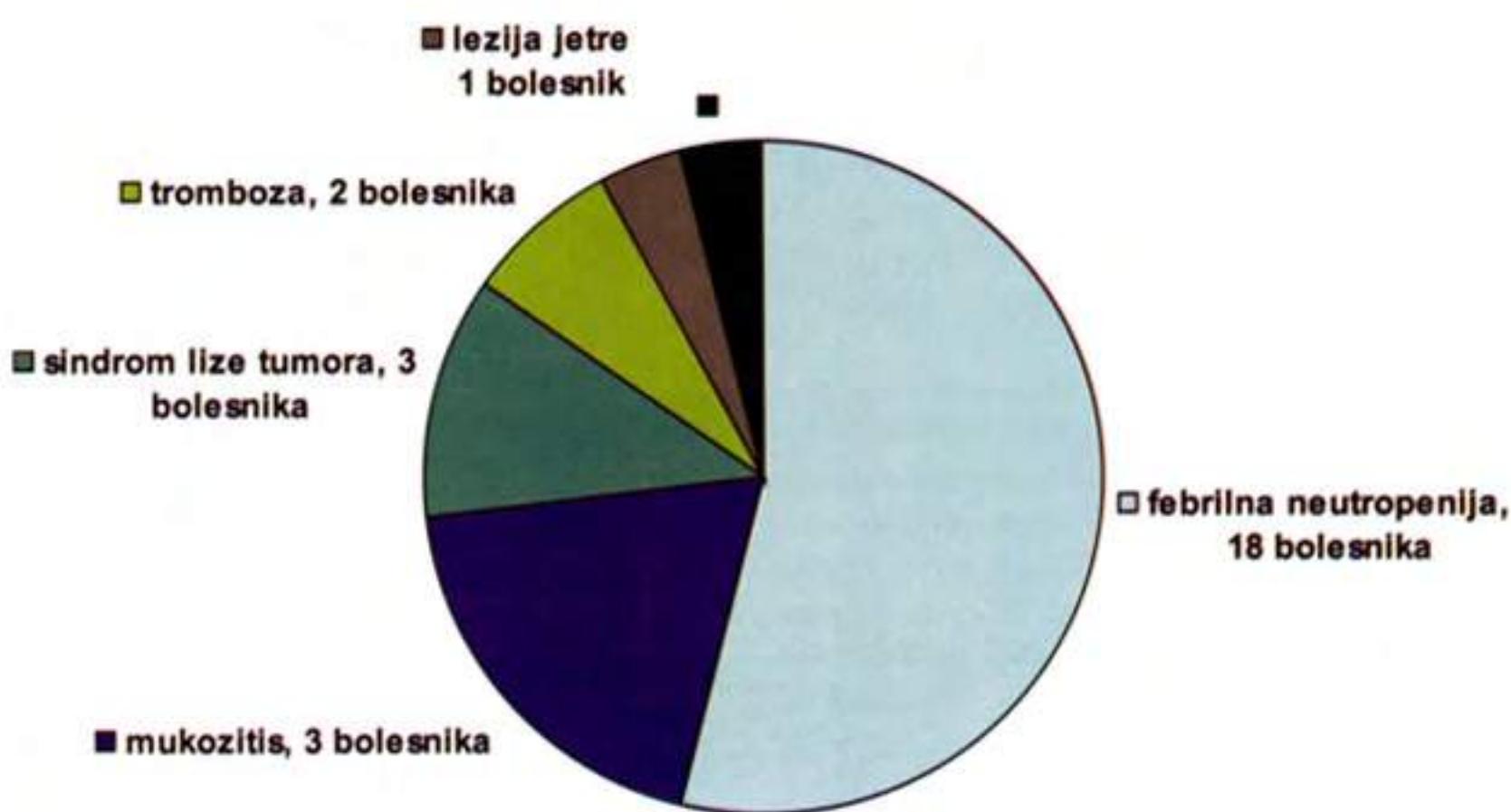
Bolesnici liječeni rituksimabom postigli su bolji odgovor: ukupno dvogodišnje preživljjenje za bolesnike s proširenim oblikom bolesti iznosi 73%, dok u skupini bolesnika koji u terapiji nisu primali rituksimab iznosi 38% (Slika 2.).

Slika 2. Utjecaj rituksimaba na ishod liječenja.



Toksičnost liječenja

Od 22 bolesnika 18 ih je tijekom liječenja barem jednom bilo hitno hospitalizirano zbog toksičnosti terapije, a samo 3 bolesnika nisu dobivali potpornu terapiju G-CSF-om. Šest bolesnika je umrlo zbog toksičnosti liječenja, od toga 4 od sindroma lize tumora i zatajenja više organa, a 2 od infekcije. Zastupljenost ostalih nuspojava gradus III i IV prikazana je na Slici 3.

Slika 3. Zastupljenost nuspojava gradus III i IV.

Rasprrava

Modificirani B-NHL 89 protokol je vrlo učinkoviti u liječenju bolesnika s Burkittovim limfomom ponajprije u bolesnika s proširenom bolešću. Ova retrospektivna studija je potvrdila rezultate liječenja kako B-NHL 89 programa liječenja, tako i većine drugih intenzivnih programa liječenja (6,7). Toksičnost liječenja je velika, ali usporediva s drugim intenzivnim kemoterapijskim programima (6,7). U zadnje 2 godine samo je jedan bolesnik preminuo od toksičnosti, što se može objasniti i „učinkom učenja“ pri početku primjene ovog intenzivnog programa liječenja, ali i sve boljim mogućnostima zbrinjavanja nuspojava.

Zaključak

Primjena intenzivne kemoterapije s kratkim razdobljem između dva ciklusa uvelike je promijenila prognozu bolesnika s BL. Protokol B-NHL 89, iako vrlo toksičan, pokazao se i vrlo učinkoviti u ovoj skupini bolesnika. Tako bolesnici koji se liječe intenzivnim programom uz rituksimab postižu dugo preživljenje bez znakova bolesti u oko 70 % slučajeva. Također bolest treba što prije diagnosticirati jer bolesnici koji pri dijagnozi imaju manju tumorsku masu imaju i manje nuspojava. Zbog visoke toksičnosti bolesnike treba liječiti u ustanovama koje su u mogućnosti zbrinjavati ozbiljne nuspojave.

Literatura:

1. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine Jaffe. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, WHO press, 2008. g.
2. Boris Labar, Eric Hauptmann. Hematologija, Školska kniga, 2007. g.
3. Kristie A. Blum, Gerard Lozanski, and John C. Byrd. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. Blood. 2004; 104: 3009-3020.
4. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. Br J Surg. 1958;46:218-223.
5. Harris N, Jaffe E, Diebold J, et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Arlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol. 1999;17:3835-3849.
6. Ibrahim T. Aldoss, Dennis D. Weisenburger, et al. Adult Burkitt Lymphoma: Advances in Diagnosis and Treatment. Oncology; November 2008.
7. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Non-Hodgkins lymphoma, V.2.2009. Available at www.nccn.org. Accessed October 29, 2008.

Protokol za liječenje recidivirajućih i refraktornih limfoma - CCEP

Prim. Ivo Radman, dr. med.
Sandra Bašić-Kinda, dr. med.
Zavod za hematologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
E-pošta: iradman@net.hr, emil.kind@zg.t-com.hr

Limfomi su heterogena grupa limfoproliferativnih bolesti porijeklom iz B limfocita, T limfocita ili NK limfocita. Dijele se na ne-Hodgkinove limfome (NHL) i Hodgkinov limfom. 80-85% svih NHL-a čine B stanični limfomi. NHL su 11. mjesto uzroka smrti u svijetu. Po klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije prema tijeku bolesti klasificirani su u tri glavne kategorije: indolentne, agresivne i vrlo agresivne. Limfomi su kemosenzitivni i radiosenzitivni tumori koji dobro reagiraju na primjenu različitih citostatika i njihovih kombinacija.

Nažalost, još uvijek veliki broj bolesnika oboljelih od limfoma treba drugu liniju terapije, te liječenje transplantacijom matičnih krvotvornih stanica. Bolesnici koji i nakon agresivnog kemoterapijskog liječenja i liječenja transplatacijom matičnih krvotvornih stanica uđu u relaps, kod kojih su dakle potrošene sve standardne metode liječenja, uključuju se u različita klinička ispitivanja u kojima se testiraju novi (eksperimentalni) lijekovi, te različite kombinacije lijekova. Nažalost kod velikog broja tih bolesnika najčešće cilj liječenja više nije postizanje kompletne remisije niti izlječenje, već produženje života bolesnika uz očuvanje kvalitete života.

CCEP je peroralni protokol zamišljen za liječenje Hodgkinovog limfoma, indolentnih i agresivnih NHL refraktornih ili u relapsu nakon standardne terapije. S obzirom da se radi o peroralnim citostaticima liječenje ovim protokolom provodi se jednostavno u vanbolničkim uvjetima.

CCEP PROTOKOL

Lijek	doza	dani
CCNU (lomustin)	80 mg /m ²	1. dan
VEPEZID (VP-16, etopozid)	100 mg/m ²	1.-5. dan
KLORAMBUCIL (CHL)	5 mg/m ²	1.-7. dan
METILPREDNIZOLON (MPDN)	50 mg/m ²	1-14.dan

Planira se provesti 6 ciklusa terapije svakih 28 dana.

Modifikacija doze i vremena primjene terapije

$L < 3 \times 10^9/L$
 $Tr < 50 \times 10^9/L$

Terapija se odgađa do tjedan dana.

Nakon tjedan dana: Smanjenje doze

Lijek	% pune doze
$L 2 \times 10^9 - 3 \times 10^9/L$	CCNU 75
$Tr 50 \times 10^9 - 75 \times 10^9/L$	VP-16 75
	CHL 75
	MPDN 100
$L 1.5 \times 10^9 - 2 \times 10^9/L$	CCNU 50
$Tr < 50 \times 10^9/L$	VP-16 50
	CHL 50
	MPDN 100

Istraživanje je planirano kako bi se ispitala provedivost i podnošljivost ovog protokola te pokušalo poboljšati preživljjenje i kvaliteta života kod bolesnika s Hodgkinovim ili ne-Hodgkinovim limfomom u relapsu ili refraktornim na standardne oblike liječenja.

Bolesnici će primati potpornu terapiju (antiemetici, faktori rasta, transfuzije, antibiotici) prema uobičajenoj praksi centra u kojem se liječenje provodi.

CIJENA JEDNOG CIKLUSA 1273,77 HRK bez PDV-a

Primarni ciljevi:

- udio postignutih kompletnih i parcijalnih remisija
- vrijeme do progresije bolesti
- preživljjenje bolesnika.

Sekundarni ciljevi:

- toksičnost terapije
- troškovi liječenja.

Kriteriji za uključivanje bolesnika:

1. Histološki potvrđena dijagnoza limfoma.
2. Bolesnici stariji od 18 godina.
3. Performance status ECOG <3.
4. AST, ALT i bilirubin manji od 3x gornje granice normale osim ukoliko nije posljedica NHL-a.
5. Bolesnici u generativnoj dobi moraju koristiti (kemijske ili mehaničke) mjere za sprječavanje začeća.
6. Bolesnici moraju imati mjerljivu tumorsku masu.
7. Bolesnici stariji od 65 godina koji su primarno refraktori na standardnu terapiju ili su u ranom relapsu (<1 godina) nakon standardne terapije.
8. Bolesnici mladi od 65 godina u relapsu nakon transplantacije matičnih stanica ili u rezistentnom relapsu, a nisu kandidati za liječenje transplantacijom matičnih krvotvornih stanica.
9. Bolesnici u relapsu kod kojih su iscrpljeni svi standardni oblici liječenja.
10. Potpisani obavješteni pristanak u skladu sa zaključcima Međunarodne helsinške konferencije i načelima dobre kliničke prakse.

Kriteriji za isključivanje bolesnika:

1. Alergija na bilo koji od lijekova koji će se koristiti u protokolu.
2. Teška jetrena ili bubrežna lezija koja nije uvjetovana osnovnom bolešću.
3. Trudnoća ili dojenje.
4. Druga teška bolest koja ometa liječenje ili onemogućava potrebno praćenje bolesnika.

Radi se o kliničkom istraživanju faze II. Planira se u razdoblju od pet godina uključiti 70 bolesnika. Sudjelovanje u istraživanju će biti ponuđeno svim bolesnicima za koje se utvrdi da ispunjavaju uvjete za uključivanje. Liječenje bolesnika planira se provoditi u matičnoj ustanovi koja uključuje bolesnika u istraživanje uz obvezu redovitog dostavljanja podataka o pacijentu voditelju istraživanja. Bolesnici tijekom liječenja neće primati drugu kemoterapiju, a nakon konačne evaluacije prema procjeni ordinarijusa, mogu se ozračiti područja s rezidualnom tumorskom masom. Učinak liječenja procijenit će se koristeći uobičajene »Chesonove« kriterije. Prema njima će se odgovor na primjenjenu terapiju klasificirati kao kompletna remisija (PR), nesigurna kompletna remisija (nKR), parcijalna remisija (PR), stabilna bolest (SB) ili progresivna bolest (PB).

Toksičnost liječenja procjenjivat će se redovito kod primjene svakog ciklusa terapije, a odgovor na terapiju nakon 3. i 6. ciklusa terapije. Praćenje bolesnika nakon završetka terapije nastavit će se doživotno.

Osnovan je pododbora za kroničnu limfocitnu leukemiju

Prof. dr. sc. Branimir Jakšić, dr. med.

Zavod za hematologiju

Klinika za unutarnje bolesti

Klinička bolnica Merkur

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

E-pošta: bjaksic@mef.hr

Na sastanku Upravnog odbora KROHEM-a na kojem se dogovarao i pripremao sastanak u Đurdevcu prihvaćen je prijedlog da se osnuje **pododbor za kroničnu limfocitnu leukemiju** te je u petak 8. svibnja 2009. na plenarnom sastanku poslije podne odvojeno vrijeme za početak rada tog pododbara. Prije sastanka članovima je elektronskim putem upućeno pismo s pozivom za aktivno sudjelovanje u radu u novom pododboru.

Uvodni dio, osnovna načela i zadatke te moguće pravce djelovanja prikazao je na sastanku B. Jakšić, koordinator pododbara.

Osnovni cilj pododbara je provoditi dijagnostička, prognostička i terapijska istraživanja u kroničnoj limfocitnoj leukemiji, a kao pripremu tih aktivnosti izraditi dijagnostički i terapijski hrvatski konsenzus, uspostaviti register bolesnika i zainteresiranih istraživača.

Obzirom na navedeni cilj i iz njega izvedene aktivnosti potrebno je definirati koje nozološke cjeline obuhvaća rad pododbara, prikazati osnovna načela predviđenog registra bolesnika, potaknuti stvaranje dijagnostičkog i terapijskog konsenzusa za kroničnu limfocitnu leukemiju, što predstavlja osnovu kako za planiranje istraživanja, tako i za prijedloge struke (hrvatski standard) zdravstvenom osiguranju. Na kraju je prikazan model mogućeg terapijskog istraživanja.

DEFINICIJA NOZOLOŠKIH CJELINA KOJE OBUHVATĀ RAD PODODBORA

Tradicionalna definicija kronične limfocitne leukemije (KLL) zahtjevala je za dijagnozu samo povišen broj morfološki definiranih limfocita u perifernoj krvi ($>15000/\text{mm}^3$) i koštanoj srži ($>30\%$), neovisno o mogućoj infiltraciji limfatičnih i ostalih organa. Druge značajke neoplastičke limfocitne populacije (kao na primjer imunofenotip, citogenetske i molekularne) tada nisu bile poznate, a morfološki pokušaji da se odijeli tipična KLL od „leukemije limfosarkomskih stanica“ bili su nedovoljno precizni pa takva morfološka podjela tj. subklasifikacija nije dobila opću potporu.

Valja naglasiti kako je morfološka definicija bolesti kao osnovni temelj (ulazni kriterij ili preduvjet) za dijagnozu bolesti do danas prisutna. Tako kronična limfocitna leukemija obuhvaća sve varijante tipičnih i atipičnih malih i srednje velikih limfocita, a isključuje

prolimfocitne i limfoblastične leukemije.

Paralelno razvitkom imunologije eksplozivnim rastom dijagnostičke tehnologije na razini stanica došlo je do modifikacije tradicionalnog pristupa, tako da je danas predominantna i široko prihvaćena definicija koja se temelji na tipičnom imunološkom fenotipu neoplastičke limfocitne populacije. Ovo je omogućilo da nozološki entitet tako definiran uz tipičnu B-KLL obuhvati i monoklonalnu B-limfocitozu s jedne i limfom malih limfocita identičnog fenotipa s druge strane. Tako je proširen opseg nozološkog entiteta na uvjetno ne-leukemične oblike, ali je istovremeno iz limfocitnih leukemija izdvojio iz sindroma KLL tipičnu B-KLL, dok su ostali (daleko rijeci oblici) limfocitne leukemije ostali izvan obuhvata, pa ih u kliničkoj praksi valja klasificirati izvan tipične B-KLL.

Ovaj pristup je danas dobio široku potporu, jer omogućuje jednostavno i nepristrano klasificiranje. Kod tipičnog fenotipa prisutne su dakle tri varijante poredane prema prevalenciji (1) MBL, (2) B-KLL, (3) LML te uz to (4) KLL izvan tipičnog fenotipa, što uključuje varijante klonalne B-limfocitne leukemije (vidi Tablicu 1.), ali i rijetke T-limfocitne varijante kronične limfocitne leukemije.

Za klasificiranje bolesnika kod kojih je verificiran tipični imunofenotip klonalnih B limfocita u perifernoj krvi, koštanoj srži ili u limfnom čvoru ključnu ulogu ima (a) kvantifikacija (apsolutni broj klonalnih B limfocita u perifernoj krvi) i (b) raspodjela tumorske mase, što omogućuje dosljedno nepristrano klasificiranje u tri osnovne kategorije. Posljednjih godina je došlo do izvjesne promjene u definiranju kvantitativnih kriterija, pa je danas opće prihvaćeno da se bolesnik klasificira kao (1) monoklonalna B-limfocitoza (MBL) ukoliko je broj klonalnih B-limfocita u perifernoj krvi manji od $5000/\text{mm}^3$, a nema limfadenopatije veće od 1,5 cm, splenomegalije, anemije i trombocitopenije. Ukoliko je broj klonalnih B-limfocita veći od $5000/\text{mm}^3$ bolesnik se klasificira kao (2) B-KLL, bez obzira na postojanje ili nepostojanje infiltracije organa, a ukoliko je pak prisutan čvor veći od 1,5 cm s tipičnim fenotipom, a broj klonalnih limfocita u perifernoj krvi ne prolazi $5000/\text{mm}^3$ bolesnik se klasificira kao (3) LML (limfom malih limfocita, engl. SLL).

Kako sama dijagnoza ne znači automatski indikaciju za liječenje (u načelu je za to potrebno ispuniti i dodatne kriterije), pri praćenju bolesnika bez terapije može doći do promjene i prijelaza iz jedne od gore navedenih kategorija u ostale kategorije. Zbog toga se bolest definitivno klasificira u točki neposredno prije početka terapije i to na temelju gore navedenih kriterija, obzirom na raspodjelu tumorske mase na B-KLL ili LML. Ovo je opravdano iz razloga što prema današnjim saznanjima MBL nije potrebno liječiti. Klasificiranje bolesnika nakon terapije iz jasnih razloga nije prihvatljivo.

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza kroničnih B-limfocitnih leukemija na temelju imunofenotipa.

Biljezi	Tipični fenotip (80-90%)	Atipični fenotip (10-20%)					
		KLL	PLL	TL	SLVL	FL	LMS
CD19	++	++	+++	++	++	++	+++
CD20	slab	+++	+++	++	++	++	++
Sig	slab	+++	+++	++	++	++	++
CD5	++	-/+	-	-/+	-	++	++
CD 10	-	-/+	-	-/+	++	++	-
CD11c	-/+slab	-/+	++	+/-	-	-	-
CD22	-/+slab	++	+++	++	++	++	++
CD23	++	-/+	-	-/+	-	-	-
CD25	-/+	+/-	+++	+/-	-	-	-
CD38	-/+	+ / -	-/+	-/+	-/+	-/+	-
CD79b	-	++	++	++	++	++	++
CD 103	-	-	+++	+/-	-	-	-
Ciklin D1	-	-	-	-	-	-	+++

Valja podsjetiti da ovakva klasifikacija koja se temelji na imunološkom fenotipu ne koristi morfološke, ali ni citogenetske, molekularne niti ostale karakteristike bolesti koje su već danas pokazale izrazitu povezanost s prognozom bolesti. Zbog toga nije isključeno da će u bliskoj budućnosti doći do nove paradigmе u kojoj će se klasifikacija nozološkog entiteta temeljiti na novim karakteristikama (kao što je već danas slučaj u npr. akutnim leukemijama).

REGISTER

Registrar za kroničnu limfocitnu leukemiju bit će podregister u okviru općeg KROHEM-ovog registra, pri čemu će se u posebnom dijelu za ovu grupu bolesnika uklopliti osnovni parametri važni pri postavljanju dijagnoze i u osnovnom praćenju bolesnika. Registrar je zamišljen kao osnovna baza podataka koja bi omogućila identifikaciju pojedinog bolesnika kao i ustanova u kojima je bolesnik registriran u dijagnostičkom procesu (faza 1 oblikovanja registra).

Prema tome registrar nije zamišljen kao sveobuhvatna baza podataka iz koje bi se kasnije mogli izdvojiti potrebni podaci. Unošenje ostalih podataka bit će posljedica prihvaćenog (istraživačkog) protokola, u kojem će se precizno definirati ciljevi i mjere ishoda, a iz toga će slijediti posebni formulari u elektronskom obliku sa svim dogovorenim potrebnim parametrima i vremenskim točkama za pojedini istraživački protokol (faza 2). U tom dijelu registrar bi mogao poslužiti kao e-CRF.

PRIPREMA HRVATSKOG DIJAGNOSTIČKOG I TERAPIJSKOG KONSENZUSA ZA KLL

Cilj ovog zadatka je pripremiti i publicirati preporuke za dijagnostiku i preporuke za liječenje kronične limfocitne leukemije u našoj zemlji. Ovakve preporuke nisu nepromjenjive, potrebno ih je relativno često ponovno staviti na stol i dogovarati eventualne promjene koje su posljedica novih saznanja na tom

području. U svijetu postoje brojne preporuke (npr. IWCLL 2008, NCCN v.2.2009 i slično), koje mogu poslužiti kao odlična osnova, ali ih je potrebno prilagoditi.

Pri tome je za dijagnostiku potrebno uzeti u obzir razvijenost i dostupnost naših dijagnostičkih mogućnosti, dogovoriti minimalne kriterije i pretrage koje su potrebne da bi se postavila pouzdana dijagnoza. U slučaju da na lokalnoj razini nema takvih dijagnostičkih mogućnosti, potrebno je osmislitи načine suradnje koji će omogućiti da u čitavoj zemlji osnovna dijagnostika bude dostupna, a uz minimalnu osnovnu dijagnostiku valja sačinjiti popis poželjnih dopunskih i istraživačkih pretraga. Pri tome kod dijagnoze i posebno neposredno prije početka terapije dijagnostička obrada mora biti što potpunija, uključujući poželjno i zamrzavanje uzorka bolesnog tkiva. U praćenju tijeka bolesti valja odabrati jednostavne i pouzdane parametre, a posebno treba definirati točke u kojima je potrebna šira reevaluacija, te posebno dogovoriti obim takvih obrada.

Terapijske preporuke moraju uzeti u obzir niz čimbenika sa strane same bolesti, ali i dob bolesnika, prisutnost pridruženih bolesti i slično, na temelju čega je potrebno formulirati dohvatljive terapijske ciljeve, te temeljem medicine osnovane na dokazima i rezultatima kliničkih pokusa predložiti terapijsku strategiju.

Dijagnostičke i terapijske preporuke mogu kao stav struke poslužiti zahtjevima upućenim HZZO-u za odobravanje opsega potrebne dijagnostike te za odobravanje liječenja, uključujući i liječenje posebno skupim lijekovima.

U tekstu koji slijedi navedeni su elementi koje je potrebno uzeti u obzir pri definiciji nužno prisutnih kriterija za dijagnostiku KLL i varijanti na uzorku tumorskih stanica, zatim klinička i laboratorijska obrada s ciljem da se ustanovi proširenost bolesti, odrede klinički stadiji, prisutnost eventualnih pridruženih bolesti i procjeni funkcionalno stanje organskih sustava, te prisutnost kriterija za početak terapije.

DIJAGNOSTIKA

KARAKTERIZACIJA NEOPLASTIČKOG KLONA

OSNOVNA DIJAGNOSTIKA ZA ODREĐIVANJE TIPOA BOLESTI

- Uzorak periferne krvi: citološka verifikacija morfoloških karakteristika kompatibilnih s kroničnom limfocitnom leukemijom uz kvantifikaciju (apsolutni broj limfocita u perifernoj krvi) te određivanje fenotipa (u načelu protočnom citometrijom) uz uzorak koštane srži citološki (i histološki) za procjenu limfocitne infiltracije, dovoljni su (ukoliko su zadovoljeni kuantitativni kriteriji) za postavljanje dijagnoze tipične B-KLL i ostalih varijanti KLL.
- Biopsija limfnog čvora uz tipični fenotip, a bez kvantitativnih kriterija za B-KLL u perifernoj krvi dovoljna je za dijagnozu LML. Iako citološka punkcija kao jedina pretraga općenito nije prikladna za dijagnozu limfoma, u slučajevima kada biopsija limfnog čvora nije lako dostupna, kombinacija citološke punkcije s prikladnim pomoćnim metodama za diferencijalnu dijagnozu (imunocitokemija, protočna citometrija, PCR za IgH i TCR gensku preustrojbu te FISH za glavne translokacije) može biti dovoljna za dijagnozu.
- Prikladan fenotip za postavljanje dijagnoze B-KLL (tipični fenotip) je: restrikcija lakih lanaca uz izražaj slg slabog intenziteta, CD5+, CD10-, CD19+, CD20 slab, CD23+ i ciklin D1-.
- Analiza površinskih markera protočnom citometrijom: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10 ili
- Preporučeni panel imunohistokemije za parafinske blokove je: CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, CiklinD1
- Apsolutni broj B-limfocita: ukoliko je broj $> 5000/\text{mm}^3$ bolest se klasificira kao B-KLL (bez obzira na moguću infiltraciju organa). Ukoliko je $< 5000/\text{mm}^3$, a nema limfadenopatije ($< 1.5 \text{ cm}$), kao ni ostalih kliničkih znakova limfoproliferativne bolesti te bez trombocitopenije i anemije, bolest se klasificira kao monoklonalna B-limfocitoza (MBL), a ukoliko je broj $< 5000/\text{mm}^3$ uz prisutnu limfadenopatiju ($> 1.5 \text{ cm}$) tipičnog fenotipa, bolest se klasificira kao limfom malih limfocita (LML).
- Ukoliko nisu zadovoljeni kriteriji za tipični fenotip, dijagnostika se proširuje te se ovisno o nalazu bolest klasificira u jedan od entiteta izvan tipične KLL.

DODATNA DIJAGNOSTIKA NEOPLASTIČNOG KLONA KORISNA ZA ODREĐIVANJE PROGNOZE

- Citogenetika ili FISH za određivanje: t(11;14); del(11q); +12; del(13q); del(17p)

- Molekularne analize za otkrivanje statusa IgVH gena
- Određivanje izražaja CD38 ili Zap70 protočnom citometrijom ili imunohistokemijom

DIJAGNOSTIČKA OBRADA B-KLL/LML

OSNOVNA OBRADA

- Potpuna anamneza i fizikalni pregled s posebnom pažnjom za procjenu regija limfnih čvorova (uključujući i Waldeyerov prsten), jetre i slezene
- Procjena općeg stanja (performans status)
- B-simptomi
- KKS, leukogram
- Sveobuhvatne metaboličke i biokemijske pretrage
- Hepatitis B testiranje (ukoliko se razmatra rituksimab)
- MUGA/UZV srca
- Testovi na trudnoću u žene u generativnoj dobi (ukoliko se planira kemoterapija)
- ...

KORISNA OBRADA U ODREĐENIM OKOLNOSTIMA

- Kvantitativno imunoglobulini
- Broj retikulocita i direktni Coombsov test
- CT toraksa, abdomena i zdjelice treba učiniti prije početka terapije (osobito pri perifernoj limfadenopatiji i simptomima koji ukazuju na „bulky“ limfne čvorove)
- Beta-2-mikroglobulin
- Urična kiselina
- Unilateralna biopsija KS (\pm aspirat) na početku terapije
- Razmotriti fertilitet i pohranu sperme
- ...

KLINIČKI STADIJI, TIP RASPODJELE TUMORSKE MASE

Klinički stadiji predstavljaju jednostavno kliničko oruđe za procjenu proširenosti bolesti i predskazivanje bolesti, te ih je moguće koristiti za stratifikaciju u kliničkim pokusima. Na tablicama 2. i 3. prikazani su klinički stadiji prema Rai-i i Binet-u, koji procjenjuju veličinu tumora jednostavnim parametrima procjene veličine tumorske mase (bez preciznije kvantifikacije zahvaćenih odjeljaka), uz parametre za procjenu zatajivanja koštane srži.

Procjena veličine tumorske mase (TTM) razlikuje se po tome što kvantitativno procjenjuje tumorsku masu u pojedinom glavnom odjeljku, neovisno o zatajenju koštane srži (Tablica 4.). Kvintitativni karakter omogućuje nepristrano praćenje progresije bolesti i predstavlja vrlo prikladan alat za procjenu terapijskog učinka i određivanje stupnja odgovora na terapiju. Uz to, kod većine bolesnika u kojih su zahvaćeni i periferna krv i limfoidni organi usporedbom TM1 s TM2+TM3 moguće je odrediti tip raspodjele tumorske mase.

TABLICA 2. Klinički stadiji prema Rai-u (Rai KR et al. Blood. 1975;46(2):219-234.).

STADIJ	OPIS	RIZIK
0	Limfocitoza, limfociti u perifernoj krvi $> 15000/\text{mm}^3$ i $> 40\%$ limfocita u srži	Niski
I	Stadij 0 s povećanim limfnim čvorom (čvorovima)	Intermedijarni
II	Stadij 0-I sa splenomegalijom, hepatomegalijom ili oboje	Intermedijarni
III*	Stadij 0-II s hemoglobinom $< 100 \text{ g/L}$ ili hematokrit $< 33\%$	Visoki
IV*	Stadij 0-III s trombocitima $< 100000/\text{mm}^3$	visoki

*imunološki uvjetovane citopenije ne uklapaju se u ovo definiranje stadija

TABLICA 3. Klinički stadiji prema Binet-u (Binet JL et al. Cancer. 1981;48(1):198-206.).

STADIJ	OPIS	RIZIK
A	Hemoglobin $\geq 100 \text{ g/L}$ i trombociti $\geq 100000/\text{mm}^3$ i < 3 zahvaćene regije	Niski
B	Hemoglobin $\geq 100 \text{ g/L}$ i trombociti $\geq 100000/\text{mm}^3$ i ≥ 3 zahvaćene regije	Intermedijarni
C*	Hemoglobin $< 100 \text{ g/L}$ i ili trombociti $< 100000/\text{mm}^3$ i bilo koji broj zahvaćenih regija	Visoki

*imunološki uvjetovane citopenije ne uklapaju se u ovo definiranje stadija

TABLICA 4. Određivanje veličine tumorske mase: TTM-skor (Jakšić B, Vitale B, Br J Haematol. 1981;49(3):405-413.).

ODJELJAK	PREDSTAVNIK	VELIČINA
TM ₁ - koštana srž i periferna krv	broj limfocita (periferna krv)	$\sqrt{\text{Nly}/\text{nl}}$
TM ₂ - limfni čvorovi	promjer najvećega palpabilnoga čvora	cm
TM ₃ - slezena i jetra	palpabilna slezena od lijevog rebrenog luka	cm
TTM :		TM ₁ +TM ₂ +TM ₃

Legenda: Nly-apsolutan broj limfocita; nl - nanolitar; TTM - ukupna tumorska masa

INDIKACIJE ZA TERAPIJU

Dijagnoza B-KLL/LML ne znači automatski prisutnost indikacije za početak liječenja. Što više, agresivna terapija kod bolesti koja može biti vrlo dugo stabilna bez znakova progresivnosti može polučiti nepovoljan učinak. Zbog toga je od interesa već pri dijagnozi prepoznati one bolesnike koji imaju veliki rizik od progresije. Danas se smatra da je opravdano liječiti bolesnike ukoliko su prisutni:

- Značajni B-simptomi (jaki umor, profuzno znojenje, mršavljenje više od 10%/6 mjeseci, povišena temperatura $> 38^\circ\text{C}$)
- Prijetnja funkciji organa
- Velika tumorska masa /TTM više od 9/ „Bulky“ bolest (slezena $> 6 \text{ cm}$ pod LRL, limfonodi $> 10 \text{ cm}$)
- Vrijeme podvostručenja tumorske mase (TTM) $\leq 12 \text{ mjeseci}$ ili broja limfocita $\leq 6 \text{ mjeseci}$
- Zatajenje koštane srži: hemoglobin $< 100 \text{ g/L}$ (ili progresivna anemija) i ili broj trombocita $< 100000/\text{mm}^3$

Iako je identificiran niz parametara koji su povezani s lošom prognozom (na primjer mutacijski status, FISH del17p i del11q, CD38+, ZAP70+, Beta-2-mikroglobulin, TdT i slično), pa njihova prisutnost može

doprinjeti odluci kliničara ne samo za započinjenje terapije, nego i za formuliranje nesposrednih realnih ciljeva terapije, ipak se njihov status danas još u smislu indikacije za početak liječenja smatra istraživačkim, jer ne postoji dovoljno dokaza u prospektivnim kliničkim istraživanjima.

STRATIFIKACIJA PREMA CITOGENETICI I PREMA DOBI TE KOMORBIDITETU

Nasuprot tome, danas već postoje dokazi da pojedini podtipovi B-KLL različito reagiraju na pojedine vrste terapije pa je kod bolesnika koji imaju indikaciju za terapiju opravdano izvršiti stratifikaciju na temelju nalaza FISH del17p (a vjerojatno i del11q). To omogućuje biranje terapije tj. prepoznavanje onih bolesnika koji slabo reagiraju na pojedine vrste terapije. Fludarabin slabo djeluje kod bolesnika koji imaju mutaciju gena p53, pa prednost treba dati drugim terapijama i kombinacijama. Mutacija ATM gena pokazala je vrlo dobu reakciju na terapiju rituksimabom u randomiziranom pokusu usporedbe FC vs FCR.

- Stratifikacija prema FISH nalazu:
 - Bez del 17p
 - del 17p
- Obzirom na uznapredovalu prosječnu dob,

posebno je važna stratifikacija obzirom na dob i opće stanje organizma te pridružene bolesti. Ovo je potrebno jer danas postoje vrlo učinkovite antilimfocitne terapije, uključujući i transplantacijske metode, ali se radi o vrlo differentnom liječenju pa je potrebno brižljivo vagati odnos rizika i očekivane koristi. Pri tome su od koristi indeksi komorbiditeta.

- Stratifikacija prema dobi i komorbiditetu:
 - o (a) znatni komorbiditet (nemogućnost toleriranja purinskih analogova)
 - o (b) > 65 (ili 70) godina
 - o (c) mladi od gornje grupe (b) ili starji s dobrim indeksom komorbiditeta

TERAPIJA

Učinkovitost terapije sustavno se istražuje, pa se određivanje terapije temelji na provedenim randomiziranim kliničkim pokušima koji uspoređuju pojedine terapijske strategije. Na temelju dijagnostičkog postupka kojim se određuje tip i podtip bolesti, te nakon stratifikacije bolesnika prema dobi i prema komorbiditetu postavljaju se realni terapijski ciljevi. To se odnosi na činjenicu da danas još nema učinkovite, a prihvatljivo toksične terapije koja bi polučila eradicaciju bolesti i posljedično izlječenje. Štoviše forsiranje terapije za postizanje molekularne remisije može biti neprihvatljivo toksično. Zbog toga realni cilj može biti i manje od vrhunskog cilja (izlječenja), pa prihvaljivi cilj može biti postizanje kliničke remisije, suzbijanje simptoma uz redukciju tumora te održavanje dobre kvalitete života uz kontrolu progresije bolesti. Odabir vrste liječenja kao i strategije primjene terapije moraju biti sukladni realno postavljenim ciljevima, a posebno treba paziti na izbjegavanje forsiranja iste terapije ukoliko se ne postižu zacrtani rezultati. Iako je opravdano postaviti čim viši cilj (izlječenje, molekularna remisija; potpuna hematološka remisija; potpuna klinička remisija; parcijalna remisija; stabilna bolest) terapiju treba pažljivo pratiti obzirom na pojavu toksičnosti, pa po potrebi ciljeve modificirati i uskladiti s mogućnostima. Posebno valja voditi računa o imunosupresiji koja se javlja i kod neliječene bolesti, ali se može znatno produbiti forsiranjem jakih antilimfocitnih lijekova.

Ukoliko se terapijom postigne remisija duljeg trajanja (više od 3-5 godina) opravdano je u relapsu bolesti ponovno pokušati istom terapijom koja se pokazala učinkovita. Takvu je terapiju opravdano ponavljati dok se trajanje postignute remisije ne skrati na 1-2 godine, a u kojem slučaju je opravdano ići na drugu liniju terapije. Alogena transplantacija pokazala se kao mogućnost za dugotrajnu kontrolu bolesti, pa ju valja razmatrati i uklopiti kao mogući dio terapijske strategije (za sada se preporuča iza druge linije terapije, dok se istražuju i strategije s pomicanjem alotransplantacije u ranije faze liječenja). Ovo se posebno odnosi na mlade bolesnike i na bolesnike s mutacijom gena p53. Terapija održavanja mogla bi imati važnu ulogu, ali do danas nema uvjerljivih dokaza koji se temelje na randomiziranim kliničkim pokušima.

TERAPIJSKE OPCIJE

Postoje multiple terapijske opcije. Prikazani su primjeri terapijskih shema prema redoslijedu preferencija u osnovnim grupama terapijske stratifikacije:

Bolesnici bez del17p

- Veliki komorbiditet (ne mogu tolerirati purinske analoge)
 - o Klorambucil +/- prednizon
 - o Rituksimab (single)
 - o Pulsevi kortikosteroida
- Starji od 65 (70) godina
 - o Prva linija terapije
 - Klorambucil +/- prednizon
 - CVP (ciklofosfamid+vinkristin+prednizon)
 - Alemtuzumab
 - Bendamustin
 - Rituksimab
 - Fludarabin +/- rituksimab
 - o Druga linija terapije (ako je odgovor kraći od 1-2 godine)
 - Purinski analozi (fludarabin ili pentostatin)
 - FC (fludarabin+ciklofosfamid)
 - Kemoimunoterapija (reducirane doze PCR, FCR, FR)
 - Više doze rituksimaba
- Mladi od 65 (70) godina ili starji s dobrim indeksom komorbiditeta
 - o Prva linija terapije
 - Kemoimunoterapija
 - FCR (fludarabin+ciklofosfamid+rituksimab)
 - FR (fludarabin+rituksimab)
 - PCR (pentostatin+ciklofosfamid+rituksimab=
 - Purinski analozi
 - FC
 - Monoterapija
 - Klorambucil+/-prednizon
 - Fludarabin
 - Alemtuzumab
 - Bendamustin
 - o Druga linija terapije (ako je odgovor kraći od 1-2 godine)
 - Kemoimunoterapija
 - FCR
 - PCR
 - Fludarabin+alemtuzumab
 - CHOP+R
 - HyperCVAD+R
 - EPOCH+R (etopozid,prednizon,vinkristin,ciklofosfamid, doksorubicin+R)
 - OFAR (oksaliplatin+fludarabin+citarabin+rituksimab)
 - Alemtuzumab+rituksimab
 - HDMP+R (visoke doze metilprednizolona + R)

Bolesnici s del17p (u više od 20% stanica)

Kod ovih bolesnika se u svih primjenjuje prva linija terapije, a u slučaju potpune ili djelomične remisije ukoliko su kandidati za alogenu transplantaciju ona se primjenjuje u prvoj remisiji. U slučaju potpune ili djelomične remisije nakon transplantacije opservacija ili klinički pokus, a kod izostanka remisije primjenjuje se druga linija terapije.

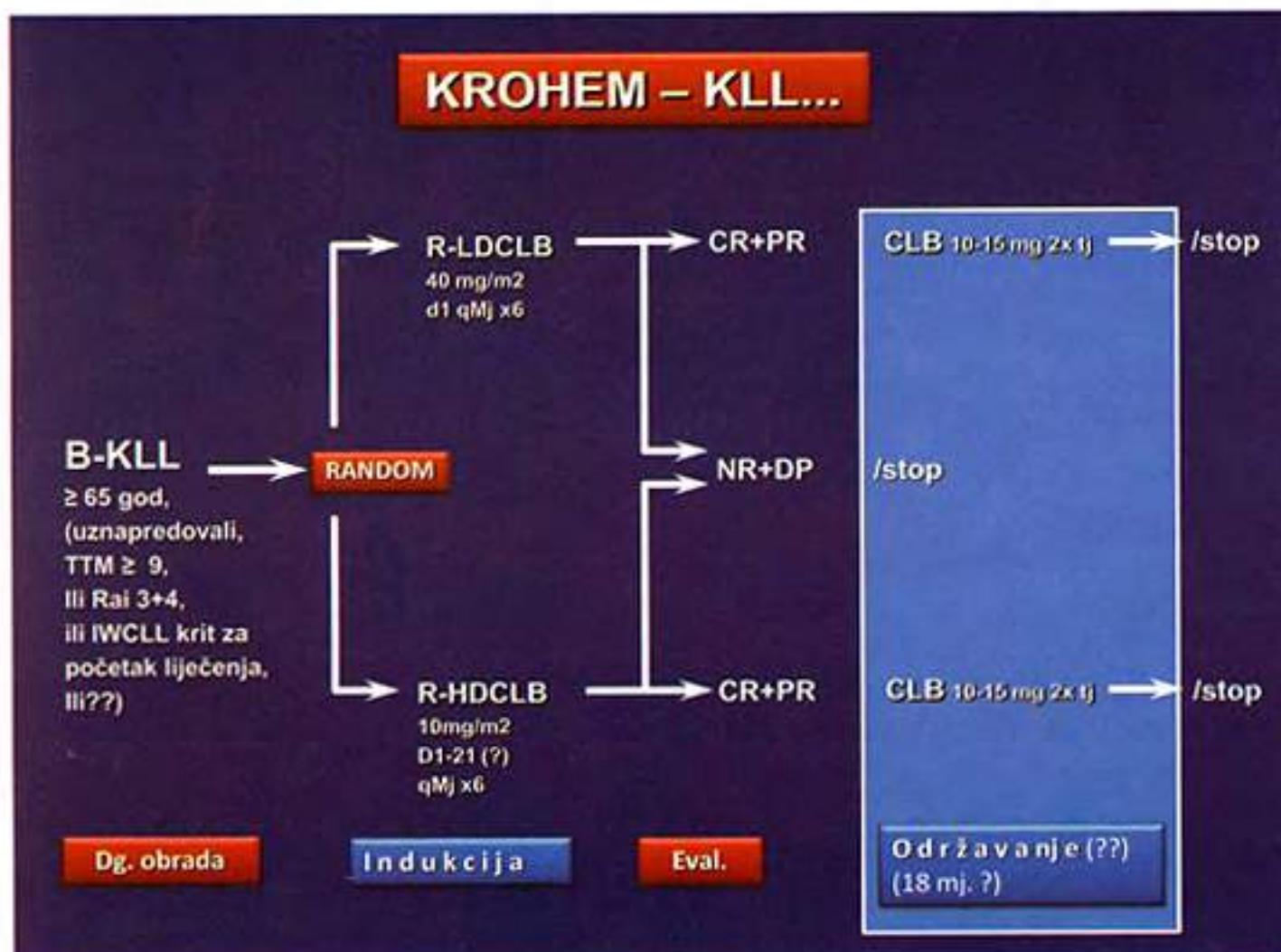
- Prva linija terapije
 - o FCR

- o FR
- o HDMP + R
- o CFAR (FCR + alemtuzumab)
- o Alemtuzumab
- Druga linija terapije
 - o CHOP + R
 - o CFAR
 - o HyperCVAD + R
 - o OFAR
 - o Alemtuzumab+rituksimab
 - o Visoke doze deksametazona

PRIJEDLOG ISTRAŽIVAČKOG TERAPIJSKOG MODELA

Prikazana je shema koja prikazuje prijedlog mogućeg istraživačkog modela. Potrebno je ocijeniti interes grupe za provođenje ispitivanja te dogovoriti detalje oko kriterija za uključivanje, oko terapija koje se usporeduju, doze i način primjene, trajanje terapijskog ciklusa i slično (Slika 1.).

Slika 1. Prikaz modela sheme mogućeg istraživanja terapije B-KLL.



Prikazan je kao model pokus koji kod bolesnika starijih od 65 (70) godina, koji imaju indikaciju za liječenje, usporeduje dvije razine doze i načina primjene klorambucila u kombinaciji s rituksimabom. U jednoj skupini klorambucil se primjenjuje u dozi od 40 mg/m² prvog dana terapije uz rituksimab u infuziji u standardnoj dozi (ili u dozi 500 mg/m², prema dogovoru). U drugoj skupini bolesnika klorambucil se primjenjuje u formi kontinuirane oralne terapije visokim dozama (10 mg/m²/dnevno) u trajanju od 21 dan (ili 10 ili 14 dana, ovisno o dogovoru) uz standardnu dozu rituksimaba primjenjenog u infuziji

na prvi dan ciklusa. Ciklusi se ponavljaju svaki mjesec (4 tjedna). Konačna reevaluacija predviđa se nakon provedenih 6 ciklusa terapije. Tada se procjenjuje stupanj postignute remisije te se pokus prekida za one koji nisu reagirali ili su postigli minimalni odgovor, dok valja razmotriti moguću terapiju održavanja niskim dozama klorambucila sljedećih 18 mjeseci ili za pitanje otvoriti novu randomizaciju.

Racional za ovaj pokus je kombinacija lijekova za koje je dokazana učinkovitost u starijih bolesnika kada su oba lijeka indicirana. Postavljeno je pitanje učinkovitosti ispitivane kombinacije u odnosu na toleranciju.

Prethodno je pokazano da su visoke doze klorambucila učinkovitije od standardnih doza, ali nije poznato je li moguća toksičnost predložene kombinacije u slučaju visokih doza klorambucila prevelika.

Istraživački protokol bi se u slučaju dogovora mogao brzo napraviti, jer su slični protokoli bili sastavljeni i provođeni u okviru međunarodnih kooperativnih studija IGCI-CLL 01 i IGCU CLL 02, te EORTC CLL-1 i EORTC CLL-3. Prema procjeni učestalosti ovaj bi pokus bilo moguće provesti u Hrvatskoj s uključivanjem kroz dvije godine.

POŽELJNI VREMENSKI OKVIR RADA PODODBORA

Članovi zainteresirani za rad u ovom pododboru bit će pozvani na pripremni sastanak prije redovite planirane sjednice plenuma KROHEM-a. Na tom sastanku bi se trebali razmotriti elementi za prihvatanje dijagnostičkog konsenzusa, te osnove za terapijski konsenzus. U slučaju postizanja dogovora unutar članova podobora, za sastanak KROHEM-a pripremit će se materijali za plenarni sastanak pa će se izložiti prijedlog dijagnostičkog i terapijskog konsenzusa u točkama u kojima su članovi na pripremnom sastanku postigli dogovor, a jednak tako na plenarnom sastanku će se prikazati otvorene

i eventualno prijeporne točke kako bi se na plenarnom sastanku moglo pospješiti donošenje odluka.

U razdoblju do sljedećeg plenarnog sastanka također će se pokušati realizirati faza 1 Registra za KLL, što uključuje prijedlog za osnovne podatke registracije bolesnika, dok će se faza 2 izrade registra za KLL sačiniti nakon prihvatanja istraživačkih projekata. Na sastanku u Đurdevcu prihvaćen je načrt prijedloga za istraživanje progresije/evolucije B-KLL-a KROHEM-KLL01, pa se od predлагаča očekuje razrada tog projekta, te prijedlog za e-CRF u okviru registra za KLL.

Prijedlog istraživanja progresije/evolucije B-KLL-a - KROHEM-KLL01

Doc. dr. sc. Ozren Jakšić, dr. med.
Odjel za hematologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica Dubrava
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
E-pošta: ojaksic@kbd.hr

Uvod

B-stanična kronična limfocitna leukemija (B-KLL) predstavlja najčešću leukemiju u zapadnom svijetu, pa tako i u Republici Hrvatskoj s godišnjom incidencijom od oko 225 novih slučajeva godišnje (Dominis, KROHEM 2009.). Tijekom godina razvijali su se i mijenjali dijagnostički kriteriji za B-KLL. Najnovije smjernice IWCLL/NCI (Hallek et al, Blood 2008.) zahtijevaju prisutnost više od 5000/ μ L B-limfocita s dokazom monoklonalnosti. B-KLL limfocite obilježava karakterističan imunofenotip – nizak izražaj Ig s ili κ ili λ lakićim lancima kao dokazom monoklonalnosti, uz izražaj B-biljega CD19, CD20, CD23, te suizražavanje CD5 biljega. Isti imunofenotip je značajka i limfoma malih limfocita (LML) koji je prema klasifikaciji SZO unutar istog nozološkog entiteta, ali različite raspodjele tumorske mase, odnosno bez leukemijske slike (<5000 B-limfocita/ μ L). Nedavno je prepoznata i tzv. monoklonalna B-limfocitoza (MBL) kod koje su također prisutni limfociti B-KLL fenotipa, ali bez limfadenopatije, organomegalije ili citopenija, no prisutna limfocitoza je ispod dijagnostičkog kriterija za B-KLL. MBL je relativno čest poremećaj (oko 3% opće populacije starije od 40 godina) s godišnjom stopom progresije u B-KLL od 1-2%.

B-KLL osim različite kliničke slike i raspodjele tumorske mase obilježava i različiti klinički tijek. Kod dijela bolesnika tijek bolesti je indolentan, asimptomatski te nikad ne zahtjeva liječenje i u kliničkom smislu se više ponaša kao MBL (neprogresivni oblik), dok kod dijela bolesnika bolest brzo napreduje, potrebno je liječenje te je većoj mjeri B-KLL i uzrok smrtnog ishoda (progresivni oblik). Tijekom godina spoznati su brojni klinički i laboratorijski prognostički parametri, koji olakšavaju kliničko istraživanje B-KLL-a. Osobito koristan za prognozu, tako i za pomoć pri donošenju terapijskih odluka i procjeni terapijskog odgovora je TTM zbroj (Jakšić et al, BJH 1981.) za procjenu ukupne tumorske mase.

Prijedlog istraživanja

Na sastanku KROHEMA u Đurđevcu izložen je prijedlog prospektivnog opservacijskog istraživanja, praćenja progresije/evolucije B-KLL-a. Obzirom na

veliki broj neodgovorenih pitanja vezanih uz učestalost (u RH) i tijek B-KLL-a ovim istraživanjem nastojalo bi se odgovoriti na sljedeća pitanja:

1. Koji su čimbenici povezani s progresijom B-KLL-a (napreduje li bolest ili ne)?
2. Koji su čimbenici povezani s brzinom progresije (vremenom do početka liječenja)?

U slučaju sveobuhvatnosti odnosno uključivanja (gotovo) svih bolesnika omogućilo bi se i određivanje stvarne incidencije, prevalencije (uz liječene) – te bi poslužilo i kao osnova za KROHEM KLL registar.

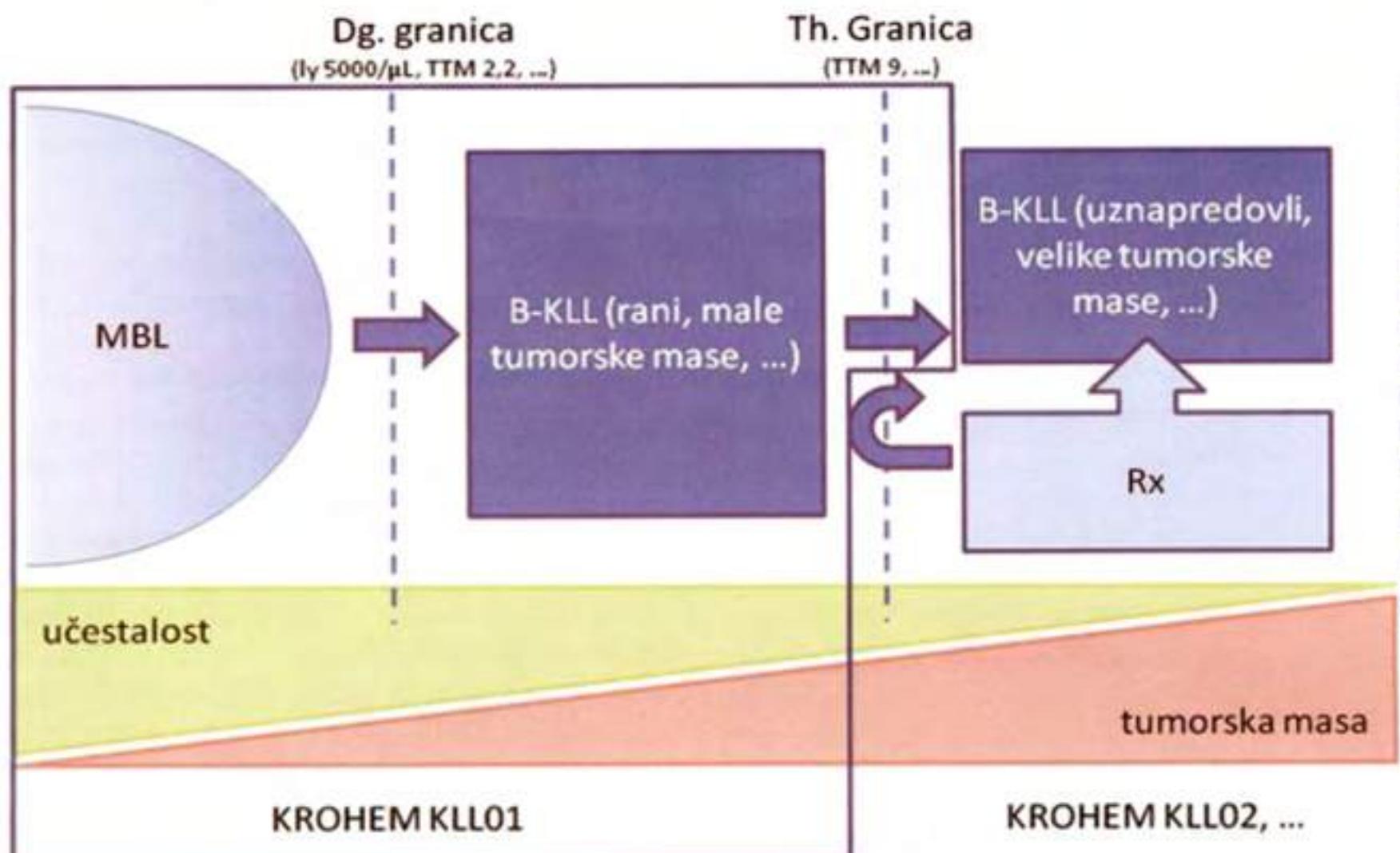
Bolesnici i metode

U istraživanje bili bi uključivani svi neliječeni bolesnici s B-KLL te bolesnici s MBL (Slika 1.). Za ulazak u istraživanje pojedinog bolesnika potrebna bi bila registracija koja bi uključivala kliničke i demografske podatke kao i definiranu dijagnostičku obradu (uključujući imunofenotip, FISH, histologija, ostalo, ... eventualno pohrana uzorka). Bolesnici bi bili praćeni prema uobičajenom vremenskom razmaku i tijekom kontrolnih posjeta bili bi prikupljeni uobičajeni osnovni klinički i laboratorijski parametri – TTM, eventualno radiološki parametri (Slika 2.). Ishod koji bi se pratio jest dosezanje kriterija za liječenje (KROHEM konsenzus) odnosno „time to therapy“ TTT, dosezanje pojedinih razina tumorske mase definirane TTM-om, a pratilo bi se i preživljenje (neovisno o eventualnom započinjanju liječenja i uključivanju u druge projekte). Detalji o predloženom istraživanju bit će dostupni na <http://www.b-cll.org/krohem/krohem01.html>.

Zaključci

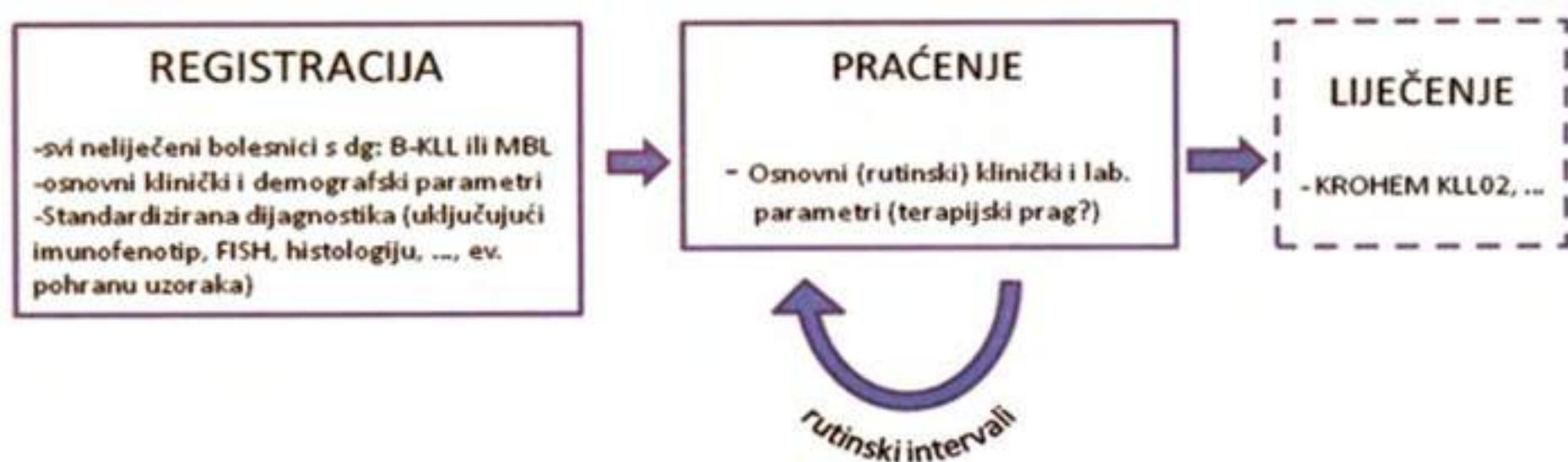
Predloženo istraživanje obuhvatilo bi sve neliječene bolesnike definirajući kohortu bolesnika sa standardiziranom dijagnostičkom obradom prije ulaska u terapijska KROHEM istraživanja čime bi bilo olakšano njihovo planiranje i provedba, a ne isključuje mogućnost uključivanja bolesnika u druga akademска ili sponzorirana istraživanja. Navedenim istraživanjem ustavovili bi se parametri povezani s progresijom B-KLL-a (odnosno s porastom tumorske mase) te bi se omogućilo istraživanje stvarne granice između MBL-a/neprogresivnog B-KLL-a i progresivnog B-KLL-a, kao i istraživanje pojedenih kriterija za početak liječenja. U slučaju sveobuhvatnosti istraživanja odnosno uključivanja gotovo svih neliječenih bolesnika u RH navedeno istraživanje omogućilo bi i određivanje stvarne incidencije i prevalencije B-KLL-a u RH (obzirom da je za dijagnozu B-KLL dovoljna ambulantna obrada i nije potreban histološki nalaz – nisu obuhvaćeni histološkim registrima, odnosno registrom HZJZ), a također bi poslužilo i kao osnova za KROHEM KLL registar.

Slika 1. Tijek B-KLL.



Slika 2. Shema KROHEM KLL01 istraživanja.

KROHEM KLL 01



Koliko je prisutna dijagnostika mutacije gena JAK2 u obradi kroničnih mijeloproliferativnih neoplazmi?

Argument za pokretanje hrvatskog registra kroničnih Ph-negativnih mijeloproliferativnih neoplazmi

Prof. dr. sc. Rajko Kušec, dr. med.

Odjel hematologije

Klinika za unutarnje bolesti

Klinička bolnica Dubrava

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

E-pošta: rkusec@mef.hr

U ordinacijama hrvatskih hematologa upit izrade molekularnog, genskog testa za mutaciju gena za Janus-tirozin-kinazu 2 (JAK2) postao je dio postupnika za diferencijalnu dijagnostiku poliglobulija-eritrocitoza, trombocitoza te leukocitoza. Iako nije čest slučaj u medicinskoj praksi da neki genski test bude u prvom setu laboratorijsko-dijagnostičkih parametara koji će pridruženi ostalim dijagnostikama dovesti do preciznije radne ili konačne dijagnoze, to što je upravo upit za JAK2 V617F mutaciju jedan od tih rijetkih primjera, nije odviše neobično. Toj je činjenici svakako najviše doprinijelo saznanje da je upravo ta mutacija prisutna u velikoj proporciji primarnih kroničnih mijeloproliferacija koje danas označavamo kao kronične mijeloproliferativne neoplazme, opširnije u: Kušec R. O novoj klasifikaciji kroničnih mijeloproliferativnih neoplazmi. *Bilten Krohema* 2009;1:(1):10-12.

Molekularna, PCR detekcija zamjene G u T koja mijenja fenilalanin u valin u kodonu 617, JH2 (Jak homology) negativno-regulatorne domene JAK2 gena, od 2006. godine postala je rutinski dijagnostički test u našim molekularnim dijagnostičkim laboratorijima. Ovu smo činjenicu pokušali iskoristiti za stjecanje uvida u moguću epidemiološku sliku o učestalosti odnosno udjelu Ph-negativnih kroničnih mijeloproliferativnih neoplazmi u našoj hematološkoj kazuistici. Potpuno je jasno da ovakvim pregledom možemo samo okvirno steći dojam o epidemiologiji ovih bolesti, no vjerujemo da i ovakav podatak pruža realnu osnovu za razgovor o raširenosti ove patologije te nas usmjeruje na druge aktivnosti u ovom području kao što je na primjer razgovor o pokretanju registra Ph- MPN, osobito radi neposredne skore dostupnosti jedne potpuno nove grupe tzv. "ciljanih", specifično-usmjerenih i djelujućih lijekova, selektivnih inhibitora tirozin kinaza.

U tom smislu analizirali smo podatke u učestalosti traženja molekularnog testa za mutaciju gena JAK2, što nam može donijeti nekoliko novih informacija. Jedna je kojim uputnim dijagnozama označavamo patologije

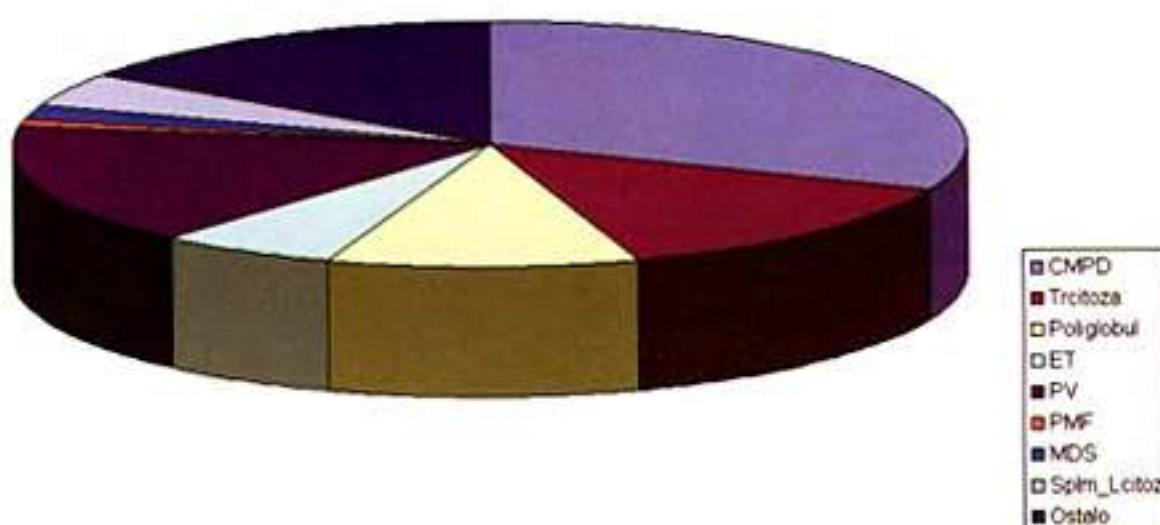
"-citoza" u kojima nas zanima rezultat ovog testa, a drugi je udio pozitivnih nalaza koji nas objektivno informira o broju primarnih mijeloproliferacija, uz extrapolaciju da je u oko 50% negativnih slučajeva također moguć MPN.

Naime upravo je oko 50% svih primarnih, esencijalnih trombocitemija i primarnih mijelofibroza obilježeno mutacijom V617F gena JAK2.

U Odjelu molekularne dijagnostike Kliničke bolnice Dubrava od 2006. do kraja 2008. godine (3 godine) učinjeno je 790 testova mutacije JAK2, a od toga 705 po indikaciji hematologa KB Dubrava.

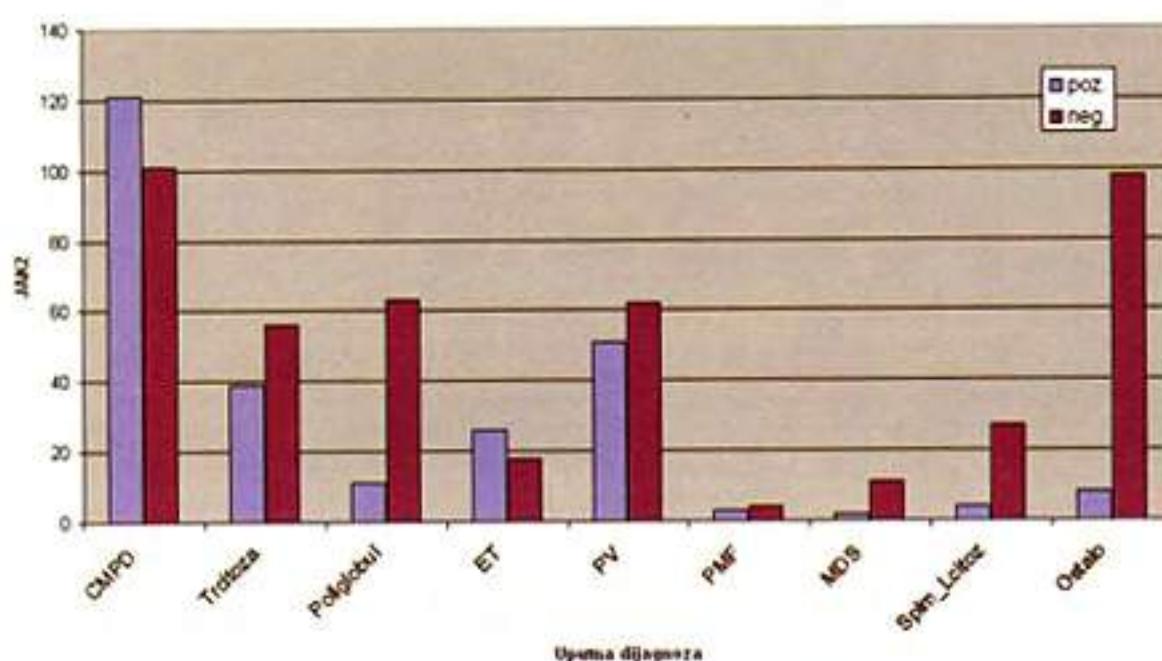
Vrste uputnih dijagnoza te rezultati testiranja za mutaciju V617F JAK2 prikazani su u slikama 1. i 2., te Tablici 1. Ako pogledamo tipove uputnih dijagnoza vidjet ćemo da u radnoj obradi hematolozi heterogeno označavaju stanja u kojima traže dijagnostiku JAK2 mutacije. Najčeće uputne dijagnoze su CMPD te stanje "citoza" označena kao "ostalo". Sigurno je da kategorije uputnih dijagnoza ne označavaju konačne hematološke dijagnoze, što je npr. vidljivo u korištenju termina "policitemija vera" koji bi trebao označavati konačnu dijagnozu, s praktički 100%-trom pozitivnošću na mutaciju JAK2, a što je u našem primjeru slučaj u samo 45% testiranih bolesnika. Očito je u da se u ostalom dijelu radi o sekundarnim poliglobulijama. Ipak, u ispitivanom kolektivu pacijenata njih 265 (37,5%) nosio je V617F JAK2 mutaciju te po tom specifičnom genskom bilježu bilo primarni MPN. Za pretpostaviti je da su od JAK2-mutacija-negativnih bolesnika možda 40-50% također primarni MPN, ali mutacija-negativni. Iz toga možemo zaključiti da je riječ o značajnoj prisutnosti ove patologije u našoj hematološkoj populaciji, većoj od grupe Ph+ kronične mijeloične leukemije. Temeljem ove procjene učestalosti MPN kazuistike vjerujemo da imamo realnih osnova za opravdnost razgovora o osnivanju nacionalnog registra (i) za kronične Philadelphia-negativne mijeloproliferacije.

*Ovaj stručni prilog ostvaren je u suradnji s kolegama hematološke grupe KB Dubrava: Prof. dr. sc. Vlatko Pejša, Dr. Radmila Ajduković, Dr. Višnja Hariš, Doc. dr. sc. Ozren Jakšić, Dr. Marko Martinović, Dr. Mario Piršić te Dr. Tajana Štoos Veić i Dr. Čedna Tomasović.



Slika 1. Raspodjela uputnih dijagnoza za analizu mutacije JAK2 (V617F)

■■■■ KBD 06-08



Slika 2. Raspodjela JAK2-mutacija-pozitivnih i JAK2-mutacija-negativnih pacijenata prema uputnim dijagnozama

■■■■ KBD 2006-2008

Tablica 1. Uputne dijagnoze i rezultati testiranja za JAK2 V617F

Uputna dg	Ukupno	JAK2 poz (%)	JAK2 neg
CMPD	222	121(54)	101
Trombocitoza	95	39(9,5)	56
Poliglobulija	74	11(14,8)	63
ET	44	26(50,1)	18
PV	113	51(45)	62
PMF	7	3(43)	4
MDS	13	2(15,4)	11
Splenomeg/Lkcitoz	31	4(13,0)	27
Ostalo	106	8(7,5)	98
Σ=	705	265(37,6%)	440

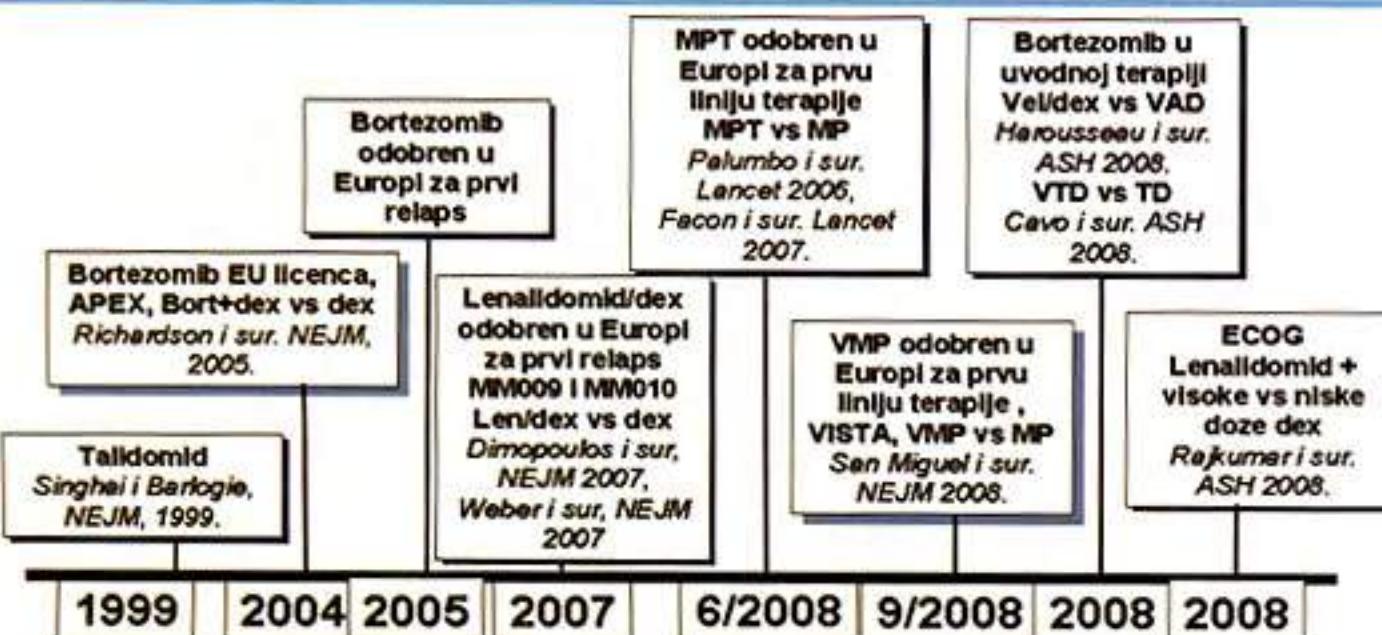
■■■■ KBD 06-08

Liječenje multiplog mijeloma: suvremene mogućnosti i preporuke

Prof. dr. sc. Damir Nemet, dr. med.
Zavod za hematologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
E-pošta: dnemet@mef.hr

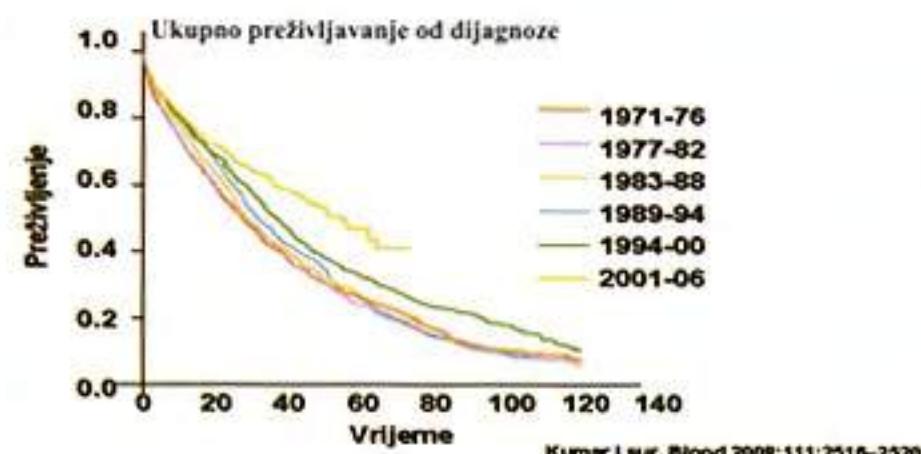
Terapija multiplog mijeloma (MM) značajno je napredovala primjenom transplantacije autolognih matičnih stanica početkom devedesetih godina prošlog stoljeća, a zatim zadnjih deset godina dobila novi impuls primjenom novih lijekova, prvenstveno talidomida, bortezomiba i lenalidomida. Ovi lijekovi su, više ili manje, u rutinskoj primjeni u većini europskih zemalja, sami ili u kombinaciji s drugim lijekovima.

Napredak u liječenju multiplog mijeloma



Učinak liječenja očituje se u značajnom produženju života bolesnika s MM, a spekulira se i s mogućnošću izlječenja ove bolesti u skoroj budućnosti.

Utjecaj novih lijekova na ishod kod novodijagnosticirane bolesti



Za razliku od rezultata prijašnje terapije gdje je postizanje kompletne remisije bio relativno rijedak rezultat, primjenom nove strategije liječenja MM kompletan remisija postiže se u velikog broja bolesnika. Postizanje kompletne remisije (CR) ili vrlo dobre parcialne remisije (VGPR) cilj je liječenja transplantacijom u kombinaciji s novim lijekovima jer je krajnji ishod liječenja bolesnika koji postignu CR ili VGPR znatno bolji.

Unatoč napretku brojna pitanja još čekaju odgovor:

► Koja je optimalna uvodna terapija

– kombinacija aktivnih agensa: jednog, dva, tri ili četiri (ili više, zajedno ili sekvencialno)?

– kako najbolje iskoristiti djelotvornost novih lijekova samih ili u kombinaciji s drugim novim ili starim lijekovima: bortezomib, deksametazon, pegilirani liposomalni doksorubicin, talidomid, lenalidomid, MP, ciklosfosfamid, kombinirana kemoterapija?

► Kako najbolje liječiti

bolest koja je refraktorna ili u progresiji/relapsu: kombinacije različitih aktivnih lijekova?

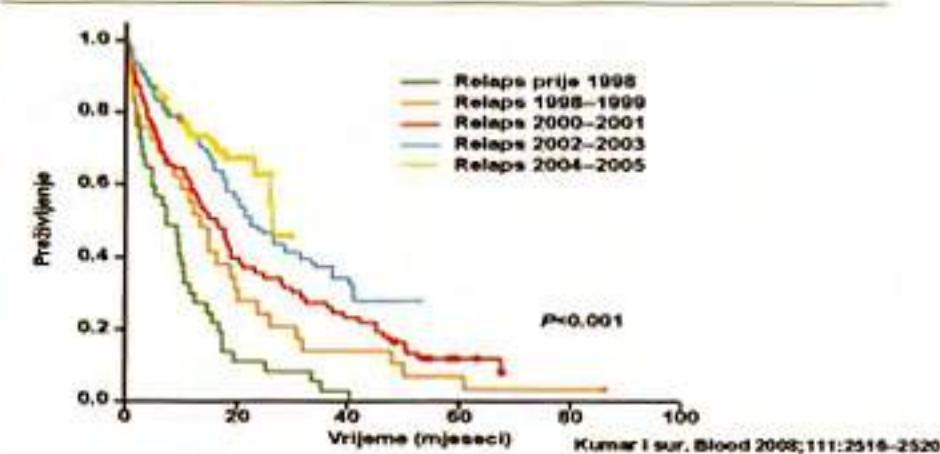
► Koja je važnost konsolidacijske terapije novim lijekovima nakon transplantacije i je li potrebna terapija održavanja i kome?

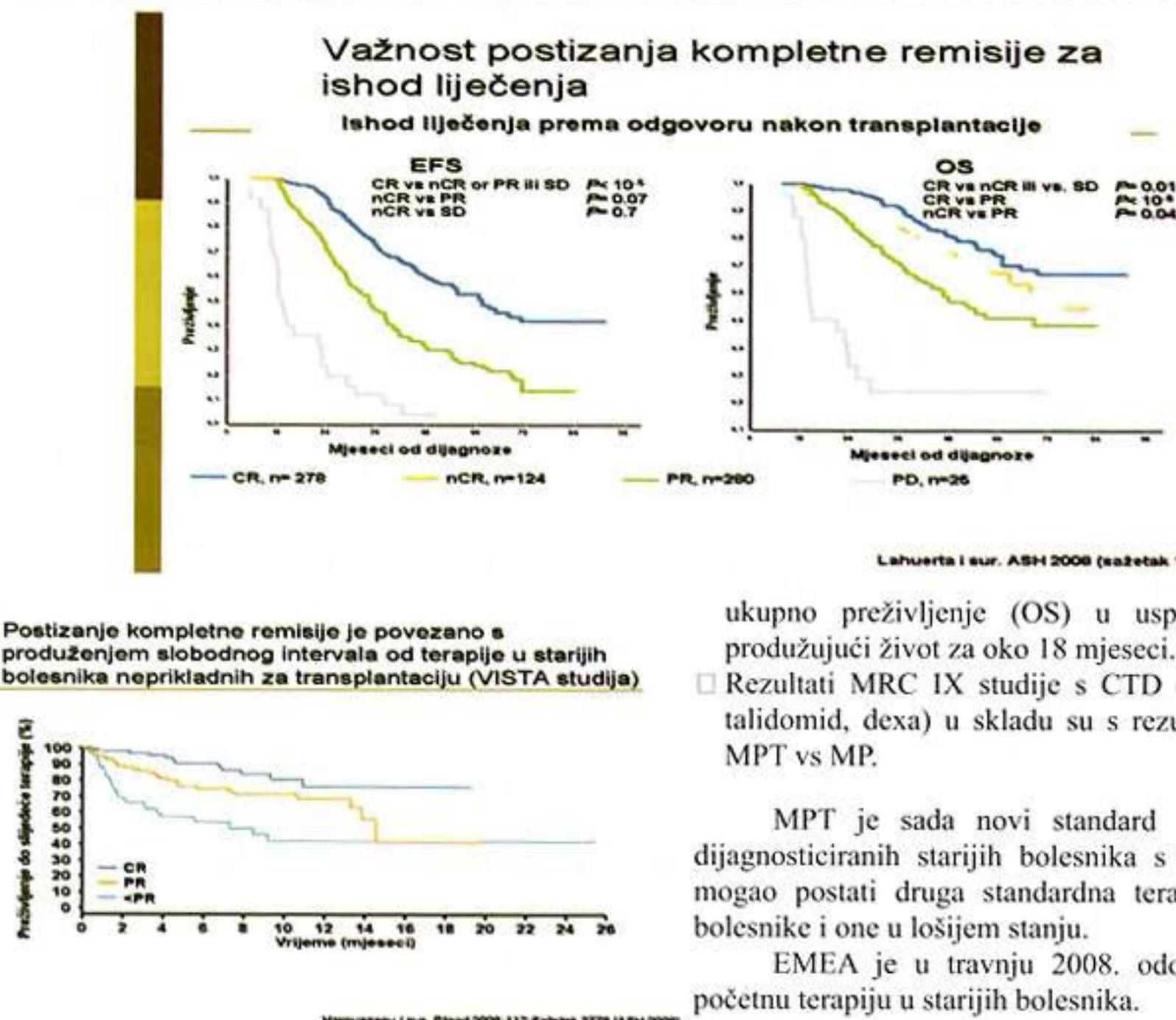
► Kako liječiti komplikacije same bolesti i nuspojave terapije: renalna insuficijencija, tromboembolijske komplikacije, neuropatija?

► Koji su najvažniji činitelji za procjenu prognoze, značenje citogenetskih (gen-skih) abnormalnosti te, najvaž-

nije, prilagođavanje terapije svojstvima bolesnika i svojstvima njegove bolesti?

Utjecaj novih lijekova na ishod kod relapsa ili refraktorne bolesti





Lahuerta I sur. ASH 2008 (sažetak 161)

ukupno preživljenje (OS) u usporedbi s MP, produžujući život za oko 18 mjeseci.

- Rezultati MRC IX studije s CTD (ciklofosfamid, talidomid, dextroksitosamid) u skladu su s rezultatima studije MPT vs MP.

MPT je sada novi standard liječenja novo dijagnosticiranih starijih bolesnika s MM. CTD bi mogao postati druga standardna terapija za starije bolesnike i one u lošijem stanju.

EMEA je u travnju 2008. odobrila MPT za početnu terapiju u starijih bolesnika.

Primjena bortezomiba i u bolesnika koji se ne liječe transplantacijom značajno je poboljšala rezultate. VISTA studija (VMP vs MP) je pokazala superioran rezultat u odnosu na standardnu terapiju.

- VMP signifikantno produžava preživljenje u usporedbi s MP:
 - Producira TTP, TTNT i TFI u svih bolesnika.
 - Brz i trajan učinak, stopa CR 30%.
 - Konzistentan učinak u starijih bolesnika i bolesnika s renalnom insuficijencijom (Anderson et al. Leukemia 2008;22:231-9.).
- Rezultati VISTA istraživanja - VMP novi standard terapije za bolesnike koji nisu kandidati za liječenje transplantacijom.

Na temelju rezultata VISTA ispitivanja, bortezomib je odobren u SAD za liječenje bolesnika s MM, te u EU i Kanadi za liječenje prethodno neliječenih bolesnika s MM u kombinaciji s MP (VMP).

U zaključku:

- MPT i MPV su trenutno terapija izbora za najveći dio starijih bolesnika s MM i koji nisu kandidati za ASCT.
- CTD, MPR i Rd su također obećavajuće terapijske opcije.
- MP ostaje prikladna terapija za manjinu bolesnika s niskim performance statusom i/ili signifikantnim komorbiditetom.

UVODNA TERAPIJA MULTIPLOG MIJELOMA

Sažetak: Bolesnici s MM prikladni za liječenje transplantacijom (ASH 2008)

- Uvodnom terapijom koja sadrži bortezomib i/ili talidomid postiže se visoka stopa CR/nCR koja se još više povećava nakon transplantacije.
- IFM2005/01 studija - bortezomib/dex - veća stopa odgovora nego s VAD unutar svih prognostičkih grupa, prije i nakon transplantacije.
- GIMEMA studija - značajno više odgovora i veće PFS nakon VTD u usporedbi s TD.
- PETHEMA/GEM studija - VTD i VBMCP/VBAD + bortezomib - veća stopa CR nego s TD prije i nakon transplantacije.
- HOVON studija - PAD - značajno više odgovora nego s VAD, a stopa odgovora raste s terapijom održavanja bortezomibom.

Sažetak: Bolesnici s MM koji se ne liječe transplantacijom autolognih matičnih stanica

- Pet studija (GIMEMA, IFM 99-06, IFM 01-01, NMSG, HOVON) pokazale su da talidomid + MP (MPT) poboljšava stopu odgovora te TTP i/ili PFS u usporedbi s MP.
- Dvije IFM studije pokazale su da MPT poboljšava

LIJEČENJE REFRAKTORNOG MIJELOMA ILI U RELAPSU

Nove terapijske mogućnosti promijenile su odnos prema liječenju MM u relapsu odnosno progresiji. Za sada je relaps bolesti još uvijek nezaobilazan događaj.

- Preživljavanje bolesnika nakon prvog relapsa je zadnju deceniju dramatično poboljšano.
- Preživljavanje nakon relapsa sada je značajan dio ukupnog preživljavanja bolesnika s MM
 - u mlađih bolesnika: 2/3 ukupnog preživljavanja!
 - u starijih bolesnika: 1/2 ukupnog preživljavanja!

Liječenje relapsa ne treba više smatrati palijativnim pristupom nego značajnim dijelom globalne strategije liječenja!

TRENUTNA I BUDUĆA PRAKSA LIJEČENJA MULTIPLOG MIJELOMA U EUROPI

(MM Treatment Algorithm Meeting 17-18. ožujak 2008.)

Ključni europski eksperti u liječenju multiplog mijeloma sastali su se u ožujku 2008. s jednim osnovnim ciljem:

Raspraviti trenutnu praksu liječenja MM u Europi:

- raspraviti argumente za donošenje odluke o liječenju bolesnika
- identificirati probleme i detalje gdje je nužna daljnja rasprava ili novi podaci.

Sljedeće slike ilustriraju osnovne preporuke za liječenje MM nakon postavljanja dijagnoze i daljnju terapiju nakon relapsa, odnosno progresije bolesti. Transplantacija autolognih matičnih stanica temeljni je dio liječenja. Uvodna i daljnja terapija ovisi o tome omogućava li dob i stanje bolesnika liječenje transplantacijom.

Terapija nakon transplantacije ovisi o rezultatu liječenja transplantacijom, tj. je li transplantacijom postignuta kompletna remisija ili vrlo dobra parcijalna remisija (VGPR) ili je rezultat slabiji te zahtjeva dodatno liječenje nakon transplantacije.

U velikog dijela bolesnika s MM zbog dobi ili komorbiditeta nije moguće primjeniti visokodoznu terapiju i transplantaciju autolognih matičnih stanica. I u ovih bolesnika, zahvaljujući novim lijekovima može se očekivati dobar terapijski učinak. Izbor terapije u ovih bolesnika ovisi o kliničkom stanju bolesnika i očekivanoj dužini života te prisutnim komplikacijama ili prisutnosti povećanog rizika za razvoj određenih komplikacija.

Novodijagnosticirani mijelom



Mogućnosti terapije za bolesnike koji su prikladni za transplantaciju



Mogućnosti terapije za bolesnike koji nisu prikladni za transplantaciju



Izbor terapije ovisi o kliničkim okolnostima i prisutnim komplikacijama sukladno svojstvima pojedinih lijekova. Preporuke se sažeto mogu prikazati na sljedeći način (San Miguel i sur. JCO 2008;26:2761-6.):

Poželjno brzo djelovanje	VMP
Bubrežno oštećenje	VMP
Anamneza ili visok rizik tromboembolije (TE)	VMP
Citogenetika s lošom prognozom	VMP
Anamneza polineuropatije	Lenalidomid +/- drugo
Vrlo stari	VMP, MPT
Loše opće stanje	Dex, MP, Cyc/Pred
Udaljenost od bolnice	MPT, Len +/- drugo
Loša suradljivost bolesnika	VMP

Liječenjem MM u relapsu/progresiji može se u većine bolesnika postići značajan terapijski rezultat te je liječenje u ovim fazama dio opće strategije liječenja s ciljem održanja dužine i kvalitete života kao kod nemalignih kroničnih bolesti. Izbor terapije prvenstveno ovisi o terapiji koja je primijenjena u prethodnom ciklusu liječenja.

primjene. U primjeni talidomida i kombinacija postoji već veliko iskustvo obzirom da se primjenjuje deset godina. Lenalidomid sam ili u kombinaciji je terapija s kojom ima najmanje iskustva i njegova šira primjena se tek očekuje. U bolesnika s velikom tumorskom masom prikladna je terapija bortezomibom zbog brzog i sigurnog terapijskog učinka. U starijih bolesnika bortezomib je djelotvoran i dobro se podnosi. U bolesnika lošijeg općeg stanja preporuča se poštrena terapija manjim dozama (MP ili novi lijekovi u nižim dozama). U bolesnika s novodijagnosticiranim mijelomom i renalnom insuficijencijom bortezomib je najbolji izbor zbog brzog učinka (moguć oporavak bubrežne funkcije) i nepostojanja nefrotoksičnosti. Također je bortezomib najbolji izbor kod bolesnika s prethodnim tromboembolijskim incidentima ili postojećim rizikom nastanka ove komplikacije. Kod bolesnika s citogenetskim abnormalnostima koje ukazuju na lošu prognozu bortezomib je također lijek izbora obzirom da dosadašnje studije (npr. MPV protokol) pokazuju da svojim djelovanjem uklanja loše prognostičko značenje citogenetskih abnormalnosti. U bolesnika s jako razvijenom koštanom bolesti

Algoritam liječenja bolesnika u relapsu



U sažetku, u liječenju bolesnika koji nisu kandidati za liječenje transplantacijom dominira primjena bortezomiba i talidomida. Bortezomib je vrlo djelotvoran, VMP protokolom postiže se relativno visok postotak kompletnih remisija. Bortezomibom se postiže učinak brže nego talidomidom. Talidomid sam ili u kombinaciji s drugim agensima, kao što je u MPT protokolu, je praktična terapija zbog peroralne

bortezomib bi također mogao biti terapija izbora, postoje biokemijski pokazatelji njegovog povoljnog djelovanja, no za to još nema kliničkih dokaza. Zbog neurotoksičnosti talidomida i bortezomiba u bolesnika s polineuropatijom ili anamnezom polineuropatije najbolje bi bilo primijeniti lenalidomid. Obzirom da lenalidomid nije općenito dostupan, preporuča se reducirana doza bortezomiba ili druga terapija.

PRIJEDLOG AKTIVNOSTI KROHEM-A

- Talidomid
- Zatražiti odobrenje za liječenje talidomidom prije registracije – definirati indikacije (uvodna th-MPT, relaps/refraktorni-Thal-Dex....)
- Odobrenje liječenja za pojedinačne bolesnike preko bolničkih povjerenstava i povjerenstva HZZO-a, na teret HZZO-a (bolnice)
- Bortezomib
- Zatražiti terapiju bortezomibom u drugoj liniji terapije (relaps/refraktorni) - HZZO
- Zatražiti terapiju bortezomibom u prvoj liniji terapije – definirati indikacije: MPV..., renalna insuficijencija, nepovoljna citogenetika....
- Lenalidomid
- Zatražiti odobrenje za liječenje lenalidomidom prije registracije za izabrane slučajeve
- Realizacija
- Uža radna skupina Hrvatske skupine za mijelom...
- Izraditi i primjenjivati novi terapijski algoritam za liječenje MM: prikladni za transplantaciju, neprikladni i stariji bolesnici
- Uključiti bolesničke udruge

KRATICE: M=melfalan, C=ciklofosfamid, T=talidomid, V=Velcade, bortezomib, P=bortezomib, PS-341, V (u VAD)=vinkristin, R=Revlimid, Rd=Revlimid, niske doze dextroksimetomid, P=prednizon, D=deksametazon, A=adriamicin, PN=polineuropatija, CR=complete remission, nCR=near complete remission, VGPR=very good partial remission, PR=partial remission, PD=progressive disease, EFS=event free survival, OS=overall survival, TTP=time to progression, TTNT=time to next therapy, TFI=treatment free interval

LITERATURA:

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008;111:2962-72.
2. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A i sur. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 2008;111:2516-20.
3. Blade J, Rosinol L. Advances in therapy of multiple myeloma, *Curr Opin Oncol* 2008;20:697-704.
4. Harousseau JL, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 2):ii55-7.
5. Lonial S. Practical considerations for multiple myeloma: an overview of recent data and current options. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8(Suppl 4):S126-7.
6. Palumbo A, Rajkumar SV. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:449-56.
7. Harousseau JL, Moreau P. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2009;360:2645:54.
8. Mehta J, Singhal S. Current status of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(Suppl 1):S28-S34.
9. Kastritis E, Palumbo A, Dimopoulos MA. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Semin Hematol* 2009;46:143-57.
10. San-Miguel J, Harousseau JL, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol* 2008;26:2761-6.
11. Jagannath S. Treatment of patients with myeloma with comorbid conditions: Considerations for the clinician. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8 (Suppl 4):S149-56.
12. Gertz MA. Current therapy of myeloma induced renal failure. *Leuk Lymphoma* 2008;49:833-4.

Retrospektivno istraživanje uzroka smrti bolesnika s hemofilijom i drugim nasljednim koagulopatijama u Republici Hrvatskoj

Ana Boban, dr. med.

Dr. sc. Dražen Pulanić, dr. med.

Prof. dr. sc. Silva Zupančić Šalek, dr. med.

Zavod za hematologiju

Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Zagreb

E-pošta: ana.boban@mef.hr, dpulanic@yahoo.com,
silva.zupancic-salek@zg.t-com.hr

Uvod

Na ranijim sastancima KROHEM-a već je bio izložen prijedlog da se u Hrvatskoj provede retrospektivno istraživanje kojim bi se utvrdili uzroci smrti bolesnika s nasljednim koagulopatijama. Istraživanje je potaknuto rezultatima svjetskih registara koji pokazuju da je razvoj ciljanog liječenja hemofilija i ostalih nasljednih koagulopatija promijenio najčešće uzroke smrti u tih bolesnika. Tako su u 21. stoljeću najčešći uzroci smrti osoba s hemofilijom bolesti jetre i ostale internističke bolesti, dok su krvarenja uzrok smrti u samo 17% slučajeva.

Ciljevi

Ciljevi istraživanja ostaju kako su ranije dogovoren:

1. utvrditi uzroke smrti bolesnika s hemofilijom A i B, te von Willebrandovom bolesti

2. utvrditi distribuciju uzroka smrti prema dijagnozi, težini bolesti i dobi
3. usporediti rezultate s rezultatima svjetskih centara.

Metode

Prema podacima Centra za hemofiliju Republike Hrvatske bit će napravljen popis svih preminulih bolesnika s hemofilijom i drugim nasljednim koagulopatijama. Za sve bolesnike će biti prikupljeni podaci prema priloženom upitniku (Tablica 1.). Za bolesnike čiji podaci ne postoje u registru kontaktirat će se liječnike iz pripadajućih hematoloških centara prema mjestu stanovanja. Podaci će biti prezentirani na jednom od sljedećih sastanaka KROHEM-a, te publicirani u relevantnom časopisu.

U Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb također je u tijeku provođenje i nekoliko internacionalnih studija. Studija „Magellan“ uspoređuje učinkovitost i sigurnost rivaroxabana, peroralnog direktnog inhibitora aktiviranog FX, i enoxaparina, u tromboprofilaksi nekirurških hospitaliziranih bolesnika. U studiju „Magellan“ je uključeno nekoliko centara u Hrvatskoj, u kojima je ukupno uključen 51 bolesnik.

Tablica 1. Upitnik o uzroku smrti bolesnika s hemofilijom i drugim nasljednim koagulopatijama.

Ime i prezime			
Godište			
Dijagnoza			
Prisutna protutijela		DA	NE
Datum smrti			
Uzrok smrti			
Komorbiditet			
HCV infekcija	liječen	DA	NE
HBV infekcija	liječen	DA	NE
HIV infekcija	liječen	DA	NE
Maligna bolest			
Aterosklerotske komplikacije			
Tromboze			
Nesreće			

Terapija akutne mijeloične leukemije u bolesnika starijih od 60 godina

Vlatko Pejša¹, Antica Duletić-Načinović², Boris Labar³

¹ Odjel hematologije, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,

E-pošta: vpejsa@kbd.hr

² Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju,

KBC Rijeka i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, E-pošta: antica.duletic-nacinovic@ri.t-com.hr

³ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,

E-pošta: boris.labar@inet.hr

Akutna mijeloična leukemija (AML) ima veću prevalenciju kod starijih (SAD 17.6/100,000 kod >65 godina) u usporedbi s mlađima od 65 godina (1.8/100,000).

U usporedbi s mlađim bolesnicima s AML, stariji bolesnici imaju:

1. lošiji PS
2. povećanu incidenciju MDR
3. manji % povoljne citogenetike
4. veći % nepovoljne citogenetike
5. veću smrtnost povezana s terapijom
6. veću incidenciju th-rezistentnih bolesti
7. niži stupanj CR, PFS i OS

Rizični faktori: nepovoljna citogenetika (+8,-5,-7, t (6;9)...), ekspresija MDR1, prethodna/popratna hematološka bolest (MDS, MPS), CD34+ imunofenotip, genske mutacije (Flt3).

U većini serija starijih pacijenata s de novo AML, CR je 40-60%, sa srednjim preživljjenjem od 7-12 mjeseci. Pokušano je s brojnim terapijskim opcijama no niti jedna se nije pokazala posebno uspješnom - rezultati liječenja su slabi. Također se pokazalo da kombinacije koje modificiraju "3+7" (modaliteti sa IDA, VP-16, mitoxantron) nisu poboljšale rezultate liječenja. U liječenju AML rutinska uporaba činitelja rasta (G-CSF, GM-CSF) kao dio terapijskog protokola je neučinkovita.

Prijedlog algoritma

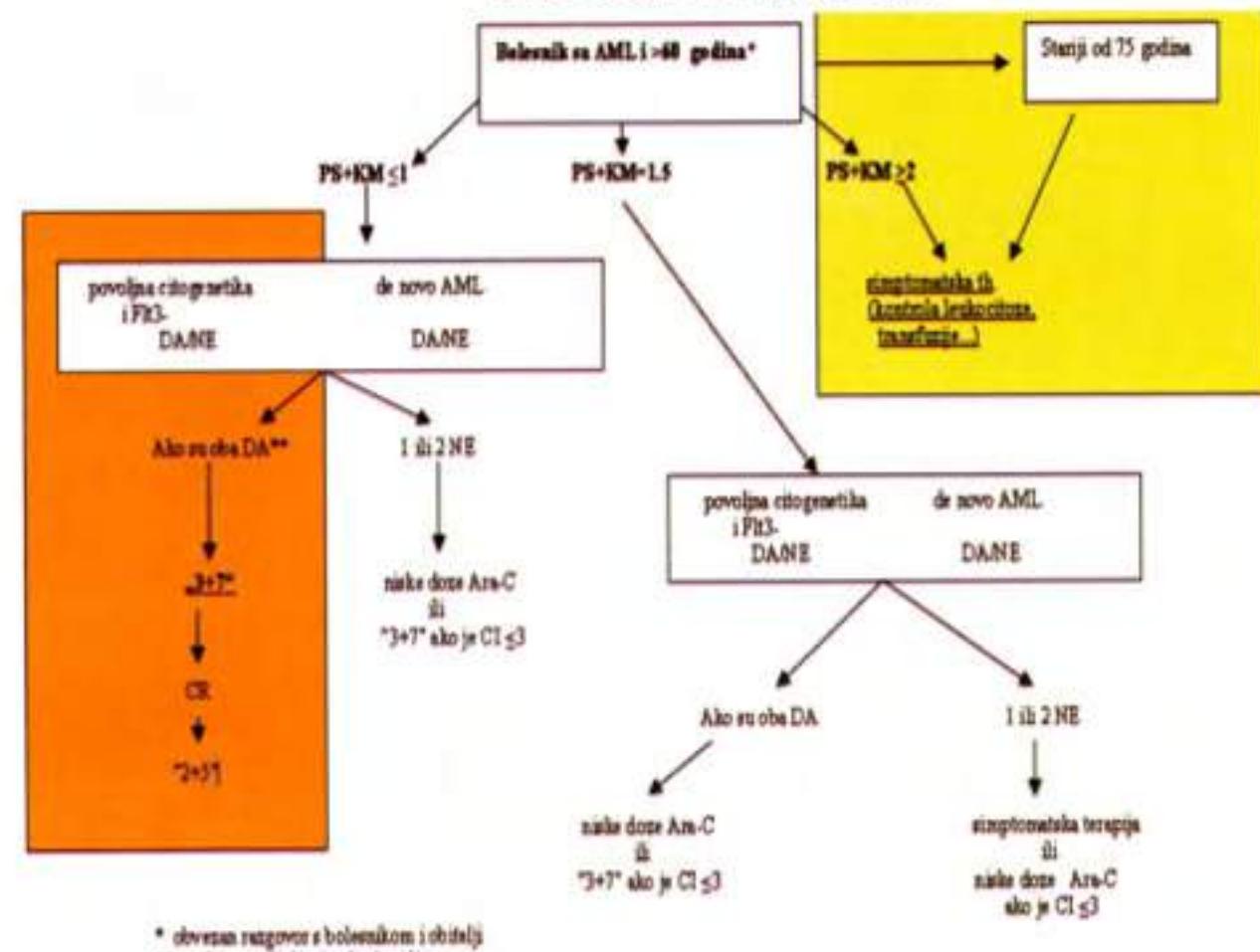
Faktor	Status	Bodovi
Ps i h o f i z .	0-1	0
status	2-3	1
Komorbiditet	1 organ	0,5
	> 1 organa	1

terapije prvi puta je predstavljen na sastanku Krohema u Umagu kada su performance status (PS) i komorbiditet (KM) (Tablica 1.) postavljeni kao najvažniji faktori u primarnom svrstavanju bolesnika, a citogenetika i eventualne prethodne hematološke bolesti (MDS, MPS) kao sekundarni probir između aktivne i poštadnije terapije. Kao alternativa citogenetici može se molekularnim pretragama probrati samo "good risk" promjene (t (8;21), t(15;17), inv 16). Kao dopunu primarnom svrstavanju bolesnika može se koristiti i „comorbidity index“ (CI)*, koji je primarno razvijen kao prognostički alat nakon alogenične transplantacije. Prijedlog (podložan raspravi i promjeni) je da se grupe bolesnika s $CI \leq 3$ liječe aktivnije (vidi algoritam). Isto tako dob bolesnika koja je granica za aktivnu terapiju pomaknuta je na 75 godina. To su ujedno razlike u odnosu na algoritam predstavljen na sastanku Krohema u Umagu.

Za palijativnu terapiju preporuka su i dalje niske doze Ara-C ($10 \text{ mg/m}^2 \text{ sc. svakih } 12\text{h}, 21 \text{ dan}$). Česta kombinacija Purinethola i metotreksata daje vrlo slabe rezultate liječenja.

* CI - <http://www.qxmd.com/hematology/Hematopoietic-Cell-Transplantation-Specific-Comorbidity-Index-HCT-CI.php>

ALGORITAM TERAPIJE



Klofarabin u liječenju akutne limfocitne leukemije -prospektivno randomizirano kliničko istraživanje

Prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med.

Zavod za hematologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
E-pošta: boris.labar@inet.hr

Uvod

Akutna limfocitna leukemija (ALL) je zloćudna tumorska bolest krvotvornog tkiva. Zloćudna preobrazba nastaje u prethodnim nezrelim stanicama B- ili T-limfocita i posljedica je genetske promjene najčešće mutacije u jednoj limfoidnoj nezreloj stanci. Liječenje ALL se razvijalo ponajprije empirijskim pristupom i danas se primjenjuje vrlo složeni terapijski postupak različitih doza citotoksičnih lijekova i njihovih kombinacija (1-8).

Uvodna terapija

U uvodnoj terapiji trenutno se primjenjuje kombinacija vinkristina, glukokortikoida, antraciklina, asparaginaza i ciklofosfamida. Tom se terapijom remisija postiže u više od 80% odraslih bolesnika. Osjetljivost na glukokortikoide in vitro i in vivo važan je prognostički pokazatelj (7). Intenzivniji terapijski pristup tijekom uvodne terapije te primjena L-asparaginaze tijekom konsolidacije produljuje preživljjenje bez znakova bolesti u djece (9,10).

Postremisijska terapija

Da bi se poboljšalo preživljjenje u odraslim bolesnika s ALL preporuka je da se nakon postignute remisije bolesnici ne liječe istovjetno već se temeljem rizika ALL primjenjuju programi liječenja različitog sastava citotoksičnih lijekova i njihovog intenziteta (3,11). Primjena visokih doza Ara-C i/ili metotreksata u konsolidaciji poboljšalo je prognozu nekih podtipova ALL kao što su zrela B-ALL, T-ALL i pro-B ALL (2,3). Alogena transplantacija (SCT) je djelotvornija od autologne ili intenzivne kemoterapije u mlađih bolesnika visokog rizika, ponajprije u Ph+ ALL (7,12). Najnovija studija EORTC-a (ALL-4) koja je usporedivala intenzivnu kemoterapiju s autolognom transplantacijom, pri čemu su bolesnici s HLA-identičnim davateljem liječeni alogenom transplantacijom pokazala je da se kompletan remisija postiže u oko 70% bolesnika (nakon uvodne terapije), odnosno u 80% liječenih bolesnika (nakon konsolidacije). Nije bilo razlike u ishodu između kemoterapije i autologne transplantacije. Preživljjenje nakon 5 godina kreće se od 35-40%. Ponovna pojava

bolesti tijekom prve dvije godine remisije je visoka (8). Usporedba ishoda bolesnika s davateljem ili bez pokazuje bolji terapijski odgovor u bolesnika liječenih alogenom transplantacijom.

Novi pristup liječenju akutne limfocitne leukemije

U novije vrijeme francuska studija govori u prilog značajno boljem ishodu u bolesnika starosti od 15 do 20 godina ako su liječeni pedijatrijskim programom liječenja u usporedbi s programom liječenja za odrasle. Tijekom praćenja od oko 3,5 godina kompletan remisija je postignuta u 94% bolesnika liječenih pedijatrijskim programom osnosno u 83% liječenih programom za odrasle. Preživljjenje bez neželjenih događaja bilo je 64% u odnosu na 41% a preživljjenje bez ponovne pojave bolesti nakon remisije iznosilo je 72% u usporedbi s 49%, sve „u korist“ pedijatrijskog programa. Glavne razlike u liječenju između ova dva programa je veća doza citotoksičnih lijekova ponajprije L-asparaginaze, glukokortikoida i vinkristina/vinblastina, te striktna primjena liječenja u određenim vremenskim intervalima. Sličan ishod su kasnije potvrdili i nizozemska odnosno britanska skupina istraživača (13,14).

Provodivost intenzivnog pristupa pedijatrijskih skupina nedavno je ispitivana programom nazvanim FRALLE 2000. Rezultati su prikazani na ASH-u 2007. (15) u 28 odraslih bolesnika s ALL (dob od 16-57 godina). U 83% liječenih bolesnika postignuta je kompletan remisija i u niti jednoga od njih nije zabilježen relaps bolesti. Toksičnost stupnja 3-4 kao što su teške infekcije, hepatotoksičnost, periferna neuropatija i malnutricija opisana je u nekolicine bolesnika. Ove su komplikacije izraženije i češće u starijih bolesnika. Slična početna iskustva pokazala je i studija Hovon-70. U tu je studiju bilo uključeno 54 bolesnika od 18 do 40 godina starosti. U njih 84% postignuta je kompletan remisija. Liječeno je provedeno „na vrijeme“ u oko 50% bolesnika. Toksičnost stupnja 3-4 opisana je u 46 bolesnika i to: 26 infekcija, u 19 hepatotoksičnost, u 4 tromboza i u 4 teška neuropatija. Pet je bolesnika umrlo zbog toksičnosti. Medijan broja dana od početka liječenja do primjene sljedećih ciklusa terapije bio je produljen u 50% bolesnika. Ovi su rezultati potvrdili učinkovitost liječenja intenzivnjim citotoksičnim pristupom. Međutim izrazita toksičnost zahtijeva produljenja vremenskog intervala između pojedinih fazu liječenja i terapija je pretoksična za starije bolesnike.

U bolesnika starijih od 40 godina stoga se predlaže novi manje intenzivni program koji je u nekim ispitivanjima pokazao vrlo dobar inicijalni odgovor (kompletan remisija u 88% bolesnika), uz ponovnu pojavu bolesti od 25% i 5-godišnje preživljjenje bez znakova bolesti od 71% (6,16). Za ovaj terapijski pristup tipična je pre-indukcijska primjena citostatika koji se

ne primjenjuju u uvodnoj terapiji (citarabin, etopozid i metotreksat) čime se postiže redukcija tumora u ranoj fazi liječenja. Nakon toga primjenom dva ciklusa uvodne terapije s vinkristinom, deksametazonom i doktorubicinom pa ciklusom konsolidacije srednjim dozama citarabina i L-asparaginaze postiže se dobar terapijski odgovor. Nakon remisije (80%), preživljene bez znakova bolesti iznosi oko 60%. Ipak i ovim programom toksičnost je velika. Tijekom uvodne terapije zbog toksičnosti umire oko 15% bolesnika.

Klofarabin

Klofarabin je analog purina druge generacije. To je hibridna molekula kojom se bitno poboljšavaju ograničenja drugih analoga (fludarabina, kladribina). Klofarabin sadrži kvalitete oba ova purinska analoga. Kako posjeduje klor hemijski je sličniji kladribinu (17). Ova hemijska značajka mu osigurava povećanu otpornost za unutarstaničnu razgradnju enzimom adenozin deaminazom. Također pokazuje smanjenu osjetljivost cijepanja na enzim purinsku nukleozid fosforilazu (*E. coli*), te povećanu stabilnost u želučanom sadržaju (18). Klofarabin je odobren u prosincu 2004. u SAD od strane FDA za liječenje djece s refraktornom akutnom limfocitnom leukemijom nakon prethodnog liječenja s dva kemoterapijska programa.

Svrha istraživanja

Klofarabin je novi lijek aktiviran u ALL. Njegova djelotvornost u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima nije poznata. Stoga temeljem novih saznanja o liječenju ALL čini se opravdanim istražiti djelotvornost klofarabina u obje skupine bolesnika (stratificirane prema dobi – mlađe ili starije od 40 godina).

Ciljevi istraživanja

- Ispitati provodivost liječenja klofarabinom uz standardni pristup liječenja kemoterapijom (prefaza i potom uvodna kemoterapija).
- Utvrditi molekularni odgovor u odraslih bolesnika s ALL nakon standardne uvodne kemoterapije u kombinaciji s ili bez klofarabina.
- Ispitati preživljene bez znakova bolesti, preživljene bez neželjenih događaja i ukupno preživljene u bolesnika s ALL koji se liječe kemoterapijom i klofarabinom.
- Utvrditi sigurnost i toksičnost klofarabina u kombinaciji sa standardnom kemoterapijom u odraslih bolesnika s ALL.

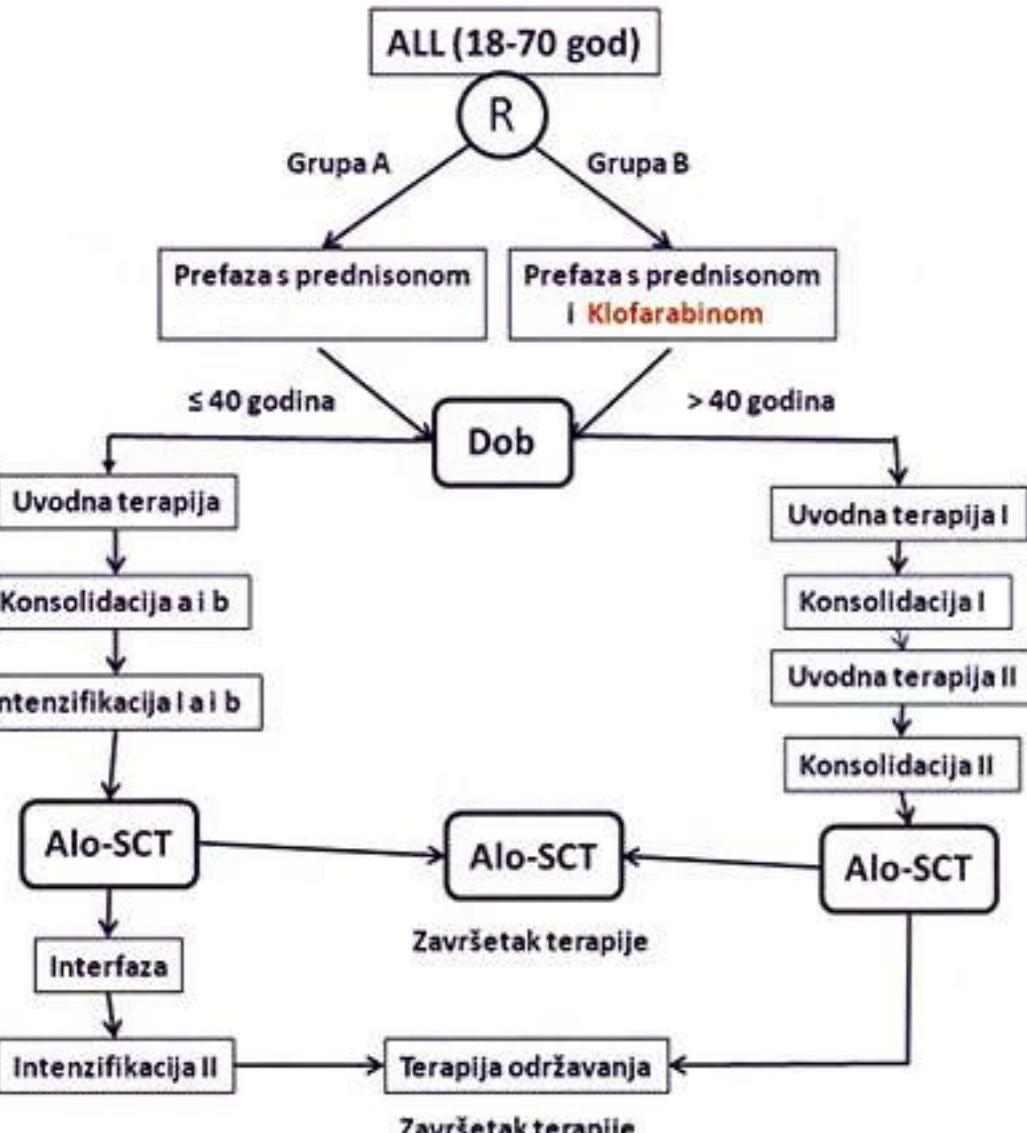
Plan studije

Ovo istraživanje je otvoreno prospektivno randomizirano istraživanje faza II-III u kojem se istražuje standardna kemoterapija u kombinaciji s klofarabinom. Nakon randomizacije klofarabin se

primjenjuje u predfazi, nakon čega slijedi standardna uvodna terapija, konsolidacija i intenzifikacija, te standardna terapija održavanja. U početnoj fazi istraživanje je randomizirana studija faza II i nastaviti će se kao faza III, ako se zadovolje kriteriji provodivosti nakon liječenja 20, odnosno 40 randomiziranih bolesnika. Provodivost je određena brojem od ne više od 25% porasta bolesnika povećane toksičnosti (DLT) tijekom primjene i.v. klofarabina (30 mg/m²/dan x 5) u usporedbi s bolesnicima koji se liječe standardnim pristupom, tj. kortikosteroidima. DLT je odredena bilo kojom terapijom koja dovodi do letalnog ishoda (TRM) ili nastankom nehematoloških nuspojava stupnja IV tijekom predfaze, uvodne kemoterapije ili stupnja IV hematološke toksičnosti koja traje dulje od 6 tjedana od početka primjene određenog kemoterapijskog ciklusa. Za obje skupine ispitanih TRM u eksperimentalnoj skupini ne smije preći 3 bolesnika od njih 20. Ako klofarabin nije moguće primjenjivati temeljem navedenih kriterija, doza klofarabina će se smanjiti na 20 mg/m²/dan x 5, kako bi se nastavila randomizirana faza provodivosti studije u sljedećih 40 bolesnika.

U studiju će biti uključeno 350 bolesnika u oko 3-4 godine. Standardnom programu liječenja HOVON i EORTC grupe za ALL dodaje se klofarabin i to za mlađe bolesnike program liječenja koji se temelji na strategiji liječenja djece, a za starije bolesnike program liječenja poznat po nazivu Groningen pristup. Plan istraživanja prikazuje Slika 1.

Slika 1. HOVON/EORTC istraživački program liječenja ALL.



Ispitanici

Prikladnost za randomizaciju

Kriteriji uključivanja

- Bolesnici stari 18 do 70 godina.
- Primarna prethodno neliječena B- ili T-ALL (isključuje se ALL sa zrelim B-staničnim fenotipom, ali su uključeni bolesnici s Philadelphia pozitivnom ili BCR-ABL pozitivnom ALL).
- Status performans prema SZO (0 – 2).
- U žena negativan test na trudnoću.
- Potpisani informirani pristanak.

Kriteriji isključivanja

- Zrela B-stanična ALL.
- Akutna nediferencirana leukemija.
- Ozbiljne kardiovaskularne bolesti (aritmije koje zahtijevaju kronično liječenje, srčano zatajenje ili simptomatska ishemička bolest srca).
- Teška plućna bolest (CTCAE stupanj III-IV).
- Teška neurološka ili psihijatrijska bolest.
- Značajno oštećenje jetrene funkcije (serumski bilirubin ili transferaze ≥ 3 puta od gornje referalne granice).
- Značajno oštećenje bubrega (serumski kreatinin ≥ 3 puta od gornje referalne granice).
- Anamneza za aktivni zločudni tumor tijekom zadnjih 5 godina, osim bazalioma kože i cervikalnog karcinoma stadija 0.
- Aktivna nekontrolirana infekcija.
- HIV-pozitivni bolesnici.
- Žene u fazi dojenja.
- Bilo koji psihološki, obiteljski, sociološki ili geografski čimbenik koji može potencijalno ugroziti provodivost studije.

Liječenje

Svi bolesnici bez obzira na dob bit će liječeni kemoterapijom predfaze prema randomizaciji, tj. bolesnici će biti liječeni s prednizonom (skupina A) ili prednizonom u kombinaciji s klofarabinom (skupina B).

Liječenje - predfaza**Skupina A**

Lijek	Doza/dan	Način primjene	Dani
Prednizo(lo)n	60 mg/m ² , podijeljeno u 2 dnevne doze	p.o.	1-7
MTX	15 mg	i.t.	+1 dan ili u vrijeme nestanka blasta u perifernoj krvi

KKS i periferni razmaz (citomorfolog) - +8 dan od početka liječenja radi procjene kortikosteriodnog učinka.

Skupina B

Lijek	Doza/dan	Način primjene	Dani
Klofarabin	Preporučena doza 1	i.v. kroz 2 sata	1-5
Prednizo(lo)n	60 mg/m ² , podijeljeno u 2 dnevne doze	p.o.	1-7
MTX	15 mg	i.t.	+1 dan ili u vrijeme nestanka blasta u perifernoj krvi

Klofarabin se primjenjuje u dozi od 30 mg/m²/dan x5. Ako doza nije prihvatljiva zbog DLT (vidi ranije), ista će se smanjiti na 20 mg/m²/dan x5.

KKS i periferni razmaz (citomorfolog) - +8 dan od početka liječenja radi procjene kortikosteriodnog učinka.

Uvodna terapija – konsolidacija – intenzifikacija

Nakon predfaze, bolesnici nastavljaju liječenje uvodnom terapijom +8 dana bez obzira na stupanj hematološke toksičnosti. Većina bolesnika će započeti indukciju u neutropeniji. Preporuča se primjeniti G-CSF ako su granulociti <0.5 G/L.

Uvodna terapija – konsolidacija – intenzifikacija se stratificira temeljem dobi (> 40 godina versus ≤ 40 godina (uključivo)).

Mladi bolesnici (u skupini A i skupini B) nastavljaju terapiju prema donjoj shemi +8 dana. Stariji bolesnici (u skupini A i skupini B) nastavljaju s uvodnom terapijom /Prednizo(lo)n, Vinkristin, Adriamicin i MTX+DAF/hidrokortizon (OPA) + 8 dana, potom slijedi interfaza sa Citarabinom, Etopozidom (VP16), Metotreksatom i Leukovorinom (CEM), pa druga uvodna terapija OPA (Prednizo(lo)n, Vinkristin i Adriamicin), i konsolidacija Prednizo(lo)n, Vinkristinom i Adriamicinom (CA).

Uvodna terapija-konsolidacija-intenzifikacija – liječenje mladih bolesnika**Uvodna terapija (RI)**

Tijekom liječenja ne preporuča se smanjivanje ili promjena doze lijeka zbog hematološke toksičnosti.

Lijek	Doza/dan	Način primjene	Dani
Prednizo(lo)n	40 mg/m ² , podijeljeno u 3 dnevne doze	p.o.	8-28 dana, pa smanjiti i prekinuti za 7 dana
Vinkristin	1,5 mg/m ² , najviše do 2 mg	i.v.	8, 15, 22, 29
Daunorubicin	40 mg/m ²	i.v. kroz 60 minuta	15, 22
L-Asparaginaza	6000 IU/m ²	i.m. ili i.v. kroz 60 minuta	8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 24, 26
MTX, Depocit (?)* + hidrokortizon	15 mg .. mg (?) 20 mg	i.t.	8, 15.u slučaju CNS bolesti i +22 dana
G-CSF			Od dana kada su gr <0.5 do dana kada su gr > 1.0 x 10 ⁹ /L

* Depocit - liposomalni citarabin

Konsolidacija

Konsolidacija se primjenjuje u dva dijela, označena kao a i b.

Kriteriji prikladnosti za konsolidaciju:

- Bolesnici u KR ili bolesnici s 5-10% blasta i <1% leukemijskih blasta imunofenotipizacijom pri čemu zadovoljavaju sve ostale pokazatelje KR.
- Nepostojanje teškog oštećenja bubrega i jetre: kreatinin ≤ 1.5 x gornje referentne vrijednosti i bilirubin/transferaze ≤ 3 x gornje referentne vrijednosti.
- Status performans SZO 0, 1, ili 2.
- Nepostojanje teške kardijalne, plućne, neurološke ili metaboličke bolesti.
- Nepostojanje nekontrolirane/teške infekcije.

Terapiju treba odgoditi dok se ne ispune navedeni kriteriji.

Konsolidacija a

Konsolidacija započinje odmah nakon što su granulociti > 1.0 x 10⁹/L i trombociti > 100 x 10⁹/L, a navedeni kriteriji prikladnosti su zadovoljeni.

Lijek	Doza/dan	Način primjene	Dani
6-tioguanin	60 mg/m ²	p.o.	1-21
Vepezid	150 mg/m ²	i.v. kroz 60 minuta	1, 8, 15
ARA-C	60 mg/m ² , podijeljeno u 2 dnevne doze	s.c.	1, 2, 8, 9, 15, 16
MTX + Depocit/ hidrokortizon	15 mg ... mg 20 mg	i.t.	1 (+15 u slučaju pozitivnog nalaza u SŽS)

Konsolidacija b

Drugi dio konsolidacije neće započeti prije 29 dana (dan 1 je dan početka konsolidacije a). Nakon 29 dana ako su i kada su granulociti > 0.5 x 10⁹/L i trombociti > 50 x 10⁹/L.

Lijek	Doza/dan	Način primjene	Dani
Prednizon	40 mg/m ² , podijeljeno u 3 dnevne doze	p.o	29-35
Vinkristin	1,5 mg/m ² , najviše do 2 mg	i.v.	29, 43
6-Merkaptopurin	50 mg/m ²	p.o.	29-49
MTX*	5000 mg/m ²	i.v.	29, 43
MTX*	15 mg ... mg	i.t.	29, 43
Depocit Hidrokortizon	20 mg		

Intenzifikacija I

Prva se intenzifikacija sastoji iz dva dijela. Označena su kao a i b.

Kriteriji prikladnosti za intenzifikaciju I:

- Bolesnik u KR.
- Nepostojanje teškog bubrežnog ili jetrenog oštećenja: kreatini ≤ 1.5 x gornje referentne vrijednosti i bilirubin/transferaze ≤ 3 x referentne vrijednosti.
- Status performans prema SZO 0, 1, ili 2.
- Nepostojanje teške kardijalne, plućne, neurološke ili metaboličke bolesti.
- Nepostojanje nekontrolirane infekcije.

Intenzifikacija I a

Intenzifikacija započinje nakon 58 dana (dan 1 je početak konsolidacije a) i nakon što su granulociti > 1.0 x 10⁹/L i trombociti > 100 x 10⁹/L.

Lijek	Doza/dan	Način primjene	Dani
Deksametazon	10 mg, podijeljeno u 2-3 dnevne doze	p.o.	1-14, potom smanjivati i prekinuti za 7 dana
Vindezin	3 mg/m ² , najviše 4 mg	i.v.	1, 8, 15
Adriamicin	25 mg/m ²	i.v. kroz 60 minuta	1, 8, 15
L-Asparaginaza*	6000 IU/m ²	i.m. ili i.v. kroz 60 minuta	4, 6, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 21
Metotreksat + Depocit/ hidrokortizon	15 mg .. mg/20 mg	i.t.	1, u slučaju početne infiltracije SŽS primjeniti i 15 dana

Intenzifikacija I b

Drugi dio intenzifikacije ne primjenjuje se prije 29 dana (dan 1 je dan početka intenzifikacije I a), ta ako nisu granulociti $> 1.0 \times 10^9/L$ i trombociti $> 100 \times 10^9/L$.

Lijek	Doza/dan	Način	Dani
6-Tioguanin	60 mg/m ²	p.o.	29-49
Etopozid	150 mg/m ²	i.v. kroz 60 minuta	29, 36, 43
Ara-C	60 mg/m ² , podijeljeno u 2 dnevne doze	s.c.	29, 30, 36, 37, 43, 44
Metotreksat + hidrokortizon	15 mg .. mg 20 mg	i.t.	29

Odgovor nakon intenzifikacije se procjenjuje između 50 i 57 dana. Bolesnici koji su u kompletnoj remisiji nastavljaju liječenje. Bolesnici u relapsu nakon remisije ne nastavljaju liječenje po ovom programu. Bolesnici u remisiji s podudarnim davateljem mogu se liječiti alogenom transplantacijom.

Interfaza

Kriteriji prikladnosti za interfazu:

- Bolesnici u kompletnoj remisiji.
- Nepostojanje teškog bubrežnog ili jetrenog poremećaja npr. kreatinin $\leq 1.5 \times$ gornje referentne vrijednosti i bilirubin/transaminaze $\leq 3 \times$ gornje referentne vrijednosti.
- Status performans prema SZO 0, 1, ili 2.
- Nepostojanje teške srčane, plućne, neurološke ili metaboličke bolesti.

metaboličke bolesti.

- Bez teške nekontrolirane infekcije.

Terapija se odgada ako ne postoje navedeni kriteriji.

Interfaza započinje od 29 dana (dan 1 je početak intenzifikacije Ib) ako su granulociti $> 1.0 \times 10^9/L$ i trombociti $> 100 \times 10^9/L$, te ako bolesnik ispunjava gore navedene kriterije.

Lijek	Doza/dan	Način primjene	Dani
Prednizo(lo)n	40 mg/m ² , podijeljeno u 3 dnevne doze	p.o.	1-7
Vinkristin	1,5 mg/m ² , najviše 2 mg	i.v.	1, 15
6-Merkaptopurin	50 mg/m ²	p.o.	1-22
Metotreksat	5000 mg/m ²	i.v	1, 15
Metotreksat + Depocit hidrokortizon	15 mg .. mg 20 mg	i.t.	1, 15 (24 sata nakon visokih doza MTX i.v.)
Ozračenje glave (samo u slučaju CNS infiltracije pri dijagnozi i ako se ne planira liječenje alloSCT s mijeloablativnom pripremom)	18 Gy (24Gy?)	-	Od 29-43 dana

Intenzifikacija II

Kriteriji prikladnosti za intenzifikaciju II:

- Bolesnici bez znakova relapsa.
- Nepostojanje teškog bubrežnog ili jetrenog poremećaja npr. kreatinin $\leq 1.5 \times$ gornje referentne vrijednosti i bilirubin/transaminaze $\leq 3 \times$ gornje referentne vrijednosti.
- Status performans prema SZO 0, 1, ili 2.
- Nepostojanje teške srčane, plućne, neurološke ili metaboličke bolesti.
- Bez teške nekontrolirane infekcije.

Terapija se odgada ako ne postoje navedeni kriteriji.

Intenzifikacija II započinje 29 dana ili 43 dana u slučaju ozračenja SŽS (dan 1 je početak interfaze) i ako su granulociti ANC $> 1.0 \times 10^9/L$ te trombociti $> 100 \times 10^9/L$, uz gore navedene kriterije.

Lijek	Doza/dan	Način primjene	Dani
Prednizo(lo)n	40 mg/m ² , podijeljeno u 3 dnevne doze	p.o.	1-14, potom smanjivati na 0 kroz 7 dana
Vinkristin	1,5 mg/m ² , najviše 2 mg	i.v.	1, 8, 15
Daunorubicin	30 mg/m ²	i.v. kroz 60 minuta	1, 8, 15
L-Asparaginaza	6000 IU/m ²	i.m. ili i.v. kroz 60 minuta	4, 6, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 21
MTX + Depocit/ Hidrokortizon	15 mg .. mg 20 mg	i.t.	1 (ne primjenjuje se u slučaju prethodnog ozračenja SŽS)

Odgovor nakon intenzifikacije II se procjenjuje između 50 i 57 dana. Bolesnici koji su u kompletnoj remisiji nastavljaju liječenje. Bolesnici u relapsu nakon remisije ne nastavljaju liječenje po ovom programu.

Uvodna terapija-intenzifikacija-konsolidacija u bolesnika > 40 godina

Stariji bolesnici (> 40 godina) primaju manje intenzivni program kemoterapije.

Nakon prve standardne uvodne terapije nastavlja se liječenje s inter fazom, pa drugom uvodnom terapijom i konsolidacijom.

Uvodna terapija (RI) I

Uvodna terapija započinje 8 dana nakon tzv. predfaze, neovisno o hematološkom nalazu.

Lijek	Doza/dan	Način primjene	Dani
Prednizo(lo)n	40 mg/m ² , podijeljeno u 3 dnevne doze	p.o.	8 – 28 potom smanjivati na 0 kroz 7 dana
Vinkristin	1 mg	i.v.	8, i 15, i 22
Adriamicin	40 mg/m ²	i.v.	15, i 22
Metotreksat +Depocit/ hidrokortizon	15 mg 20 mg	i.t.	8, 15, (?)

Odgovor nakon uvodne terapije se procjenjuje između 35 i 42 dana. Bolesnici koji su u kompletnoj remisiji nastavljaju liječenje po programu interfaze. Bolesnici koji ne ispunjavaju kriterije remisije od <5% blasta, već imaju 5-10% blasta i <1% blasta imunofenotipizacijom i pokazuju ostale kriterije kompletne remisije nastavljaju liječenje programom intenzifikacije. Bolesnici u kojih nije postignuta remisija ili navedeni kriteriji za liječenje intenzifikacijom ne nastavljaju liječenje ovim programom. U tih se bolesnika predlaže primjena visokih doza Ara-C i antraciklina tijekom ponovne uvodne terapije i konsolidacije, a nakon toga liječenje autolognom ili alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica.

Interfaza

Kriteriji prikladnosti za terapiju interfaze:

- Bolesnici u kompletnoj remisiji ili bolesnici s 5-10% blasta u koštanoj srži i < 1% blasta dokazanih imunofenotipizacijom uz prisustvo ostalih kriterija za kompletну remisiju.
- Nepostojanje teškog bubrežnog ili jetrenog poremećaja npr. kreatinin $\leq 1,5 \times$ gornje referentne vrijednosti i bilirubin/transaminaze $\leq 3 \times$ gornje referentne vrijednosti.
- Status performans prema SZO 0, 1, ili 2.
- Nepostojanje teške srčane, plućne, neurološke ili metaboličke bolesti.
- Bez teške nekontrolirane infekcije.
- Hematološki oporavak.

Ako ne postoje navedeni kriteriji, terapiju treba odgoditi. Terapiju treba započeti najkasnije 42 dana od početka uvodne terapije.

Lijek	Doza/dan	Način primjene	Dani
Citarabin	200 mg/m ²	i.v. kroz 1 sat	1 i 8
Etopozid (VP16)	120 mg/m ²	i.v. kroz 1 sat	1 i 8
Metotreksat (MTX)	500 mg/m ²	i.v. kroz 2 sat	4 i 11
Leukovorin	60 mg u 4 doze	Prva doza i.v., ostalo može p.o.	5 i 12 uz nastavak sve dok razina MTX u plazmi nije $< 15 \mu\text{g/l}$

Odgovor nakon intenzifikacije se procjenjuje između 15 i 22 dana. Bolesnici koji su u kompletnoj remisiji nastavljaju liječenje drugom uvodnom terapijom. Bolesnici koji nisu u remisiji ili koji su u relapsu nakon remisije ne nastavljaju liječenje po ovom programu.

Uvodna terapija II

Uvodna terapija II primjenjuje se od 22 dana (dan 1 je početak interfaze b). Terapiju je moguće odgoditi sve dok broj granulocita nije $> 1.0 \times 10^9/L$ i trombocita nije $> 100 \times 10^9/L$.

Kriteriji prikladnosti za drugu uvodnu terapiju:

- Bolesnici u kompletnoj remisiji ili bolesnici s 5-10% blasta u koštanoj srži i < 1% blasta dokazanih imunofenotipizacijom uz prisustvo ostalih kriterija za kompletну remisiju.
- Nepostojanje teškog bubrežnog ili jetrenog poremećaja npr. kreatinin $\leq 1.5 \times$ gornje referentne vrijednosti i bilirubin/transaminaze $\leq 3 \times$ gornje referentne vrijednosti.
- Status performans prema SZO 0, 1, ili 2.
- Nepostojanje teške srčane, plućne, neurološke ili metaboličke bolesti.
- Bez teške nekontrolirane infekcije.
- Hematološki oporavak.

Lijek	Doza/dan	Način primjene	Dani
Prednizo(lo)n	40 mg/ m ²	p.o.	1 – 21
Vinkristin	1 mg	i.v.	1, 8, i 15
Adriamicin	40 mg/m ²	i.v.	1, 8, i 15

Odgovor nakon druge uvodne terapije se procjenjuje između 22 i 35 dana. Bolesnici koji su u kompletnoj remisiji nastavljaju liječenje drugom uvodnom terapijom. Bolesnici koji su u relapsu nakon remisije ne nastavljaju liječenje po ovom programu.

Konsolidacija

Konsolidacija počinje kada je broj granulocita $> 1.0 \times 10^9/L$ i trombocita $> 100 \times 10^9/L$, te ako su zadovoljeni dolje navedeni kriteriji provedivosti.

Kriteriji prikladnosti za drugu uvodnu terapiju:

- Bolesnici u kompletnoj remisiji ili bolesnici s 5-10% blasta u koštanoj srži i < 1% blasta dokazanih imunofenotipizacijom uz prisustvo ostalih kriterija za kompletну remisiju.
- Nepostojanje teškog bubrežnog ili jetrenog poremećaja npr. kreatinin $\leq 1.5 \times$ gornje referentne vrijednosti i bilirubin/transaminaze $\leq 3 \times$ gornje referentne vrijednosti.
- Status performans prema SZO 0, 1, ili 2.
- Nepostojanje teške srčane, plućne, neurološke ili metaboličke bolesti.
- Bez teške nekontrolirane infekcije.
- Hematološki oporavak.

Lijek	Doza/dan	Način primjene	Dani
Citarabin	2000 mg/m ² u 2 doze	i.v.kroz 1 sat	1 i 2
Asparaginaza	6000 mg/m ²	i.v.	3 – 12*

* Primjena asparaginaze počinje 6 sati nakon zadnje doze citarabina zbog mogućih alergijskih nuspojava na asparaginazu.

Odgovor nakon konsolidacije se procjenjuje između 22 i 29 dana. Bolesnici koji su u kompletnoj remisiji nastavljaju liječenje drugom uvodnom terapijom. Bolesnici koji su u relapsu nakon remisije ne nastavljaju liječenje po ovom programu.

Terapija održavanja

Terapija održavanja je istovjetna za mlade i starije bolesnike.

Kriteriji prikladnosti za terapiju održavanja:

- Kompletna remisija nakon provedbe liječenja uvodnom terapijom, konsolidacijom i intenzifikacijom.
- Hematološka kompletna remisija nakon intenzivne uvodne terapije i konsolidacije.
- Oporavak od prethodne kemoterapije.
- Nepostojanje aktivne nekontrolirane infekcije.
- Nepostojanje (prethodno terapijom uvjetovane) teške jetrene, bubrežne, srčane, neurološke ili psihijatrijske bolesti.

Liječenje standardnom terapijom održavanja.

Lijek	Doza/dan	Način primjene	Dani
Prednizo(lo)n	1 mg/kg/ dan	p.o.	1 - 7
Vinkristin	1,4 mg/m ² (max 2 mg)	i.v.	1
MTX	15 mg/m ²	p.o.	8, 15 i 22
Purinetol (6-MP)	75 mg/m ² /d	p.o.	1 - 28

Dan 29 = dan 1 of sljedećeg ciklusa.

Terapija održavanja traje jednu godinu (12 ciklusa). Potom se nastavlja liječenje još jednu godinu sa 6 MP 75 mg/m²/dan trajno u kombinaciji s MTX p.o. koji se primjenjuje mjesečno u dozi od 15 mg/m² i to na dane 1, 8 i 15.

Transplantacija alogenih krvotvornih matičnih stanica

Bolesnici s ALL visokog rizika u kompletnoj remisiji nakon intenzifikacije 1 (mladi bolesnici)

ili konsolidacije (stariji bolesnici) kandidati su za liječenje alogenom transplantacijom. HLA obradu treba napraviti pri dijagnozi tj. čim se utvrde kriteriji za ALL visokog rizika. Program liječenja provodi svaki centar prema dobroj kliničkoj praksi i programu liječenja u tom centru.

Philadelphia pozitivna ALL – liječenje imatinibom

Bolesnici s Philadelphia-pozitivnom (Ph+) ALL se također uključuju u ovaj program liječenja. Zbog nepoznanica ponajprije interakcije imatiniba i klofarabina, nije dozvoljeno primjenjivati ova dva lijeka istodobno. Imatinib u dozi od 600 mg/dan se primjenju nakon predfaze ili kasnije odmah nakon dokaza translokacije t(9;22) ili BCR/ABL fuzijskog onkogena pa sve do relapsa, liječenja alogenom transplantacijom ili završetka primjene terapije održavanja. Zbog povećanog rizika tromboze i toksičnosti SŽS primjena imatiniba se mora prekinuti u razdobljima primjene L-Asparaginaze, npr. od 8-26 dana uvodne terapije, 4-15 dana intenzifikacije I i II u mlađih bolesnika ili tijekom konsolidacije u starijih bolesnika. Preporuka je da se bolesnici s Ph+ ALL liječe alogenom HSCT od srodnog ili nesrodnog davatelja.

Literatura:

1. Stryckmans, P, De Witte, T, Marie, JP, et al. Therapy of adult ALL: overview of 2 successive EORTC studies: (ALL-2; ALL-3). The EORTC Leukemia Cooperative Study Group. Leukemia. 1992; 6 Suppl 2:199.
2. Hoelzer, D, Gokbuget, N. New approaches to acute lymphoblastic leukemia in adults: where do we go? Semin Onco. 2000; 127:540.
3. Hoelzer D, Gökbuget N, Ottmann O. Clinical management of adult ALL. In: Acute lymphoblastic leukemia. Hematology, American Society of Hematology Education Program Book. 2002; 162-168.
4. Parentesis JP. Why is age such an important independent prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia? Leukemia. 1997; suppl 4: S4-S7.
5. Dekker AW, et al. Postremission Treatment with Autologous Stem Cell Transplantation (Auto-SCT) or Allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-SCT) in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). A phase II Clinical Trial (HOVON 18 ALL). Blood. 2001; 98: 859a.
6. Daenen S, van Imhoff GW, van den Berg E, et al. Improved outcome of adult acute lymphoblastic leukaemia by moderately intensified chemotherapy which includes a "pre-induction" course for rapid tumour reduction: preliminary results on 66 patients. Brit J Haematol. 1998; 100: 273-282.
7. Annino, L, Vegna, ML, Camera, A, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. Blood 2002; 99:863.
8. Labar B, Suciu S, Muus P et al. Stem cell transplantation in ALL: a donor versus no donor comparison in the EORTC ALL-4 study. Leuk Res. 2007; 31(suppl. 2): S15-16.
9. Rubnitz JE, Pui C-H. Recent advances in the treatment and understanding of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Cancer Treat Rev. 2003; 29: 31-44.
10. Pui C, H, Campana, D, Evans W, E. Childhood acute lymphoblastic leukaemia--current status and future perspectives. Lancet Oncol. 2001; 2: 597.
11. Groupe Française de Cytogénétique Hématologique. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings and outcome. A collaborative study of the Groupe Française de Cytogénétique Hématologique. Blood. 1996; 87: 3135-3142.
12. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRAILLE-93 and LALA-94 trials. J Clin Oncol. 2003; 21: 774-780.
13. de Bont JM, van der Holt B, Dekker AW, van der Does-van den Berg A, Sonneveld P, Pieters R. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. Leukemia. 2004; 18(12): 2032-5.
14. Chessells JM, Hall E, Prentice HG, Durrant J, Bailey CC, Richards. The impact of age on outcome in lymphoblastic leukaemia; MRC UKALL X and XA compared: a report from the MRC Paediatric and Adult Working Parties. Leukemia. 1998; 12: 463-473.
15. Haiat S, Vekhoff A, Marzac C, et al. Improved outcome of adult acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric protocol: results of a pilot study. Blood (ASH Annual Meeting Abstract). 2007; 110: 2822.
16. Daenen S, van Imhoff GW, de Wolf JT, Vellenga E, van den Berg-de Ruiter E, Kluin-Nelemans HC. A "pre-induction course" with non-cross-reacting cytostatic drugs for rapid tumour load reduction improves outcome in adult acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2007; 138:275-7.
17. Reichelova V, Liliemark J, Albertoni F. Liquid chromatographic study of acid stability of 2-chloro-2'-arabino-fluoro-2'deoxyadenosine, 2-chloro-2'-deoxyadenosine and related analogues. J Pharm Biomed Anal. 1995; 13 (4-5): 711-714.
18. Carson DA, Wasson DB, Esparza LM, Carrera CJ, Kipps TJ, Cottam HB. Oral antilymphocyte activity and induction of apoptosis by 2-chloro-2'arabino-fluoro-2'-deoxyadenosine. Proc Natl Acad Sci USA. 1992; 89(7): 2970-2974.

Registar oboljelih od multiplog mijeloma i registar za akutne leukemije

Josip Batinić, dr. med.
E-pošta: batinic.josip@gmail.com

Dr. sc. Mirta Mikulić, dr. med.
E-pošta: mpisk@mef.hr

Zavod za hematologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Registar oboljelih od multiplog mijeloma pokrenut je u listopadu 2008. godine i od tada je nekoliko puta predstavljen na domaćim hematološkim kongresima i sastancima te u prvom broju ovog Biltena. Posljednji put registar je predstavljen na sastanku Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (KROHEM) u Đurđevcu u svibnju 2009. godine. Do tada je u registar upisano ukupno 172 bolesnika tj. podatke je upisalo deset centara (broj unosa): KBC Zagreb (81); KB Dubrava (15); OB Šibenik (15); KB Merkur (13); OB Varaždin (12); KB Osijek (9); KBC Rijeka (9); KBC Split (7); OB Slavonski Brod (6); KB "Sestre Milosrdnice" (5). Novost u vezi Registra je i promjena internetske domene, sada registar možete naći na adresi www.mijelom.net. S obzirom da je registar još mlad te da će se eventualni tehnički problemi najvjerojatnije uočiti tek prilikom rada u registru, molimo Vas da svoje prijedloge, kritike i komentare uputite na adresu elektroničke pošte podrska@mijelom.hr.

Rad na registru za akutne leukemije također je započeo 2008. godine nakon dogovora na sastanku KROHEM-a u Zadru. Svrha regista jest dobiti vjerodostojan uvid u incidenciju akutnih leukemija u Hrvatskoj, a isto tako u način liječenja i mortalitet bolesnika s različitim tipovima akutnih leukemija u svim dobnim skupinama. Na sastancima u Umagu i Đurđevcu prikazan je prijedlog elektronske baze podataka formirane u programu Issa 3.1 tvrtke VamsTec iz Zagreba kojoj bi se pristupalo putem interneta, a pristup bi bio omogućen svim članovima KROHEM-a. Predviđen je osnovni izvještaj o bolesnicima koji će biti isti za sve bolesnike, te detaljni izvještaji koji će biti prilagođeni različitim podtipovima akutnih leukemija. Izrada baze je pri kraju i ubrzo će biti zadovoljene sve tehničke pretpostavke za internetski pristup. Za spomenuti je i kako se na posljednjem sastanku u Đurđevcu rasprava dotakla i neizostavnih važnih etičkih pitanja uz registar koja moraju biti riješena prije početka unošenja podataka, kao što su sigurnost i povjerljivost podataka, anonimnost bolesnika, suglasnost bolesnika za korištenje podataka, te prijava regista na Središnje etičko povjerenstvo.

Za sva pitanja i prijedloge vezane uz registar akutnih leukemija molimo da se javite dr. Mirti Mikulić na E-poštu mpisk@mef.hr.

Neuropatska bol – definicija, patofiziologija, dijagnostika, liječenje

Mira Fingler, dr. med.

Odsjek za liječenje boli

Odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje

Klinička bolnica Osijek

E-pošta: fingler.mira@kbo.hr

Uvod

Kronična neuropatska bol nije jedinstven entitet, česta je u kliničkoj praksi, značajno kompromitira kvalitetu života te predstavlja veliki ekonomski zdravstveni problem. Prevalencija u općoj populaciji je visoka i kreće se između 3,3% i 8,2%. Starenjem populacije očekuje se daljnji porast prevalencije osobito vezane za neke kliničke entitete neuropatske boli (postherpetička neuralgija, dijabetička polineuropatija, neuropatska bol pridružena karcinomskoj bolesti). Brojna etiološki vrlo heterogena oštećenja (infektivna, metabolička, genetska, toksična, kompresijska, ishemijska) somatosenzornog puta na svim razinama predstavljaju rizik razvoja neuropatske boli. Neuropatska bol je bolest s puno lica čija klinička prezentacija počiva na multiplim patofiziološkim mehanizmima. Bolesnici javljaju pozitivne i negativne simptome te kao i svaka druga kronična bol, neuropatsku bol prati izraziti psihijatrijski komorbiditet

(anksioznost, depresija). Liječenje neuropatske boli je velik klinički izazov i unatoč brojnim farmakološkim i nefarmakološkim mogućnostima liječenja uspješnost liječenja je nezadovoljavajuća i značajno frustrira i bolesnika i liječnika.

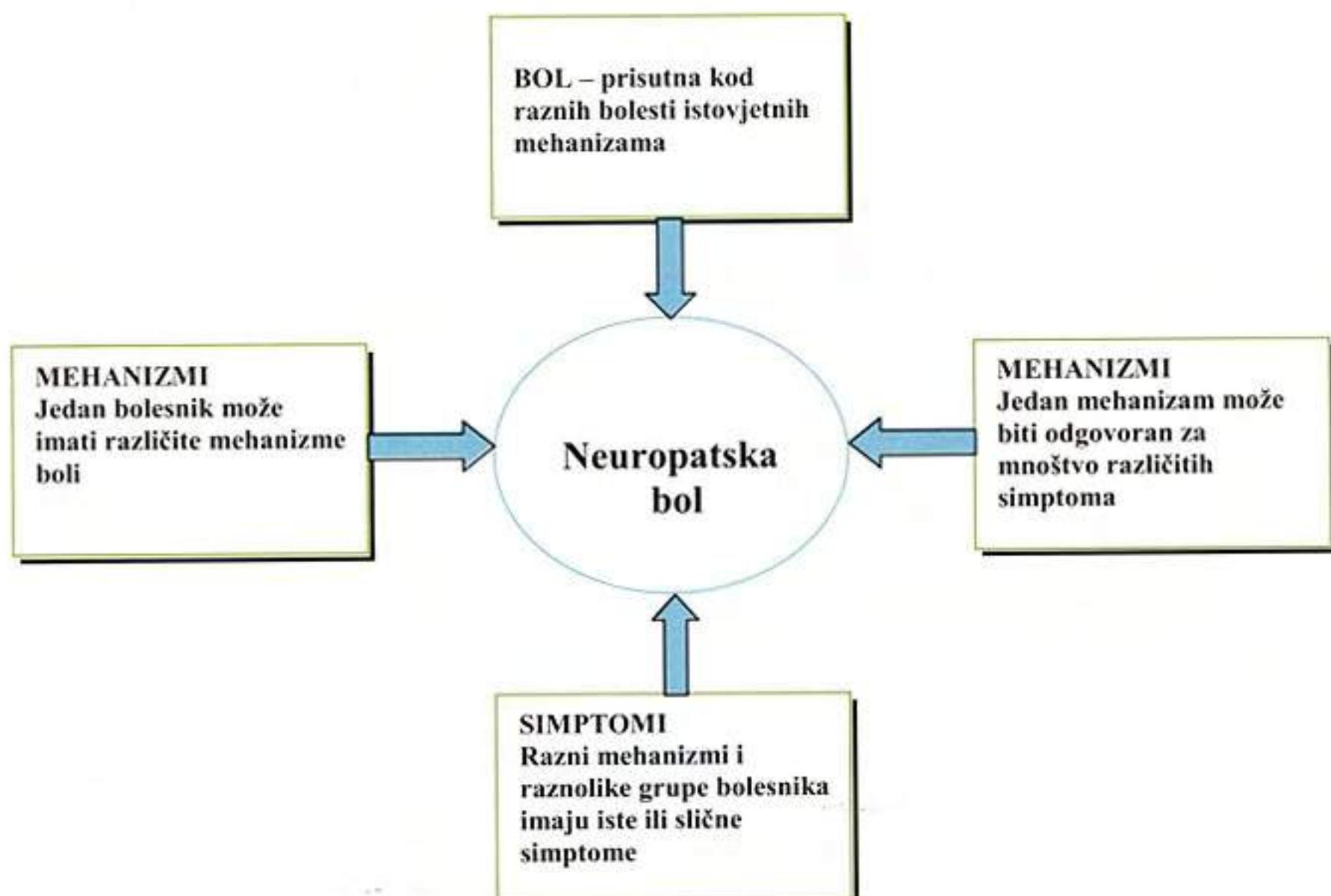
Definicija

Neuropatska bol je prema definiciji Međunarodne udruge za izučavanje boli (IASP), bol koja je inicirana ili uzrokovana primarnom lezijom ili disfunkcijom živčanog sustava (1994.). Specijalna interesna grupa za neuropatsku bol Neup SIG (2007.) zbog moguće konfuzije s normalnom plastičnošću nociceptivnog sustava redefinirala je staru definiciju i ona glasi: neuropatska bol je izravna posljedica lezije ili bolesti somatosenzornog sustava.

Klinička obilježja neuropatske boli

Najvažnije kliničko obilježje neuropatske boli je upravo sama distribucija boli koja je uvijek lokalizirana u inervacijskom području zahvaćene neurogene strukture, dakle u zoni promijenjenog senzibiliteta. Etiološki vrlo različite bolesti mogu imati slične simptome i znakove kojima su prepostavljeni multipli patofiziološki mehanizmi. Najveći izazov za kliničara je povezati znakove i simptome s određenim mehanizmom.

Slika 1. Patofiziološke i kliničke dileme i kontroverze.



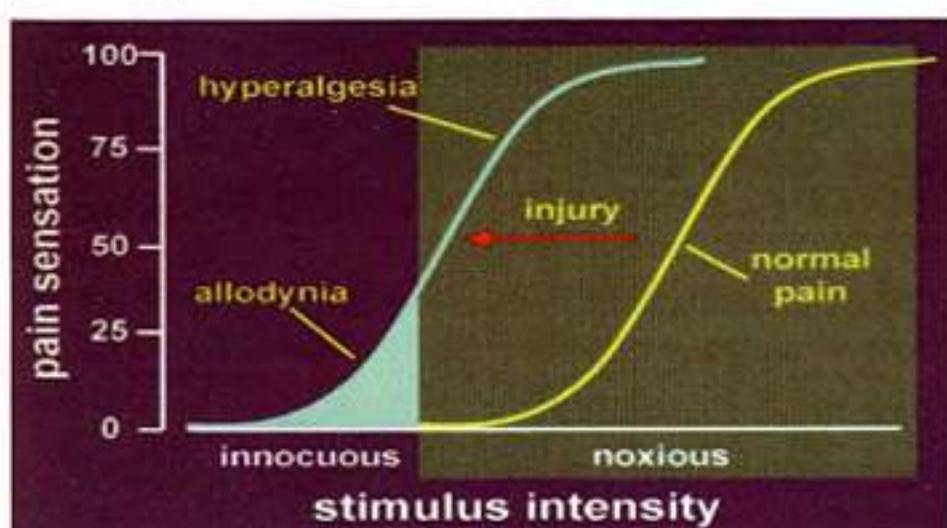
Tablica 1. Najčešći simptomi neuropatske boli.

• pečenje
• žarenje
• sjevajuća bol poput udara struje
• bol poput uboda igle

Tablica 2. Najčešći znakovi neuropatske boli.

Hiperalgezija	• pojačan odgovor na bolni podražaj
Alodinija	• bolni odgovor na nebolni podražaj

Slika 2. Normalni i patološki odgovor na bolni podražaj.



Dijagnozu neuropatske boli temeljimo na iscrpnoj i pomno uzetoj anamnezi, fizikalnom pregledu, neurološkom pregledu, neurofiziološkim testovima, slikovnim prikazima (FMR, PET), kvantitativno-senzornom testiranju i dijagnostičko-farmakološkim testovima.

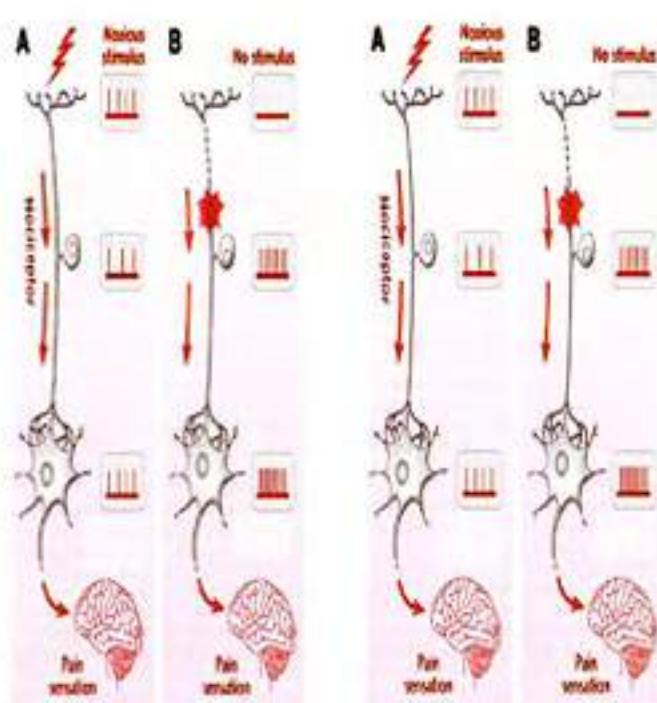
Tablica 3. Dijagnostički postupci neuropatske boli.

Evaluacija simptoma	• upitnik o boli
Evaluacija kliničkih znakova	• hiperalgezija • alodinija
Neurofiziološka obrada	• elektroneurografija • kvantitativno-senzorno testiranje

Patofiziologija neuropatske boli

Posljednja dva desetljeća učinjena su brojna istraživanja mehanizama koji dovode do neuropatske boli kako na molekularnoj tako i celularnoj razini. Općenito se može reći da je patofiziologija neuropatske boli kompleksna i predstavlja racionalnu podlogu strategije samog liječenja.

Slika 3. Patofiziologija boli.



Tablica 4. Mehanistička komparacija nociceptivne i neuropatske boli (Klein i suradnici 2005.).

NOCICEPTIVNA BOL	NEUROPATSKA BOL
Oštećenje tkiva	Oštećenje živčanih struktura
Faza 1 (aktivacija): • periferna nociceptivna vlakna • kondukcija impulsa • simpatička transmisija u CNS	Faza 1 (aktivacija): • kondukcija impulsa • impatička transmisija u CNS
Faza 2 (modulacija): • periferna senzitizacija • centralna senzitizacija	Faza 2 (modulacija): • centralna senzitizacija • disinhibicija • descendantna facilitacija
Faza 3 (modifikacija): • fenotipske promjene, itd.	Faza 3 (modifikacija): • ektopična aktivnost • gubitak inhibicije

Tablica 5. Patofiziološka kompleksnost neuropatske boli.

Klinička prezentacija	• gubitak osjeta • perzistirajuća bol • hiperalgezija • alodinija
Procesi	• degeneracija • regeneracija • ektopična aktivnost • centralna senzitizacija
Celularni mehanizmi	• povećanje ekscitabilnosti • "long term" facilitacija
Molekularni mehanizmi	• pojačana ekspresija i fosforilacija kanala

Tablica 6. Kliničke manifestacije i mehanizmi neuropatske boli.

Klinička manifestacija	Mogući mehanizmi
Gubitak osjeta	• oštećenje nociceptivnog sustava, perifernog ili centralnog
Perzistirajuća bol	• ektopična aktivnost • gubitak inhibicije
Mehanička ili hladna hiperalgezija, alodinija	• centralna senzitizacija • disinhibicija • descedentna facilitacija

Tablica 7. Najčešći entiteti periferne i centralne neuropatske boli.

Postherpetička neuralgija (PHN)
Dijabetička neuropatija
Neuropatska bol u ledima
Bol nakon traume i operacije
Neuropatska tumorska bol
Neuralgija trigeminusa
HIV – uzrokovana neuropatija
Neuropatska bol poslije moždanog udara
Multipla skleroza

Vrlo heterogeni entiteti periferne i centralne neuropatske boli imaju iste simptome i znakove: žarenje, probadanje, pečenje, trnci, toplina, hladnoća...

Tablica 8. Neuropatska bol i komorbiditet.

• uzrokuje poremećaj spavanja
• potencira anksioznost
• uzrokuje depresiju
• narušava kvalitetu života

Suvremenii pristup liječenju neuropatske boli

Racionalni pristup liječenju neuropatske boli počiva na kompleksnoj patofiziologiji - tzv. mehanističkom pristupu koji se logično nameće kao učinkovit koncept maladaptivne neuroplastičnosti.

Tablica 10. Liječenje neuropatske boli.

Međutim u kliničkoj praksi teško je prepoznati link između simptoma, znakova i prepostavljenih patofizioloških mehanizama zbog čega se liječenje osobito farmakološko temelji na simptomatskom pristupu, dakle na liječenju simptoma i znakova koje nam referira bolesnik. Često je potrebno veliko kliničko iskustvo, osobito u korištenju kombinirane farmakološke terapije što je i najčešće doktrina u liječenju boli (predugo traje titracija te pokušaji i pogreške u izboru najoptimalnije farmakoterapije).

Tablica 9. Glavni ciljevi u liječenju neuropatske boli.

1. smanjiti perifernu i centralnu sezitizaciju
2. smanjiti ektopičnu aktivnost
3. povećati centralnu inhibiciju
4. smanjiti centralnu facilitaciju
5. smanjiti simpatičku aktivnost
6. smanjiti komorbiditet

Završna preporuka

Hrvatsko društvo za liječenje boli, rukovodeći se preporukama Europske federacije neuroloških društava (EFNS), prihvatio je smjernice EFNS-a za farmakološko liječenje neuropatske boli. U vremenu medicine temeljene na dokazima, prihvaćene smjernice predstavljaju osnovu racionalnog liječenja neuropatske boli. Donošenje smjernica nužan je korak na putu sveobuhvatnog interdisciplinarnog liječenja boli, unaprjeđenja stručnog rada te kvalitete života bolesnika.

Urednički odbor hrvatskog izdanja EFNS smjernica za liječenje neuropatske boli:

Prim. mr. sc. Ante Barada, dr. med., Sveučilišna klinika „Vuk Vrhovac“, Zagreb,
Mira Fingler, dr. med., Klinička bolnica Osijek, Osijek,
Doc. dr. sc. Ivan Bielen, dr. med., Klinika za neurologiju Opće bolnice „Sveti Duh“, Zagreb.

Cijeloviti tekst smjernica za liječenje neuropatske boli može se pogledati na „web“ stranici Hrvatskog društva za liječenje boli: www.hdlb.org

FARMAKOLOŠKO LIJEĆENJE	STIMULACIJSKO LIJEĆENJE	KIRURŠKE INTERVENCIJE	PSIHOLOŠKI I DRUGI POSTUPCI
antidepresivi	TENS	dekompresija	kognitivno bihevioralna terapija
antikonvulzivi	stimulacija ledne moždine	simpatektomija	hipnoza
GABA agonisti	intracerebralna stimulacija	denervacija	relaksacija
topici	stimulacija motornog korteksa	hordotomija	bio - feedback
NMDA antagonisti	akupunktura	radiofrekventna lezija	fizikalna terapija
opioidi	laseroterapija	DREZ	kiropraktika
kanabinoidi		uklanjanje neuroma	

Tablica 11. Racionalni terapijski pristup neuropatskoj boli.

MEHANIZAM	TERAPIJSKA OPCIJA
Neuralno oštećenje	<ul style="list-style-type: none"> modifikacija same bolesti
Ektopična aktivnost	<ul style="list-style-type: none"> antikonvulzivi blokatori Na kanala otvarači K kanala? modulatori Ca kanala?
Gubitak inhibicije	<ul style="list-style-type: none"> agonisti opijatnih receptora, antidepresivi, agonisti alfa-2 adrenoreceptora agonisti GABA-ili glicin receptora?
Centralna senzitizacija	<ul style="list-style-type: none"> antagonisti glutamat receptora modulatori Ca kanala (npr. NK1, COX-2, NOS)?

Tablica 12. Klasifikacija dokaza za lijekove koji se koriste u liječenju bolne polineuropatije (PPN), postherpetičke neuralgije (PHN), neuralgije trigeminusa (TN) i centralne boli uz preporuke za prvi i drugi izbor u liječenju.

Bolno stanje	Razina A	Razina B	Razina C ili slab/proturječni rezultati s razinom dokaza A/B	Preporuke za prvi izbor	Preporuke za drugi ili treći izbor
PPN	gabapentin, opioidi ¹ , pregabalin, SNRI, TCA, tramadol	lamotrigin	topički kapsaicin, CBZ, levodopa, meksiletin, antagonisti NMDA, OXC, SSRI ² , topiramat, valproat	gabapentin, pregabalin, TCA	lamotrigin, opioidi, SNRI, tramadol
PHN	gabapentin, opioidi ³ , pregabalin, TCA	topički kapsaicin, topički lidokain, tramadol, valproat	antagonisti NMDA, lorazepam, meksiletin	gabapentin, pregabalin, topički lidokain (u bolesnika s malim područjem boli – alodinija), TCA	kapsaicin, opioidi, tramadol, valproat
TN	CBZ	OXC	baklofen, lamotrigin	OXC, CBZ	operacija
Centralna bol		kanabinoidi ⁴ (u MS-u), gabapentin (u SCI-u), pregabalin ⁵ (u SCI-u), amitriptilin (u CPSP-u), lamotrigin (u CPSP-u)	meksiletin, opioidi ⁶ (u bolima višestruke etiologije), valproat	amitriptilin, gabapentin, pregabalin ⁵	kanabinoidi ⁴ , lamotrigin, opioidi

Literatura:

1. Fingler M, Braš M, Neuropatska bol-patofiziologija, dijagnostika i liječenje, Grafika, 2006.
2. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 2008;70(18):1630-1635.
3. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain. 2008;136(3):380-387.
4. Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. CMAJ 2006;175:265-75.
5. Dworkin RH, O'Conor AB, Backonja M, Farrar JT. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendation. Pain 2007; 132:237-51.
6. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, et al. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. Pain 2004; 110: 461–469.
7. N. Attal, G. Cruccu, M. Haanpää, P. Hansson, T. S. Jensen, T. Nurmikko, C. Sampaio, S. Sindrup and P. Wiffen; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology 2006; 13: 1153–1169.

Akutni herpes zoster i postherpetična neuralgija

Mira Fingler, dr. med.

Odsjek za liječenje boli

Odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje

Klinička bolnica Osijek

E-pošta: fingler.mira@kbo.hr

Akutni herpes zoster

Akutni herpes zoster (AHZ) je neurokožna infektivna bolest uzrokovana reaktivacijom varičela zoster virusa. Može se javiti desetljećima nakon primarne infekcije te latencije virusa u ganglijima stražnjih senzornih ili kranijalnih živaca. Karakterizira je jaka prodromalna bol u zahvaćenim dermatomima, a potom najčešće unilateralni makulopapulozni te vezikulozni osip. Kožne eflorescencije najčešće zacijeljuju dva do četiri tjedna nakon početka bolesti te zaostaju kao svijetle ili tamnije promjene pigmenta kože. Egzaktni mehanizmi reaktivacije i multiplikacije virusa nisu sasvim jasni ali je pad staničnog imuniteta u podlozi bolesti uvijek prisutan, neovisno o tome je li posljedica starosti ili jatrogene imunosupresije.

Epidemiologija

Incidencija AHZ značajno raste starenjem opće populacije i prema posljednjim istraživanjima kreće se od 7-11 na 1000 stanovnika starijih od 65 godina. Značajno je veća i dostiže višestruke vrijednosti kod imunokompromitiranog bolesnika nakon kemo- i radioterapije, imunosupresije u transplantacijskoj medicini, itd. Prognoze su da će zbog sve starije populacije milijuni i milijuni ljudi postati žrtve ove neugodne bolesti kao i njene najteže komplikacije, postherpetične neuralgije (PHN). Novija istraživanja su pokazala da 9 do 34% oboljelih od akutnog herpesa zoster razvije kroničnu neuropatsku bol (PHN). Osim visoke dobi kao glavnog rizičnog čimbenika za kronifikaciju, navode se opsežne kožne eflorescencije, jaka prodromalna bol kao i izostanak ili kašnjenje antiviralne terapije. U novije vrijeme provodi se vakcinacija starije populacije koja je značajno smanjila incidenciju AHZ i PHN. Provedena je vakcinacija 39 000 ispitanika, što je rezultiralo smanjenjem incidencije oboljevanja od AHZ za 51,3 %, a incidenciju PHN za 66,5 % (Oxman et al. 2005.)

Klinička obilježja

Snažni inflamatorni odgovor kao posljedica akutne infekcije (viremije) i prije izbijanja promjena na koži uzrok je vrlo neugodne i često neobjasnjive prodromalne boli (zbog nejasne diferencijalne dijagnostike bolesnik je često podvrgnut nepotrebnim dijagnostičkim procedurama CT, MR, RTG itd.). Oko 70-80 % bolesnika referira intermitentnu ili konstantnu prodromalnu bol u trajanju od 2-3 dana, ponekad

i duže. Najčešće je opisuju kao pekuću, žareću, gnječeću, probadajuću u zahvaćenim dermatomima, koja snažno interferira s kvalitetom življenja prije svega poteškoćama spavanja kao i drugih dnevnih aktivnosti. Akutni herpes zoster prema intenzitetu boli i trajanju možemo podijeliti u nekoliko faza:

1. Prodromalna faza traje 2-3 dana, ponekad do jednog tjedna.
2. Akutna herpetična neuralgija prosječno traje 30 dana nakon izbijanja osipa.
3. Subakutna herpetična neuralgija traje od 30 do 120 dana nakon izbijanja osipa.

Nakon 3 do 6 mjeseci bolest gubi sva obilježja akutnog bolnog entiteta i prelazi u često vrlo neugodnu i refrakternu kroničnu neuropatsku bol. Najčešće su zahvaćeni torakalni i lumbosakralni dermatomi u 36 do 48%, te trigeminalni i cervicalni živci u 8-28%.

Liječenje

Glavni ciljevi liječenja su što uspješnija kontrola boli, ubrzanje zacijeljivanja kožnih promjena, te smanjenje rizika razvoja komplikacija poput PHN, sekundarne infekcije, postherpetičnog pruritusa, itd. Farmakoterapija je kamen temeljac u liječenju akutnog herpesa zoster, prije svega antiviralna terapija (Tablica 1. i 2.), kao i analgetска terapija. Kontrolirana klinička ispitivanja dokazala su da samo pravovremeno i u punoj dozi primijenjena antiviralna terapija (72 sata nakon izbijanja osipa) značajno smanjuje težinu akutne bolesti kao i nastup komplikacija. Smanjenje boli je sljedeći važan korak u algoritmu liječenja AHZ, a provodi se paracetamolom, slabim opioidima, jakim opioidima, antidepresivima i antikonvulzivima. Lokalna terapija je najčešće otopina aspirina u 70%-nom etilnom alkoholu koja ubrzava zacijeljivanje kožnih eflorescenci kao i prevenciju sekundarnih infekcija. Nefarmakološko liječenje TENS-om indicirano je u svim fazama AHZ, osim oftalmičkog AHZ. Što se tiče peroralne primjene kortikosteroida postoje određene kontroverze i prema zadnjim preporukama njihova korisnost je upitna, a može dovesti i do diseminacije same bolesti.

Invazivno liječenje može pomoći u refrakternim slučajevima. Osobito mogu biti korisni nervni blokovi poput simpatičke blokade ganglija stelatuma (lokalni anestetik, steroid), epiduralna ili intratekalna aplikacija steroida, radiofrekventna lezija te spinalna stimulacija kralježnice (SCS).

Zaključak

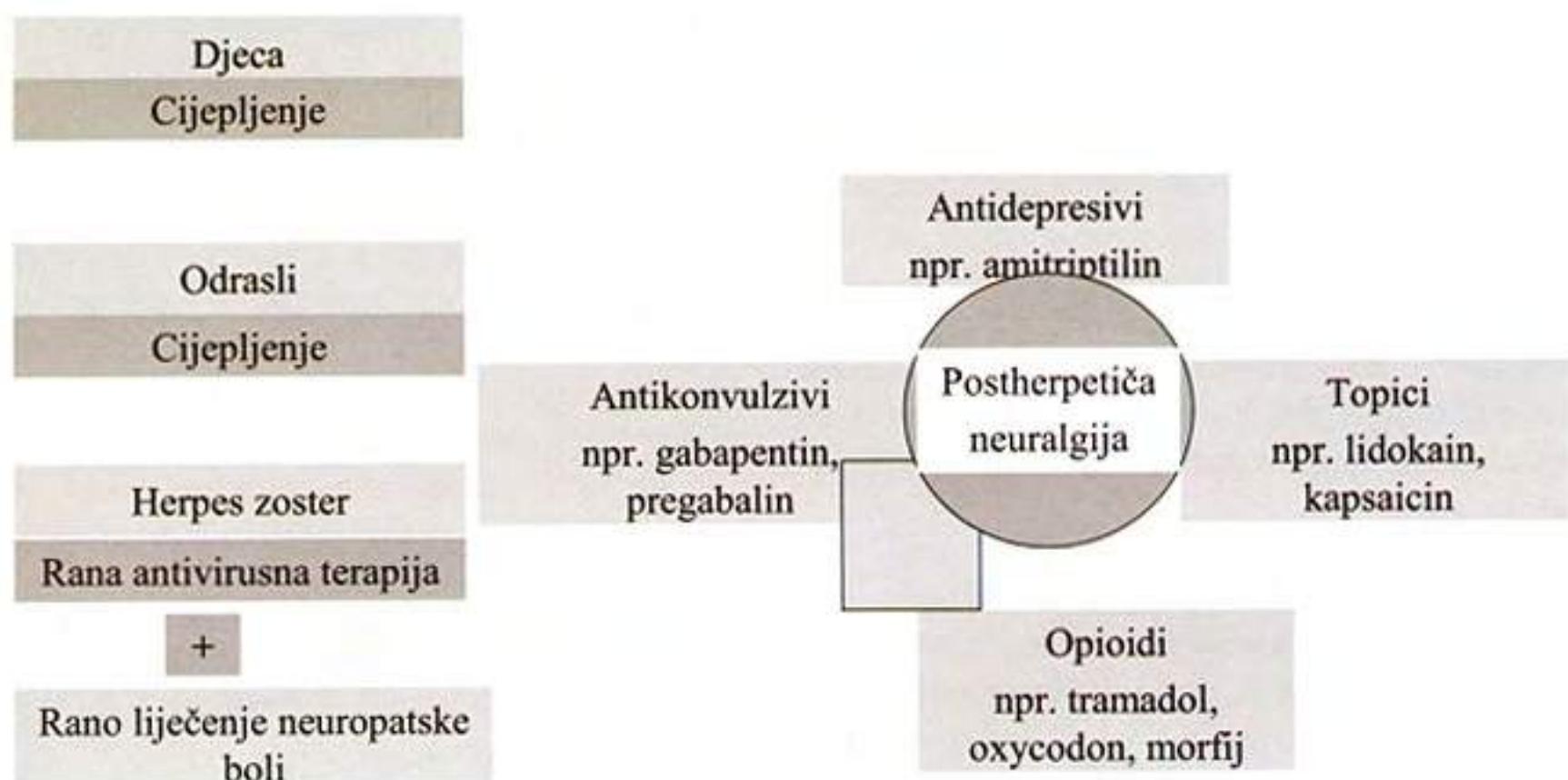
Važno je naglasiti da se u liječenju AHZ najčešće radi o naročito vulnerabilnoj skupini bolesnika s promijenjenom neurofiziologijom i neurobiologijom boli te smanjenim kognitivnim sposobnostima. U farmakološkom kontekstu treba voditi računa o izmijenjenoj farmakodinamici i farmakokineticu te farmakološko liječenje prilagoditi svakom pojedinom bolesniku.

Tablica 1. Oralna antiviralna terapija akutnog herpesa zostera.

LIJEK	DOZA	TRAJANJE LIJEČENJA U DANIMA	NUSPOJAVE
Aciklovir	800 mg 5x dnevno	7-10	mučnina, glavobolja
Brivudin	125 mg 1x dnevno	7	mučnina, glavobolja
Famciklovir	500 mg 3x dnevno	7	mučnina, glavobolja
Valaciclovir	1000 mg 3 x dnevno	7	mučnina, glavobolja

Tablica 2. Smjernice za farmakološko liječenje akutnog herpesa zostera.

TJEDAN	LIJEK
Prvi tjedan	<ul style="list-style-type: none"> • antiviralni lijek • Zaldiar 3x1 tbl. i lokalno aspirin u alkoholu • +TENS
Drugi tjedan	<ul style="list-style-type: none"> • Lokalno aspirin u 70%-tnom alkoholu • Tramadol R 2x 100 • + TENS
Treći tjedan	<ul style="list-style-type: none"> • Tramadol R 2x100 mg • Pregabalin 2x75 mg ili • Gabapentin početi s malom dozom i postepeno povećavati ili • Amytriptilin 1x 5-10 mg navečer • +TENS
Četvrti tjedan	<ul style="list-style-type: none"> • Zaldiar • Sekvencijalna kombinacija antidepresiva i antikonvulziva

Slika 1.

Postherpetična neuralgija

PHN je kronični neuropatski bolni sindrom i najčešća komplikacija akutnog herpesa zoster. Može trajati mjesecima i godinama, a karakterizira je perzistirajuća, spontana, žareća, pekuća bol s ili bez paroksizama, značajno kompromitirajući kvalitetu življenja, a incidencija i prevalencija raste sa starenjem i padom staničnog imuniteta te provođenjem imunosupresivne terapije (nakon liječenja kemoterapijom, kortikosteroidima). Kod bolesnika s rakom predstavlja često dominantan uzrok boli u remisijama samog karcinoma. Očekuje se povećanje incidencije zbog sve starije opće populacije kao i porasta malignih bolesti. Prediktori za razvoj PHN-a su jaka akutna bol, ekstenzivne kožne promjenete neprovodene antiviralne terapije. Klinička fenomenologija se manifestira hiperalgezijom, alodynijom te postherpetičkim pruritisom. Liječenje PHN-a se provodi farmakološki (smjernice EFNS za neuropatsku bol koje je prihvatio HDLB) te nefarmakološkim procedurama (TENS, Laser, akupunktura). U novije vrijeme provodi se vakcinacija starije životne populacije koja u preko 90% slučajeva prevenira nastajanje akutnog herpesa zoster i postherpetične neuralgije.

Literatura

- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Eng J Med.* 2005;352:2271-84.

- Seward J. Epidemiology of Varicellae. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella-zoster virus: virology and clinical management.* Cambridge: Cambridge University Press, 2000:187-205.
- Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med.* 2005;20:748-53.
- Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complication of the reactivation of varicella zoster virus. *N Engl J Med.* 2000;342:635-45.
- Jung BF, Johnson RW, Griffin DRJ, Dworkin RH. Risk factor for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology.* 2004;62:1545-51.
- Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *ANN Intern Med.* 2004;140:441-51
- Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW Jr, et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996;125:376-83.
- Dworkin RH, Schmader KE. Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis.* 2003;36:877-82.
- Browsher D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13:327-31.

Novosti o aktivnostima KROHEM-a

Poštovani članovi Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KROHEM,

U tekućoj radnoj godini zadali smo sebi i svojim članovima ciljeve koje smo donekle i ispunili. Iskoristila bih priliku i upoznala Vas sa zadacima koje smo ostvarili.

Na radnom mjestu tajnice KROHEM-a radim od 1. svibnja 2009. Do sastanka u Đurđevcu prikupljali smo stručnu, financijsku i materijalnu pomoć kako bismo mogli organizirati dolazak, smještaj i kongresne aktivnosti naših članova.

U tom razdoblju do sastanka formirali smo ured Krohema (smješten na adresi Trg hrvatskih velikana 2, 10 000 Zagreb), adresu e-pošte (krohem@gmail.com), telefonsku liniju i faks (broj 01-4850-054), i cijelu administraciju (računovodstvo). Također smo pokrenuli izradu web stranice (www.krohem.hr), koja je ovih dana i izašla na webu.

Vezano za formiranje nacionalnog registra dogovorili smo i virtualni dio na serveru CarNet-a za naš budući Nacionalni registar.

Izradili smo i naš 1. Bilten koji jako dobro primljen u stručnim krugovima, a sada smo dovršili i 2. broj Biltena u kojem je svojim tekstovima ponovo sudjelovalo puno članova KROHEM-a

Nakon sastanka u Đurđevcu, na kojem sam i službeno prihvaćena kao tajnica udruge KROHEM, obišla sam i sve naše članove na njihovim radnim mjestima diljem Hrvatske, koji su me jako lijepo primili na čemu im zahvaljujem, a sve s ciljem da članove i njihove probleme još bolje upoznam kako bismo ih što bolje rješavali.

U nadi da će nam plan i program za sljedeću godinu biti jednako uspješan,

srdačno Vas pozdravljam

oecc. Dijana Perčin
tajnica KROHEM-a

