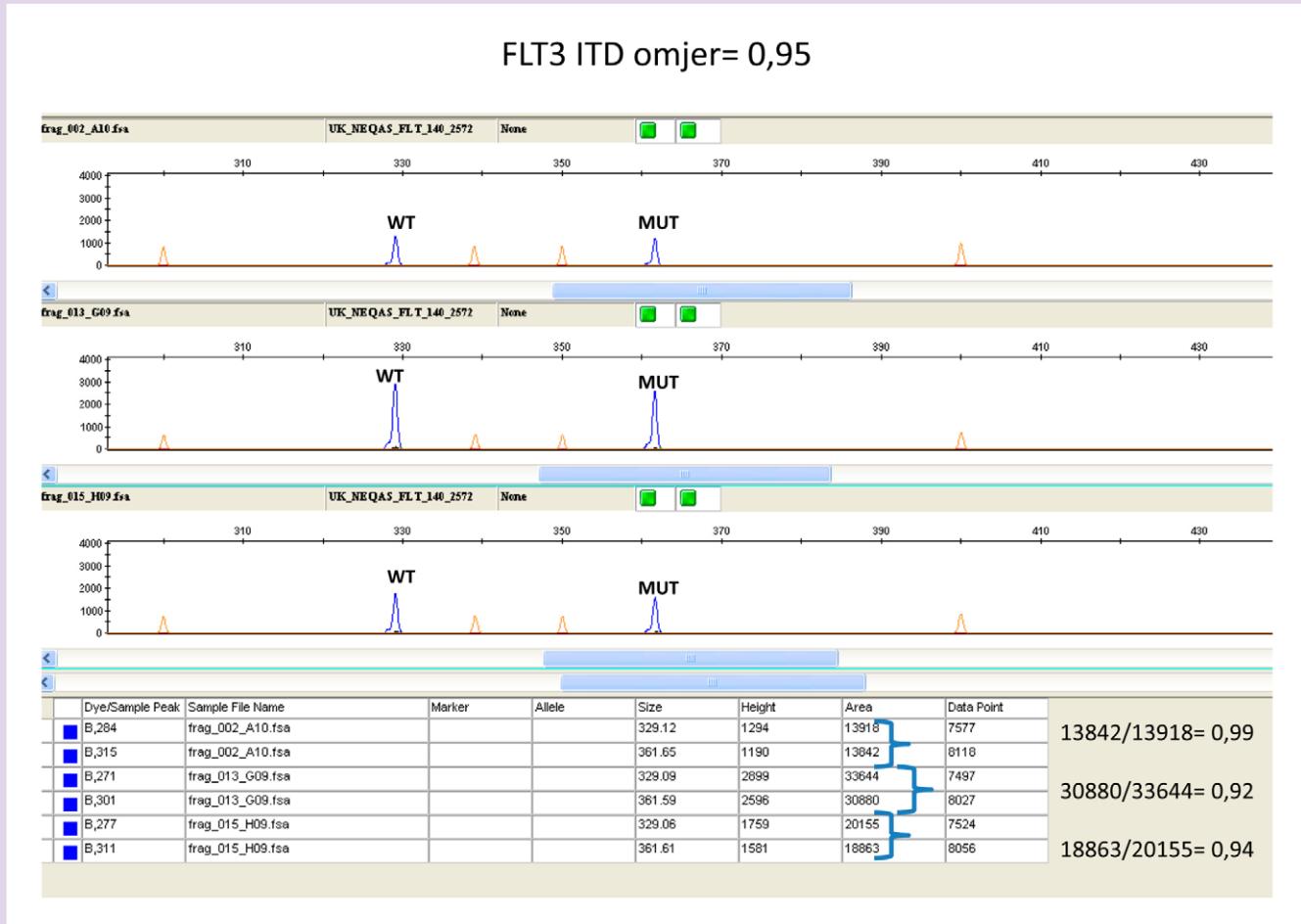


Bilten Krohema

Glasilo Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KroHem



Volumen 11., Broj 1.

KroHem

Impresum

Bilten Krohema

Glasilo Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KroHem

Volumen 11., Broj 1., Svibanj 2019.

ISSN 1847-2273 (tiskana inačica)

ISSN 2584-7244 (mrežna inačica, on-line)

Nakladnik:

Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti KroHem

Za nakladnika:

Igor Aurer

Glavni urednik:

Dražen Pulanić

Tajnica Uredništva:

Lana Desnica

Uredništvo:

Srđana Čulić, Ivan Host, Inga Mandac Rogulj, Vlatka Periša, Mario Piršić

Tajnica KroHem-a:

Dijana Perčin

Autori tekstova:

Igor Aurer

Renata Babok-Flegarić

Sandra Bašić Kinda

Viktor Blaslov

Ana Boban

Martina Bogeljić Patekar

Božena Coha

Dubravka Čaržavec

Sanja Davidović-Mrsić

Lana Desnica

Irena Drmić Hofman

Klara Dubravčić

Antica Duletić-Načinović

Ivana Franić Šimić

Petar Gaćina

Magdalena Grce

Renata Gutt-Nuk

Velka Gverić-Krečak

Hrvoje Holik

Branimir Jakšić

Ozren Jakšić

Ika Kardum-Skelin

Paula Kilić

Ivan Krečak

Inga Mandac Rogulj

Martina Marjanović

Mirta Mikulić

Karla Mišura Jakobac

Zdravko Mitrović

Alen Ostojić

Slobodanka Ostojić Kolonić

Steven Živko Pavletić

Vlatko Pejša

Zinaida Perić

Vlatka Periša

Dražen Pulanić

Ena Ranković

Ivo Radman

Mirela Raos

Pavle Rončević

Antonela Samardžić

Ranka Serventi-Seiwerth

Jasminka Sinčić-Petričević

Zoran Šiftar

Anita Škrtić

Željka Tkalcic Švabek

Matea Vinković

Marijo Vodanović

Radovan Vrhovac

Renata Zadro

Uputa suradnicima:

Materijali se šalju na adresu uredništva „Bilten Krohema“, Buzinski prilaz 10, 10 010 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.

Svi dosadašnji brojevi Biltena Krohema u potpunosti su dostupni na web stranicama KroHem-a: www.krohem.hr

Opis slike na naslovnici:

Dokazivanje duplikacije u genu za FLT3 i izračun omjera mutiranog i divljeg tipa FLT3 fragmentarnom analizom, ustupljeno i priredene ljubaznošću prof. dr. sc. Renate Zadro, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb.

Sadržaj

Igor Aurer:	
Uvodnik	2
Igor Aurer:	
Novosti u Konsenzusu o dijagnostici i liječenju limfoma	3
Vlatko Pejša, Branimir Jakšić, Slobodanka Ostojić Kolonić, Sandra Bašić Kinda, Božena Coha, Velka Gverić-Krečak, Ozren Jakšić, Jasmina Sinčić-Petričević, Petar Gaćina, Ika Kardum-Skelin, Martina Bogeljić Patekar, Antica Duletić-Načinović, Igor Aurer:	
Smjernice za liječenje kronične limfocitne leukemije – veljača 2019.	4
Mirta Mikulić, Ranka Serventi-Seiwerth:	
Protokol „CLAG“ za liječenje odraslih bolesnika s refraktornom i relapsnom akutnom mijeloičnom leukemijom – R/R AML – prijedlog KroHem-ove Radne skupine za akutne leukemije	8
Inga Mandac Rogulj, Karla Mišura Jakobac:	
Omjer neutrofila i limfocita te broj trombocita kao prognostički čimbenik u mijelodisplastičnom sindromu	11
Alen Ostojić, Pavle Rončević, Ivo Radman:	
Primjena eritropoetina u liječenju bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom – kratki osvrt i iskustvo KBC-a Zagreb	13
Dubravka Čaržavec:	
Tromboza splanhničnih vena u mijeloproliferativnim neoplazmama	16
Željka Tkalcic Švabek, Ivana Franić Šimić:	
Varijantne translokacije Philadelphia kromosoma	19
Sanja Davidović-Mrsić, Anita Škrtić:	
Zaključci Radne skupine za citogenetiku, KroHem, 6. travnja 2019. godine	21
Klara Dubravčić, Zoran Šiftar:	
Zaključci Radne skupine za imunofenotipizaciju, KroHem, 6. travnja 2019. godine	22
Irena Drmić Hofman, Renata Zadro:	
Zaključci Radne skupine za molekularnu dijagnostiku, KroHem, 6. travnja 2019. godine	23
Marijo Vodanović, Inga Mandac Rogulj, Ivan Krečak, Hrvoje Holik, Renata Babok-Flegarić, Renata Gutt-Nuk, Martina Marjanović, Dražen Pulanić:	
Opservacijska studija KroHem-a o prvim pregledima anemija u hematološkim ambulantama	26
Dražen Pulanić, Mirela Raos, Matea Vinković, Paula Kilić, Vlatka Periša, Zdravko Mitrović, Inga Mandac Rogulj, Hrvoje Holik, Velka Gverić-Krečak, Ivan Krečak, Viktor Blaslov, Ena Ranković, Antonela Samardžić, Ana Boban, Marijo Vodanović:	
Prospektivna opservacijska studija KroHem-a o autoimunosnim hemolitičkim anemijama	28
Dražen Pulanić, Lana Desnica, Antonela Samardžić, Zinaida Perić, Magdalena Grce, Radovan Vrhovac, Steven Živko Pavletić:	
Najugledniji eksperti za GvHD i ostale komplikacije nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica u Zagrebu	29
Vlatka Periša:	
Kalendar predstojećih hematoloških skupova	32

Uvodnik

Drage kolegice i kolege, članice i članovi KroHem-a,

uskoro ćemo se ponovno naći, ovaj put na našoj obali u Starigradu Paklenici podno Velebita! Uvjeren sam da će, usprkos lijepoj okolici, posjećenost prezentacija na sastanku biti odlična, da ćemo svi nešto novo naučiti i pokrenuti nove inicijative.

Prošli sastanak u Tuhelju je ponovno bio vrlo uspješan. Glas o KroHem-ovim sastancima se daleko čuje što rezultira sve većim interesom za sudjelovanje kolega iz drugih zemalja koji nisu naši članovi, stoga je Upravni odbor donio odluke koje to omogućuju. Naravno, na radnim sastancima radnih skupina četvrtkom popodne i skupštini KroHem-a će i dalje sudjelovati samo članovi.

Što se novih inicijativa i aktivnosti tiče, Radna skupina za benigne hematološke bolesti je pokrenula dva istraživanja o anemijama, o čemu će nas izvestiti na plenarnom dijelu proljetnog sastanka. Početkom travnja je u Zagrebu održan radni sastanak o sofisticiranoj laboratorijskoj dijagnostici zločudnih hematoloških bolesti. O tome možete više pročitati kasnije u ovom broju Biltena i čuti na plenarnom dijelu sastanka posvećenom aktivnostima Radne skupine za laboratorijsku dijagnostiku, no možda je još značajnije što ćemo na temelju tih zaključaka pokušati utjecati na tijela odgovorna za organizaciju hrvatskog zdravstva da se ova dijagnostika osu-

vremenji i učini dostupnom svim našim bolesnicima kojima je potrebna. Naposljetku, drago mi je da vas mogu obavijestiti da je sažetak Radne skupine za limfome o ishodima liječenja limfoma plaštenih stanica prihvaćen kao poster na ovogodišnjem kongresu EHA-e. Obzirom da je sadržaj do kongresa pod embargom, rezultate ćete moći pročitati u idućem broju Biltena.

Zato ćete u ovom broju Biltena moći pročitati nove preporuke za liječenje kronične limfocitne leukemije i prijedloge promjena Konsenzusa o liječenju limfoma. Dobre vijesti stižu i iz Radne skupine za multipli mijelom. Izgleda da će se konačno, nakon dugog pregovaranja s HZZO-m i velikog truda naših članova, na Osnovnoj listi lijekova i listi Posebno skupih lijekova pojaviti dugo očekivani novi pripravci za liječenje multiplog mijeloma. Time će se i u ovoj bolesti naše mogućnosti liječenja skoro potpuno izjednačiti s onima u najrazvijenijim zemljama svijeta!

Na kraju, molim Vas da u svojim kalendarima zapišete da će se jesenski sastanak KroHem-a održati od 7. do 9.11. 2019. u Vinkovcima.

U očekivanju skorog viđenja u Starigradu, puno Vas pozdravlja

Vaš predsjednik KroHem-a
Prof. dr. sc. Igor Aurer

Novosti u Konsenzusu o dijagnostici i liječenju limfoma

Igor Aurer

Zavod za hematologiju

Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Novi podaci, ali i nove cijene lijekova dovele su do potrebe manjih promjena u preporukama o sustavnom liječenju u našem Konsenzusu o dijagnostici i liječenju limfoma.

U Hrvatskoj je istekao patent lenalidomidu pa je cijena lijeka počela padati. Za očekivati je da će se taj trend nastaviti što će omogućiti njegovo šire korištenje. Prošle godine objavljeni rezultati pokazuju da se kombinacijom lenalidomida i rituksimaba u prvoj liniji liječenja indolentnih limfoma i limfoma plaštenih stanica te u relapsu indolentnih limfoma postižu rezultati slični onima koji se postižu kombinacijom rituksimaba i kemoterapije. Postoji razlika u vrsti, ali ne u težini ili učestalosti nuspojava. Na temelju toga, treba ovaj vid liječenja dodati u terapijske opcije za liječenje relapsno/refraktornih indolentnih nodalnih B-NHL i limfoma plaštenih stanica. Terapija se sastoji od uvodne terapije i održavanja, a postoje različite sheme doziranja. Najjednostavnija je ona po kojoj se rituksimab primjenjuje na uobičajen način, a lenalidomid se u uvodnoj terapiji daje u dozi od 20 mg dnevno tijekom 3 tjedna svaka 4 tjedna kroz 6 ciklusa te 10 mg dnevno u održavanju. Terapija održavanja u indolentnih limfoma traje 2 godine, a u limfomu plaštenih stanica se barem rituksimab treba nastaviti do pojave toksičnosti ili progresije bolesti. Dozu lenalidomida treba smanjiti u slučaju nuspojava ili bubrežnog zatajenja na isti način kako se to čini u liječenju multiplog mijeloma.

Sljedeća promjena se tiče liječenja B-velikostaničnih limfoma. Kontrolirana randomizirana studija u bolesnika s novootkrivenim DLBCL-om st. II bez čimbenika rizika (aaIPI=0) je pokazala da je dovoljno dati 4 ciklusa R-CHOP-a i još 4 doze rituksimaba. Retrospektivna analiza Goya studije je pokazala da 8 ciklusa R-CHOP-a ni u kojoj podskupini bolesnika ne postižu bolje rezultate od 6 ciklusa R-CHOP-a i 2 R-a. U skladu s tim treba promijeniti preporuke o liječenju B-velikostaničnih limfoma kako slijedi:

B-VELIKOSTANIČNI LIMFOM (B-LCL)

1. linija, stadij II-IV

aaIPI=0, bez masivne bolesti: 4x R-CHOP + 4x R
aaIPI=1 ili 0 s masivnom bolešću: 6x R-CHOP +

2x R

< 60 g. i aaIPI>1: 6x R-CHOEP14 + 2x R ili 6x DA-R-EPOCH

Alternativa: 6x R-CHOP21 + 2x R

>60 g i aaIPI >1: 6x DA-R-EPOCH

Alternativa: 6x R-CHOP21 + 2x R

Ova promjena će rezultirati smanjenim rizikom od srčanih bolesti u izliječenih bolesnika.

Što se B-staničnih limfoma visokog stupnja malignosti s translokacijama *MYC* i *BCL2* ili *BCL6* gena (poznatijih kao "double hit" limfomi) tiče, retrospektivne studije su pokazale da se u bolesnika s lokaliziranim bolešću kraćom imunokemoterapijom nakon čega slijedi zračenje ne postižu dobri rezultati. Takav oblik liječenja nije ni bio preporučen u našem Konsenzusu pa tu promjene nisu potrebno. No, obzirom na gore navedene rezultate analize Goya studije, vjerojatno treba preporučen broj ciklusa DA-R-EPOCH-a i R-CHOEP-a smanjiti na 6, naravno uz dodatak 2 ciklusa rituksimaba.

Naposljetu, novi rezultati iz NCI-a pokazuju da se u bolesnika starijih od 75 godina broj ciklusa DA-R-EPOCH-a može smanjiti na 4 ili čak 3 s tim da se u prva dva daju po dvije doze rituksimaba. Povoljnim odgovorom se smatra najmanje PR nakon 2 ciklusa DA-EPOCH-a i 4 doze rituksimaba. Prema tome ćemo u preporuke za prvu liniju liječenja B-velikostaničnih limfoma dodati opciju:

>75 g i aaIPI >1: 2x DA-2R-EPOCH + 1-2x DA-R-EPOCH + 2-3x R.

Smjernice za liječenje kronične limfocitne leukemije – veljača 2019.

**Vlatko Pejša¹, Branimir Jakšić², Slobodanka Ostojić Kolonić², Sandra Bašić Kinda³, Božena Coha⁴,
Velka Gverić-Krečak⁵, Ozren Jakšić¹, Jasmina Sinčić-Petričević⁶, Petar Gaćina⁷,
Ika Kardum-Skelin², Martina Bogeljić Patekar², Antica Duletić-Načinović⁸, Igor Aurer³**

¹*Klinička bolnica Dubrava,*

²*Klinička bolnica Merkur,*

³*Klinički bolnički centar Zagreb,*

⁴*Opća bolnica Slavonski Brod,*

⁵*Opća bolnica Šibenik,*

⁶*Klinički bolnički centar Osijek,*

⁷*KBC Sestre milosrdnice*

⁸*Klinički bolnički centar Rijeka*

2016. prihvaćene su smjernice KroHem-a za liječenje kronične limfocitne leukemije (KLL), a 2017. su izvršene dopune (1). Smjernice su se pokazale vrlo primjerenim, te nije bilo praktičnih potreba za izmjene sve do polovine 2018. godine. Bila je preporučena primjena obinutuzumaba i klorambucila za bolesnike lošijeg općeg stanja u prvoj liniji liječenja. Inhibitori B-staničnog receptora (BCR) – ibrutinib i idelalisib s rituksimabom - preporučeni su za bolesnike s delecijom 17p, bez obzira na liniju liječenja, te za rani relaps. Već tada smo imali i preporuku za liječenje venetoklaksom (monoterapija) bolesnika s delecijom 17p koji nisu odgovorili ili nisu bili podobni za liječenje inhibitorima BCR-a.

Novosti koje su sugerirale potrebu dopuna i izmjena dosadašnjih smjernica ili potvrdu pozicije novih lijekova:

- EHA 2018: nakon perioda praćenja (cca 5 godina) osim PFS-a pokazuje se i signifikatno produljenje sveukupnog preživljjenja (OS) u grupi bolesnika liječenih obinutuzumabom i klorambucilom u usporedbi s rituksimabom i klorambucilom (2).
- GREEN neusporedna studija u grani obinutuzumab bendamustin pokazuje nakon praćenja od 33 mjeseca 2-godišnji PFS od oko 82%, a koji se ne razlikuje u *fit* i *unfit* bolesnika (3).
- 23. veljače 2018. dolazi informacija iz EMA-e (a po inicijativi iz tvrtke Gilead) da se lijek Zyde-

lig (idelalisib) u kombinaciji s rituksimabom i bendamustinom povlači iz uporabe u liječenju KLL. Ostaje preporuka za kombinaciju idelalisiba s monoklonskim anti-CD20 protutijelom u refraktornoj i relapsnoj bolesti. Idelalisib s rituksimabom ostaje i opcija za liječenje u prvoj liniji bolesnika s TP53 aberacijom (del 17p i/ili mutacija TP53) ako bolesnici ne mogu biti liječeni na drugi način (4).

- ASH 2018: uz već prethodno afirmirajuće rezultate ibrutiniba u duljem praćenju u Resonate-2, još tri studije (Illuminate (5), Alliance(6) i ECOG 1912 (7)) potvrđuju superiornost ibrutiniba u prvoj liniji liječenja prema standardnoj kemoimunoterapiji. Jedino skupina mlađih bolesnika s mutiranim IGHV i bez delecije 11q ima rezultate kemoimunoterapije (BR, FCR) usporedive s ibrutinibom (6,7). Murano studija pokazuje izuzetnu učinkovitost venetoklaksa u kombinaciji s rituksimabom u liječenju relapsno/refraktorne kronične limfocitne leukemije (8).

Na stastanku KroHem-a u Tuhelju (15.11.2018.) naznačena je potreba za izmjene/dopune smjernica i iznesen je prijedlog koji je prihvaćen te dorađen i usvojen na sastanku Radne skupine za kroničnu limfocitnu leukemiju u Splitu 22. veljače 2019. Nove smjernice (**KroHem v1.2019**) su rezultat prethodnih smjernica, relevantnih kliničkih studija faze 3 i sukladne su s najvažnijim međunarodnim smjernicama za liječenje KLL (NCCN, ESMO).

Tablica 1. PRVA LINIJA LIJEČENJA B-KLL (KroHem v1. 2019)

Stadij	% ^a	Molekularna citogenetika	% ^b	Opće stanje	% ^b	Prva linija liječenja	
						Standard ^c / Druga opcija ^d	
Bez simptoma ; Binet: A-B ; Rai 0-II; TTM<9 (15)	33	Nevažno		Nevažno		Ništa (W&W)	
Binet C, Rai III-IV; TTM>15; ili prisutnost simptoma bolesti (prisutne indikacije za liječenje)	67	Bez del(17p) / TP53 mut	93	Dobro	32	Ibrutinib (1) ^e FCR (1) ^f B + anti CD20 ^g	
				Loše	61	Chl + Obi (1) Ibrutinib (1) B + anti CD20 Chl + R	Obi R Chl
		Del(17p) / TP53 mut	7	Nevažno	7	Ibrutinib Idelalisib + R ^h Venetoklaks ± R ⁱ	Alo-SCT ^j

Klinički pokusi se preporučuju za sve podskupine, mi čvrsto vjerujemo da oni unapređuju razinu skrbi.

- a) Prikazani postoci su procijenjeni na temelju podataka iz zapadnih zemalja i Hrvatske.
- b) Postoci bolesnika s različitim općim stanjem i molekularno genetičkim grupama odnose se na liječene bolesnike. Dobro opće stanje je definirano s dobi manjom od 65 godina uz CIRS skor manji od 6. Mlađi bolesnici uz CIRS skor od 6 i više, te bolesnici s 65 godina ili više (bez obzira na CIRS skor) svrstavaju se kao loše opće stanje.
- c) Standardna liječenja su poredana prema poželjnijom redoslijedu, liječenja s potpunim konsenzusom su označena (1).

FCR (fludarabin, ciklofosfamid i rituksimab);

B = bendamustin; Chl = klorambucil;

R = rituksimab; Obi = obinutuzumab;

Alo-SCT = alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica

d) Modalitet liječenja ukoliko bolesnici nisu podobni za standardnu opciju.

e) Za bolesnike s nemutiranim IGHV i/ili del11q.

f) U bolesnika s mutiranim IGHV i bez del11q do 65 godina starosti, bez bitnijih komorbiditeta.

g) Za bolesnike manje dobrog stanja (koji ne mogu tolerirati punu dozu fludarabina). Anti CD20 monoklonska protutijela podrazumijevaju: rituksimab, obinutuzumab i ofatumumab.

h) uz obvezu anti-infektivne profilakse i nadzora CMV-a, samo u bolesnika nepodobnih za liječenje ibrutinibom.

i) kod bolesnika nepodobnih za liječnje inhibitorima BCR-a.

j) opcija u remisiji.

Tablica 2. LIJEČENJE RELAPSA/REFRAKTORNE B-KLL (KroHem v1. 2019)

Stadij	% ^a	Molekularna citogenetika	%	Opće stanje	%	Liječenje		Produženo / Održavanje
						Standard ^b		
Rani (< 3 godine za FCR; < 2 godine za ostalo)	40	Bez del(17p) / TP53 mut	29	Dobro	9	Ibrutinib (1) ^c Venetoklaks + R (1) ^c Idelalisib + R (1)	FCR ^d B + anti CD20 ^{d, e}	→Alo-SCT →antiCD20 ^f
				Loše	20		B + anti CD20 ^{d, e} Chl + anti CD20 ^{d, e}	→antiCD20 ^f
				Dobro & Loše	11	Ibrutinib (1) ^c Venetoklaks + R (1) ^c Idelalisib + R (1)		→Alo-SCT →antiCD20 ^f
Kasni (> 2/ > 3 godine ovisno o prvoj liniji liječenja)	60		60	Dobro & Loše		Ponovi prvu liniju (ili odabratи od gore navedenog)		

Preporuke za *salvage* liječenje su mnogo složenije nego u prvoj liniji liječenja. Treba uzeti u obzir dodatne kriterije ovisno o tipu liječenja u prvoj liniji, te o opaženom trajanju odgovora. Klinički pokusi se preporučuju za sve podskupine, mi čvrsto vjerujemo da oni unapređuju razinu skrbki.

a) Prikazani postoci ranih i kasnih relapsa su procijenjeni temeljem podataka zapadnih zemalja (Hallek 2010, Eichorst 2015, Shustik 2017, slovenski registar za rak). U analizi su i ranije procjene iz KB Dubrava. Rani relaps je definiran kao relaps unutar 3 godine nakon završenog liječenja FCR-om, a unutar 2 godine za ostale modalitete liječenja. Postoci bolesnika u lošem općem stanju i bolesnika s del(17p) teže povećaju. Dobro opće stanje je definirano s dobi manjom od 65 godina uz CIRS skor manji od 6. Mlađi bolesnici uz CIRS skor od 6 i više, te bolesnici s 65 godina ili više (bez obzira na CIRS skor) svrstavaju se kao loše opće stanje.

FCR (fludarabin, ciklofosfamid i rituksimab);
B = bendamustin; Chl = klorambucil;
R = rituksimab; Alo-SCT = alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica.

b) Standardna liječenja su poredana prema poželjnom redoslijedu (osim situacije s ibrutinibom i venetoklaksom + R koji su jednako vrijedni, vidi točku c), ali terapijska odluka treba za svakog pojedinog bolesnika biti donesena na temelju integracije kliničkih podataka i bolesnikovih preferencija. Sva liječenja su 2A ili manje prema NCCN konsenzusu, liječenja s najvišim stupnjem (potpuni konsenzus) su označena (1).

c) Jednako vrijedne terapije (izbor ordinarijusa).

d) Ako nije u prvoj liniji.

e) Anti CD20 monoklonska protutijela podrazumijevaju: rituksimab, obinutuzumab i ofatumumab.

f) Ofatumumab značajno produljuje PFS kod bolesnika koji su dobro odgovorili u drugom ili trećem odgovoru na kemoimunoterapiju, odobren od FDA.

Literatura:

1. Jakšić B, Pejša V, Ostojić-Kolonić S, Kardum-Skelin I, Bašić-Kinda S, Coha B, Gverić-Krečak V, Vrhovac R, Jakšić O, Aurer I, Sinčić-Petričević J, Načinović-Duletić A, Nemet D. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. Krohem B-CII 2017. Acta Clin Croat. 2018;57(1):190-215.
2. Valentin Goede , Kirsten Fischer , Martin JS Dyer , Lothar Müller , Lukas Smolej , Maria Chiara Di Bernardo , Andrea Knapp , Tina Nielsen , Michael Hallek. Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: final survival analysis of the CLL11 study. EHA 2018. Abstract: S151.
3. Stilgenbauer S, Leblond V, Foà R, Böttcher S, İlhan O, Knauf W, Mikuskova E, Renner C, Tausch E, Woszczyk D, Gresko E, Lundberg L, Moore T, Morris T, Robson S, Bosch F. Obinutuzumab plus bendamustine in previously untreated patients with CLL: a subgroup analysis of the GREEN study. Leukemia. 2018;32(8):1778-1786.
4. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zydelig-epar-summary-public_en.pdf
5. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, Simkovic M, Samoilova O, Novak J, Ben-Yehuda D, Strugov V, Gill D, Gribben JG, Hsu E, Lih CJ, Zhou C, Clow F, James DF, Styles L, Flinn IW. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(1):43-56.
6. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, Parikh SA, Coutre S, Hurria A, Brown JR, Lozanski G, Blachly JS, Ozer HG, Major-Elechi B, Fruth B, Nattam S, Larson RA, Erba H, Litzow M, Owen C, Kuzma C, Abramson JS, Little RF, Smith SE, Stone RM, Mandrekar SJ, Byrd JC. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med. 2018;379(26):2517-2528.
7. Shanafelt et al at the 2018 American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition (Abstract LBA4).
8. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Humerickhouse R, Punnoose EA, Li Y, Boyer M, Humphrey K, Mobasher M, Kater AP. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(12):1107-1120.

Protokol „CLAG“ za liječenje odraslih bolesnika s refraktornom i relapsnom akutnom mijeloičnom leukemijom – R/R AML – prijedlog

KroHem-ove Radne skupine za akutne leukemije

Mirta Mikulić, Ranka Serventi-Seiwerth

Zavod za hematologiju

Klinika za unutarnje bolesti

KBC Zagreb

Prognoza bolesnika s refraktornom ili relapsnom AML (R/R AML) je loša i ne postoji standardni modalitet liječenja. Radi se o nemalom broju bolesnika – u 20% bolesnika uz dva ciklusa uvodne kemoterapije ne postiže se remisija, odnosno imaju primarno refraktornu bolest, dok kod bolesnika kod kojih uspijemo postići remisiju stopa relapsa iznosi oko 50% (1,2). To je ukupno više od polovice odraslih bolesnika s dijagnozom AML-a liječenih intenzivnom kemoterapijom. U skupini bolesnika s relapsom, izrazito je teško ponovno postizanje remisije. U bolesnika s ranim relapsom kod kojih je remisija trajala kraće od šest mjeseci, druga kompleta remisija postiže se u 20% bolesnika, naspram 50% drugih kompletnih remisija u bolesnika u kasnjem relapsu.

„Salvage“ protokoli

S obzirom na to da ne postoje standardni „salvage“ protokoli, grupa španjolskih autora 2018. analizirala je rezultate 157 studija R/R AML, od kojih je bilo svega 24 randomiziranih kliničkih ispitivanja (3). U analizi su uspoređeni ishodi liječenja različitim terapijskim pristupima: i) monoterapija srednjim ili visokim dozama citarabina, ii) antraciklini+citarabin, iii) antraciklin+citarabin+3. agens, iv) analogi purina+citarabin, v) i vi) druge intenzivne, odnosno neintenzivne kombinacije. Rezultati su pokazali da se određenim intenzivnim shemama (citarabin+mitoksantron+etopozid/gemtuzumab i citarabin+analog purina) postiže remisija u 44-59,4% bolesnika, no ista nije dugotrajna kao ni ukupno preživljjenje (4,9-9,8 mj. i 6,2-8,7 mj.).

Ovi su rezultati u skladu s uobičajenim korištenjem „salvage“ terapijskih shema koje uključuju analoge purina, u kombinaciji s citarabinom i „priming“ granulocitnim faktorom rasta (G-CSF) – FLAG i CLAG (fludarabin odnosno kladribin, visoke doze citarabina i G-CSF).

Razlog za dodavanje analoga purina citarabini je taj što pospješuju akumulaciju citarabina u stanici, a dodavanjem G-CSF-a povećava se citotoksičnost

citarabina. Rijetke su studije koje uspoređuju protokole s fludarabinom i kladribinom:

- Park i sur. su 2016. g. retrospektivno usporedili rezultate liječenja 120 bolesnika s R/R AML-om i našli da je stopa kompletne remisije (KR) usporediva za obje skupine bolesnika – 61,4% za protokole s fludarabinom i 62,7% za protokole s kladribinom, kao i preživljjenje i preživljjenje bez znakova bolesti, a ovisno o karakteristikama bolesti neke su skupine bolesnika imale bolje rezultate s fludarabinom (sekundarna AML), a druge s kladribinom (*de-novo* AML, citogenetika ne-lošeg rizika, postizanje KR prvim induksijskim ciklusom) (4).
- Bao i sur. su 2017. u prospektivnom kliničkom istraživanju usporedili učinkovitost protokola FLAG i CLAG u 103 bolesnika s R/R AML-om. Stopa KR uz CLAG bila je 61,7%, a uz FLAG 48,7% (p=n.s.), i nije nađena razlika u preživljjenju. Protokol CLAG pokazao se boljim u bolesnika s relapsom bolesti, bolešću lošeg rizika te bolesnika koji su postigli remisiju jednim induksijskim ciklusom, ali i bolesnika kojima je to bila druga ili viša linija „salvage“ liječenja (5).

Međunarodne preporuke za liječenje R/R AML

Većina centara u RH u liječenju bolesnika s R/R AML-om koristi protokol FLAG-Ida. Smjernice European Leukemia Net (ELN) iz 2017. g. za bolesnike koji nisu odgovorili na prvi induksijski ciklus, te za R/R bolesnike predviđaju primjenu intermedijarnih doza citarabina+antraciklin, protokol FLAG-Ida ili protokol MEC (mitoksantron+etopozid+intermediarne doze citarabina) (1).

Smjernice National Cancer Comprehensive Network (NCCN) iz 2019. g. kao „salvage“ protokole navode: CLAG±mitoksantron/idarubicin, visoke doze citarabina+antraciklin, FLAG±idarubicin, MEC, klofarabin+citarabin+G-CSF (6).

Kladribin u liječenju AML-a

Kladribin je sintetiziran 1972. godine i njegova prvotna primjena bila je u limfoproliferativnim bolestima, dok je prva primjena u dječjoj AML objavljena 1994. g. Njegova je osobitost da je učinkovit ne samo u stanicama koje se dijele, nego i u stanicama u stanju mirovanja, a mehanizmi djelovanja uključuju smanjenu sintezu DNA, hipometilaciju DNA, pojačanje apoptoze, u jednom dijelu preko mitohondrijske toksičnosti. U kombinaciji s citarabinom kladribin dovodi do biokemijske modulacije učinka citarabina povećavajući njegovu citotoksičnost i smanjujući sposobnost sinteze DNA u blastima AML-a. S druge strane, fludarabin kao i kladribin smanjuje sintezu DNA i povećava koncentraciju citarabina u stanicama, no nije učinkovit u stanicama u stanju mirovanja (7,8).

Inicijalne studije o primjeni kladribina u AML-u u odraslim objavljene su još 1996. g. Od tada je objavljeno više studija o primjeni kladribina u *de novo* i R/R AML, a najviše od strane poljske grupe PALG. U 2004. g. objavljeni su rezultati prospektivnog randomiziranog kliničkog ispitivanja koje je uključivalo 400 bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om, a uspoređivala se učinkovitost protokola DAC (daunorubicin, citarabin, kladribin) sa standarnim protokolom DA (daunorubicin, citarabin). Bolesnici koji su primili DAC u većoj su mjeri postizali KR nakon jednog indukcijskog ciklusa (64 vs 47%), dok je ukupna stopa remisije bila podjednaka (72 vs 69%), kao i preživljenje bez znakova bolesti (43 vs 34% na 3 godine). Međutim ovi su rezultati ukazali na pojačanu antileukemijsku aktivnost u skupini liječenoj kladribinom, a u skupini bolesnika starijih od 40 godina i duže preživljenje bez znakova bolesti, uz usporedivu toksičnost (9).

U 2012. g. objavljeni su rezultati prospektivnog randomiziranog kliničkog ispitivanja skupine PALG u kojem se uspoređivala učinkovitost uvodnog liječenja u bolesnika s *de novo* AML protokolima DA (daunorubicin+citarabin), DAC (DA+kladribin) i DAF (DA+fludarabin) čime je pokazano da dodatak kladribina u indukciji povećava odgovor na liječenje i preživljenje. U bolesnika koji su primili DAC stopa KR bila je značajno viša u usporedbi s bolesnicima liječenim protokolima DA i DAF (67,5 vs 56 i 59%), kao i trogodišnje preživljenje (45 vs 33 i 35%), bez razlike u preživljenju bez znakova bolesti. U grupi bolesnika starijih od 50 godina, s leukocitozom ili lošim citogenetskim karakteristikama, preživljenje uz protokol DAC bilo je značajno bolje nego uz DA, dok se protokol DAF u usporedbi s DA pokazao bo-

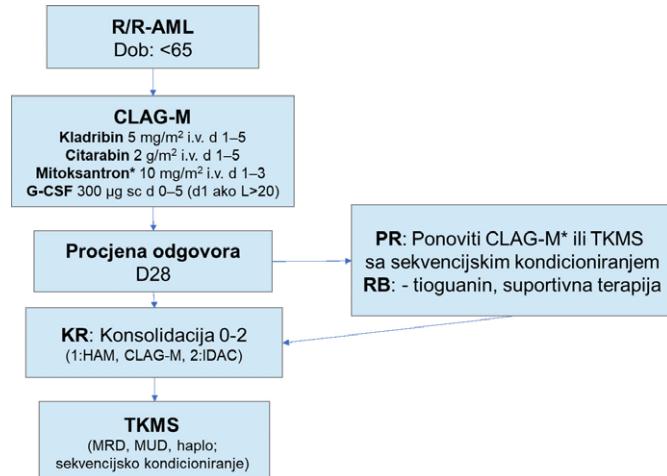
lji u bolesnika s lošim citogenetskim karakteristikama (10).

Također, poljska je grupa 2007. g. objavila rezultate prospektivnog kliničkog istraživanja koje je uključivalo 118 bolesnika s refraktornom AML-om ili ranim relapsom, a koji su bili liječeni protokolom CLAG-M (kladribin+visoke doze citarabina+mitoksantron+ G-CSF) i kojim se postigao vrlo dobar učinak za ovu skupinu bolesnika: stopa KR nakon jednog ili dva indukcijska ciklusa bila je 58%, a 4-godišnje preživljenje 30% za bolesnike koji su postigli remisiju (11).

Fridle i sur. objavili su 2017. g. rezultate retrospektivne studije 34 bolesnika s R/R AML-om liječenih prema protokolu CLA-Ida (kladribin+visoke doze citarabina+idarubicin). Stopa KR bila 53%, a 47% svih bolesnika liječeni su i alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (TKMS). Dvogodišnje preživljenje bolesnika koji su postigli KR bilo je 55% (12).

Toksičnost kladribina uključuje mijelosupresiju i produženu limfopeniju što povećava sklonost razvoju oportunističkih infekcija, a ranije opisivana neutrotoxičnost pri primjenama viših doza, u novijim protokolima nije bila učestala.

KroHem-ova studija protokola CLAG-M za liječenje bolesnika s R/R AML u dobi od 18-65 godina



Slika 1. Nacrt KroHem-ovog protokola CLAG-M; R/R AML – relaps ili refraktorna AML, KR – kompletna remisija, HAM, PR – parcijalna remisija, RB – refraktorna bolest, TKMS – transplantacija krvotvornih matičnih stanica, MRD – podudarni srođni darivatelj, MUD – podudarni nesrođni darivatelj, haplo – haploidentični darivatelj; *Idarubicin 10 mg/m² ukoliko su u prethodnim ciklusima liječeni mitoksantronom

Shema

S ciljem poboljšanja ishoda liječenja, a s obzirom na dobre rezultate poljske grupe PALG i u skladu s međunarodnim smjernicama, predlažemo liječenje odraslih bolesnika s R/R AML (18-65 g.) koji su podobni za intenzivnu terapiju prema protokolu CLAG-M po sljedećoj shemi:

Kladribin 5 mg/m² i.v. d 1–5

Citarabin 2 g/m² i.v. d 1–5

Mitoksantron 10 mg/m² i.v. d 1–3 (Idarubicin 10 mg/m² ako su u prethodnim ciklusima liječeni mitoksantronom)

G-CSF 300 µg sc d 0–5 (d1 ako L>20)

Nakon procjene odgovora prema kriterijima ELN 28. dana, u slučaju postizanja KR, liječenje bi se nastavilo konsolidacijom protokolom HAM ili 2. ciklусom CLAG-M (Ida), a sljedeća konsolidacija bila bi intermedijarnim dozama citarabina (2x1500 mg/m² 1-3. dan). Bolesnici kod kojih bi jednim ciklusom CLAG-M (Ida) bila postignuta parcijalna remisija (PR) primili bi još jedan ciklus CLAG-M (Ida) ili bi bili liječeni alogeničnom TKMS-om uz sekvencijsko kondicioniranje. Bolesnici zadovoljavajućeg općeg stanja koji bi se postigli KR nastavili bi liječenje alogeničnom TKMS-om. Bolesnici s refraktornom bolesti nastavili bi se liječiti tioguaninom, azacitidinom ili suportivnom terapijom (Slika 1).

Ciljevi

Primarni cilj: Procjena provedivosti liječenja protokolom CLAG-M i stopa KR.

Sekundarni ciljevi: Procjena toksičnosti, preživljjenja, preživljjenja bez znakova bolesti i postotak bolesnika liječenih alogeničnom TKMS-om.

Tercijarni ciljevi: usporedba s povijesnom skupinom bolesnika s R/R AML-om koji su liječeni protokolom FLAG-Ida (toksičnost, stopa KR i duljina odgovora, preživljjenje, stopa TKMS-a).

Na proljetnom sastanku KroHem-a u Starigradu Paklenica bit će dogovoreni detalji i definitivna prva verzija protokola objavljena u sljedećem broju Biltena.

Literatura:

- Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447
- Walter RB, Othus M, Burnett AK, Löwenberg B, Kantarjian HM, Ossenkoppele GJ, Hills RK, Ravandi F, Pabst T, Evans A, Pierce SR, Vekemans MC, Appelbaum FR, Estey EH. Resistance prediction in aml: analysis of 4601 patients from MRC/NCRI, HOVON/SAKK, SWOG and MD Anderson Cancer Center. *Leukemia*. 2015;29(2):312–320
- Megías-Vericat JE, Martínez-Cuadrón D, Sanz MÁ, Montesinos P. Salvage regimens using conventional chemotherapy agents for relapsed/refractory adult AML patients: a systematic literature review. *Ann Hematol*. 2018;97(7):1115-1153
- Park H, Youk J, Kim I, Yoon SS, Park S, Lee JO, Bang SM, Koh Y. Comparison of cladribine- and fludarabine-based induction chemotherapy in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia. *Ann Hematol*. 2016;95(11):1777-1786
- Bao Y, Zhao J, Li ZZ. Comparison of clinical remission and survival between CLAG and FLAG induction chemotherapy in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia: a prospective cohort study. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(7):870-880
- www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
- Sign DS, Miller HJ, Schram ED, Saven A. Beyond hairy cell: the activity of cladribine in other hematologic malignancies. *Blood*. 2010;116(16):2884-2896
- Freyer CW, Gupta N, Wetzler M, Wang ES. Revisiting the role of cladribine in acute myeloid leukemia: an improvement on past accomplishments or more old news? *Am J Hematol*. 2015;90(1):62-72.
- Holowiecki J, Grosicki S, Robak T, Kyrcz-Krzemien S, Giebel S, Hellmann A, Skotnicki A, Jedrzejczak WW, Konopka L, Kuliczkowski K, Zdziarska B, Dmoszynska A, Marianska B, Pluta A, Zawilska K, Komarnicki M, Kloczko J, Sulek K, Haus O, Stella-Holowiecka B, Baran W, Jakubas B, Paluszewska M, Wierzbowska A, Kielbinski M, Jagoda K; Polish Adult Leukemia Group (PALG). Leukemia. Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study. *Leukemia*. 2004;18(5):989-997
- Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrcz-Krzemien S, Kuliczkowski K, Skotnicki AB, Hellmann A, Sulek K, Dmoszynska A, Kloczko J, Jedrzejczak WW, Zdziarska B, Warzocha K, Zawilska K, Komarnicki M, Kielbinski M, Piatkowska-Jakubas B, Wierzbowska A, Wach M, Haus O. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2441-2448
- Wierzbowska A, Robak T, Pluta A, Wawrzyniak E, Cebula B, Holowiecki J, Kyrcz-Krzemien S, Grosicki S, Giebel S, Skotnicki AB, Piatkowska-Jakubas B, Kuliczkowski K, Kielbiński M, Zawilska K, Kłoczko J, Wrzesień-Kuś A; Polish Adult Leukemia Group. Cladribine combined with high doses of arabinoside cytosine, mitoxantrone, and G-CSF (CLAG-M) is a highly effective salvage regimen in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia of the poor risk: a final report of the Polish Adult Leukemia Group. *Eur J Haematol*. 2008;80(2):115-126
- Fridle C, Medinger M, Wilk MC, Seipel K, Passweg J, Manz MG, Pabst T. Cladribine, cytarabine and idarubicin (CLA-Ida) salvage chemotherapy in relapsed acute myeloid leukemia (AML). *Leuk Lymphoma*. 2017;58(5):1068-1075

Omjer neutrofila i limfocita te broj trombocita kao prognostički čimbenik u mijelodisplastičnom sindromu

Inga Mandac Rogulj, Karla Mišura Jakobac

Zavod za hematologiju

Klinika za unutarnje bolesti

Klinička bolnica Merkur, Zagreb

Mijelodisplastični sindrom (MDS) zločudni je tumor krvotvorne matične stanice mijeloidne loze karakteriziran poremećajem proliferacije, diferencijacije i sazrijevanja što dovodi do dishematopoeze.

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike te citoloških, patohistoloških i citogenetskih metoda, a prognoza bolesti ovisi o više različitih čimbenika (dob, transfuzijska ovisnost, kariotip). Najčešće korišteni prognostički bodovni sustavi u kliničkoj praksi unazad 20-ak godina su IPSS (International Prognostic Scoring System, R-IPSS (Revised International Prognostic Scoring System) i WPSS (WHO adapted Prognostic Scoring System).

Displazija je ključna za dijagnozu MDS-a, ali brojne displastične promjene poput megaloblastoidnog sazrijevanja, hipogranularnost/hipergranularnost neutrofinskih granulocita, promjene u razvoju megakariocita, nisu specifične za MDS. Bolesnici s nutritivnim deficitom, virusnim infekcijama, nakon uzimanja određenih lijekova (npr azatioprin), mogu imati displastične promjene u koštanoj srži, a koje ne zadovoljavaju kriterije za MDS.

Iako smo do 2019. svjedoci brojnih novijih dijagnostičkih metoda u MDS-u, morfološka analiza koštane srži još predstavlja zlatni standard.

Prognostički parametri u MDS-u uključuju prisutnost mijeloblasta, citopenije, kariotip, molekularne mutacije, stupanj fibroze koštane srži, ovisnost o transfuzijama te preopterećenje željezom, razinu b2-mikroglobulina, LDH, albumina.

U nalazu krvne slike MDS bolesnika je najčešće izražena normocitna anemija, ali je izraženost leukopenije ili trombocitopenije varijabilna. Poznato je i da je trombocitopenija s brojem trombocita ispod 50, loš prognostički čimbenik.

Unazad nekoliko godina pokušali su se naći noviji prognostički indeksi koji bi se računali na osnovu jednostavnih hematoloških parametara krvne slike.

Upalni i imunološki odgovori u tumorskom mikrookolišu važni su u patofiziologiji tumorske progresije i do sad su proučavani u brojnim solidnim tumorima, ali i hematološkim malignim poremećajima. U tumorskom mikrookolišu proteini iz ne-

utrofinskih granula povećavaju prijanjanje monocita na vaskularni endotel, potiču makrofage na izlučivanje citokina kojima se stimulira tumorski rast, dok limfociti predstavljaju imunološku obranu protiv tumorskih stanica i svojom citotoksičnošću posreduju u staničnoj smrti. Omjer apsolutnog broja neutrofinskih granulocita i limfocita (NG/L) ranije je analiziran u solidnim tumorima i nekim hematološkim poremećajima te je u nekim studijama dokazao prognostičku važnost. Viši omjer NG/L povezan je s lošijom prognozom, bržom progresijom bolesti i kraćim preživljenjem kod bolesnika s različitim carcinomima, ali i kod hematoloških bolesnika s difuznim B-velikostaničnim limfomom, Hodgkinovim limfomom, multiplim mijelomom i akutnom mijeličnom leukemijom.

Kako je već navedeno, trombocitopenija je poznati hematološki parametar lošeg preživljenja kod bolesnika s MDS-om.

Trombocitopenija je prisutna kod 40 do 80% bolesnika s MDS-om, a disfunkcija trombocita je povezana s lošijim preživljenjem i povećava rizik od krvarenja.

Proveli smo retrospektivno istraživanje s ciljem utvrđivanja prognostičkog značaja NG/L i broja trombocita kod naše skupine bolesnika s MDS-om u korelaciji s poznatim prognostičkim indeksima (IPSS i R-IPSS).

Analizirali smo kliničke i laboratorijske podatke kod postavljanja dijagnoze MDS-a kod 58 bolesnika (24 žene, 34 muškarca) medijana dobi 73 godine. Bolesnici s IPSS <1.5 imali su značajno veći broj trombocita u odnosu na skupinu bolesnika s IPSS >1.5 (138 vs 58, p<0,001). Bolesnici s IPSS-R < 4.5 imali su značajno veći broj trombocita u odnosu na skupinu bolesnika s IPSS-R >4.5 (122 vs 68, p<0,01). Za omjer NG/L nije nađeno statistički značajne korelacije. Analizom ostalih parametara uočena je statistički značajna korelacija IPSS-a s razinom LDH i CRP. Iako na ovoj maloj skupini naših bolesnika nismo dokazali statistički značajnu razliku za omjer NG/L smatramo da bi se navedeno trebalo analizirati na većem broju bolesnika.

Osim omjera NG/L i drugi jednostavni parametri iz rutinski određivane krvne slike bi možda mogli, u određenim kombinacijama, imati važnu ulogu u budućnosti MDS-a, bilo kao pokazatelji prognoze ili kao test probira za MDS kod citopeničnih bolesnika.

Nedavno objavljen prijedlog neinvazivnog dijagnostičkog modela u MDS-u, uzeo je u obzir varijable spol, dob, razinu hemoglobina, MCV, broj trombocita, broj leukocita, te ih uključio u višestruku linearnu regresiju. Kod oko 50% MDS bolesnika su autori potvrdili dijagnozu MDS-a, izbjegavajući analize koštane srži.

Napomena autora, ali i EUMDS grupe, na nedavnom sastanku European Leukemia Network u Manheimu (veljača 2019.), je da se navedena „formula“ može koristiti u MDS-u nižeg rizika, ali kako je svakako potrebno nadopuniti model s dodatnim neinvazivnim parametrima iz krvi bolesnika. Stoga je u planu naći parametre (protočna citometrija? microRNA?) koji bi u kombinaciji s navedenim jednostavnim laboratorijskim nalazima, mogli pridonijeti višoj specifičnosti/osjetljivosti samog neinvazivnog dijagnostičkog testa.

Literatura:

1. Sara Socorro Faria, Paulo César Fernandes Jr, Marcelo José Barbosa Silva, Vladimir C Lima, Wagner Fontes, Ruffo Freitas-Junior, Agda Karina Eterovic and Patrice Forget; The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. eCancermedicalscience
2. Mallappa S, Sinha A and Gupta S et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio > 5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer Colorectal Dis. 2013;15(3) 323–328.
3. An X, Ding PR and Li YH et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer Biomarkers. 2010;15(6) 516–22.
4. Ohno Y, Nakashima J and Ohori M et al. Clinical variables for predicting metastatic renal cell carcinoma patients who might not benefit from cytoreductive nephrectomy: neutrophil-to-lymphocyte ratio and performance status Int J Clin Oncol. 2014; 19(1) 139–45.
5. The impact of the neutrophil:lymphocyte ratio in response and survival of patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma. Brady E. Beltrána,b, Sally Paredesa, Esther Cotrinac, Eduardo M. Sotomayord, Jorge J. Castilloe. Leukemia Research. 2018; 67: 82–85
6. Alessandra Romano, Nunziatina Laura Parrinello, Claudio Cerchion, Maria Letizia Consoli, Marina Parisi, Valeria Calafiore, Enrica Martino, Concetta Conticello, Francesco Di Raimondo and Giuseppe Alberto Palumbo; The NLR and LMR ratio in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents. Blood Cancer Journal. 2017; 7:649.
7. Dosani, T. et al. Significance of the absolute lymphocyte/monocyte ratio as prognostic immune biomarker in newly diagnosed multiple myeloma. Blood Cancer J 7, e579. 2017; e579.
8. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2007;25: 3503–3510
9. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification based Prognostic Scoring System (WPSS). Haematologica. 2011;96(10):1433-1440.
10. Komrokji RS, Corrales-Yepez M, Kharfan-Dabaja MA, et al. Hypoalbuminemia is an independent prognostic factor for overall survival in myelodysplastic syndromes. Am J Hematol. 2012;87(11):1006-1009
11. Robin Boutault Eet. Al. A novel complete blood count-based score to screen for myelodysplastic syndrome in cytopenic patients. BJH. 2018.
12. Jin Wang, Xu Zhou, Yu Liu, Zheng Li, Xiang Li. Prognostic significance of neutrophil-to lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. PLoS ONE 12(4).
13. Mittelman M. Good news for patients with myelodysplastic syndromes and thrombocytopenia. Lancet Haematol. 2018; 1-2.
14. Mushtaq MU, Chaudhary SG, Murthy Guru GS et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in relapsed/refractory AML. Blood. 2018;132:5246.
15. Oster SH, Carmi G, Kolomansky A, Joffe E, Kaye I, Kirchner I et al. Is bone marrow examination always necessary to establish the diagnosis of myelodysplastic syndromes? A proposed non-invasive diagnostic model. Leuk Lymph. 2018; 59:2227-2232.

Primjena eritropoetina u liječenju bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom – kratki osvrt i iskustvo KBC-a Zagreb

Alen Ostojić, Pavle Rončević, Ivo Radman
*Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti
KBC Zagreb*

1. UVOD

Mijelodisplastični sindrom (MDS) je skup bolesti obilježen citopenijom i displastičnim promjenama u jednoj ili više mijeloidnih loza i povećanim udjelom mijeloblasta u koštanoj srži i/ili perifernoj krvi do 20%. U podlozi ovog sindroma zatajenja funkcije koštane srži je klonalni poremećaj matične stranice s mogućim brojnim citogenetskim promjenama od kojih neki (npr. del5q koja je i zasebni entitet MDS-a) mogu biti definirajući čimbenici za postavljanja dijagnoze bolesti (1).

MDS je predominantno bolest starije životne dobi (medijan 70 godina) s češćom pojavnosti u muškaraca. Godišnja incidencija se procjenjuje na 3-5 novooboljelih na 100.000 stanovnika, s porastom na preko 20 novooboljelih na 100.000 stanovnika u populaciji starijoj od 70 godina (2,3).

Prema Klasifikaciji tumora krvotvornog i limfoidnog sustava Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine, razlikujemo 10 različitih entiteta MDS-a ovisno o broju loza zahvaćenih displazijom, udjelu prstenastih sideroblasta i mijeloblasta, te postojanju specifičnih citogenetskih promjena. Jedanaesti entitet MDS-a nakon prethodne terapije izdvaja se u posebnu skupinu mijeloidnih novotvorina povezanih s terapijom (1).

Ovisno o karakteristikama bolesti (kariogram, postotak blasta, broj i stupanj citopenije), prema Revidiranom prognostičkom sustavu bodovanja (R-IPSS) bolesnici s MDS-om mogu se stratificirati u 5 prognostičkih skupina, koje uz dob (dobi prilagođen R-IPSS) predviđaju rizik transformacije u akutnu mijeloičnu leukemiju i preživljjenje oboljelih (4). Dodatni prognostički čimbenici su stupanj fibroze koštane srži, komorbiditeti, te postojanje određenih somatskih mutacija (5,6).

Ovisno o riziku bolesti, simptomima, dobi i izvedbenom statusu bolesnika, terapijski pristup može biti opservacija, simptomatska terapija, korekcija citopenije, primjena hipometilirajućih lijekova ili uvodne terapije kao za akutne mijeloične leuke-mije, pa sve do za sada jedinog potencijalnog kurativnog modaliteta liječenja – alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica (7).

1.1. MDS niskog do srednjeg rizika s anemijom

Posebna skupina bolesnika s MDS-om su oni s anemijom i bolesti niskog do srednjeg rizika koji mogu biti kandidati za liječenje lijekovima koji stimuliraju eritrocitopoezu (8). U uporabi su kratkodjelujući eritropoetin i dugodjelujući darbepoetin s usporedivim terapijskim učinkom u poboljšanju anemije (9,10). Indikacije za primjenu stimulansa eritropoeze (u dalnjem tekstu EPO) su:

- MDS vrlo niskog do srednjeg rizika prema R-IPSS-u
- Manje od 10% blasta u koštanoj srži
- Simptomatska anemija, no uz individualiziranu procjenu
- 0 ili 1 bod prema Sustavu prediktivnog bodovanja za povoljan odgovor (Tablica 1) (11).

Tablica 1. Sustav prediktivnog bodovanja za odgovor na liječenje EPO-om.

Potreba za transfuzijom eritrocita (TKE)	< 2 doze TKE/mjesečno	0
	≥ 2 doze TKE/mjesečno	1
Serumski EPO	< 500 IU/L	0
	≥ 500 IU/L	1

Predviđeni odgovor: 1 bod – 74%; 2 boda - 23%; 3 boda - 7%

Sinergistički učinak na eritrocitopoezu može imati dodatno primjena granulocitnog faktora rasta – filgrastima (G-CSF) s EPO (11). Primjena dugodjelujućeg granulocitnog faktora rasta do sad nije ispitana u liječenju bolesnika s MDS-om.

Prva se procjena učinka terapije treba se učiniti nakon 8 tjedana liječenja (12). Ovisno o odgovoru nastavlja se ista ili reducirana doza EPO-a, odnosno doza EPO-a se intenzivira i/ili se dodaje G-CSF-a. Osnovna procjena odgovora temelji se na vrijednosti koncentracije hemoglobina i ovisnosti o transfuzijama eritrocita (Tablica 2). Tijekom liječenja nužna je redovita kontrola koncentracije feritina. U slučaju vrijednosti nižih od donje referentne vrijednosti (posebice ako postoji funkcionalni nedostatak željeza koji se očituje sniženim MCHC-om bez mikrocytoze) potrebno je nadoknaditi željezo peroralnim ili parenteralnim pripravkom. Istu procjenu je potrebno učiniti u slučaju znakova gubitka odgovora zajedno s procjenom deficitita vitamina B12 i folne kiseline. Ako navedeni deficit ne postoje i odgovor

na eskalaciju doze EPO-a i/ili dodatka G-CSF-a izostaje, potrebno je učiniti evaluaciju koštane srži i isključiti progresiju bolesti koja je prisutna u do 28% bolesnika s gubitkom odgovora na terapiju EPO-om.

Tablica 2. Kriteriji za procjenu odgovora.

Parcijalni eritroidni odgovor	Ovisni o transfuziji	Stabilna anemija bez potrebe za transfuzijom
	Neovisni o transfuziji	Povišenje Hb \geq 15 g/L
Kompletan eritroidni odgovor		Stabilna vrijednost Hb \geq 115 g/L

2. ISKUSTVO KBC ZAGREB U LIJEČENJU BOLESNIKA S MDS-om ERITROPOETINOM – PRELIMINARNA ANALIZA

2.1 Metode

Retrospektivno su prikupljeni i analizirani podaci bolesnika s MDS-om liječenim EPO-om. U analizi su korištene standardne metode deskriptivne statistike uz prikaz kontinuiranih varijabli medijanom i rasponom, te usporedbom proporcija među skupinama. Pri usporedbi proporcija među skupinama korišten je hi-kvadrat test, za analizu preživljivanja Kaplan-Meier krivulje, te log-rank test za usporedbe preživljivanja među skupinama. Vrijednost $p < 0,05$ je smatrana statistički značajnom. U statističkoj analizi korištena je R statistička platforma otvorenog koda verzija 3.5.2 (The R Foundation for Statistical Computing Platform, 2018.).

2.2. Karakteristike pacijenata i terapija

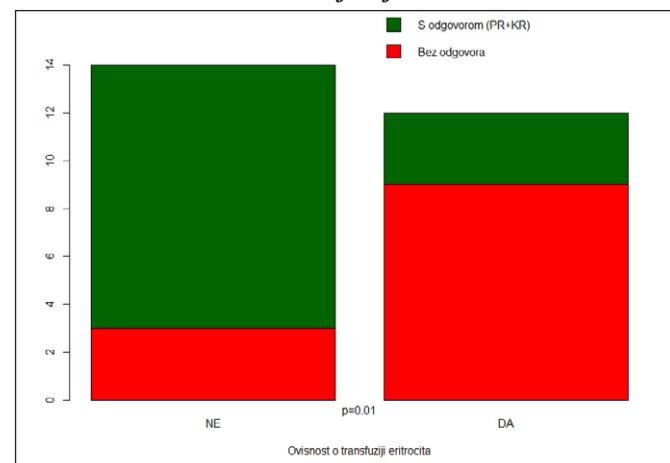
Od rujna 2014. godine u KBC Zagreb EPO-om je liječeno 26 bolesnika s MDS-om od kojih su njih 16 bili muškarci. Medijan dobi pri dijagnozi iznosio je 70,5 (44-86), odnosno 74 (50-86) godine u vrijeme početka liječenja EPO-om. Terapija je započeta u medijanu od 203 (7-2688) dana od postavljanja dijagnoze. Većina bolesnika prema R-IPSS-u su bili bolesnici niskog rizika ($n=22$) s medijanom vrijednosti 1 (1-3). Liječeni su kratkodjelujućim eritropoetinom ($n=14$) i dugodjelujućim darbepoetinom-alfa ($n=12$), a kod njih 12 uz EPO je primjenjivan i G-CSF. Doza eritropoetina varirala je u rasponu od 30000-40000 µg tjedno, a darbopoetina 150 µg tjedno do 480 µg svaka 2 do 3 tjedna ovisno o vrijednostima koncentracije hemoglobina. Doza G-CSF-a iznosila je od 300 µg tjedno do 900 µg tjedno raspoređeno u 3 doze. Dvanaest bolesnika je bilo ovisno o transfuzijama na početku liječenja s medijanom koncentracije hemoglobina 84 (40-118) g/L uz medijan koncentracije eritropoetina u serumu od 60,5 (2-390) IU/L.

2.3 Rezultati

Ukupni odgovor na primjenu eritropoetina postignut je kod 54% bolesnika ($n=14$), odnosno kod njih 39% potpuni, a parcijalni kod 15% bolesnika. Odgovor je postignut u medijanu od 64 (21-206) dana. Medijan trajanja terapije kod svih bolesnika iznosi je 157 (42-1290) dana, a do trenutka ove analize kod 9 bolesnika s postignutim odgovorom terapija je još u tijeku. Kod bolesnika s postignutim odgovorom medijan trajanja terapije bio je 335 (82-1290) dana, a kod njih 12 bez postignutog odgovora 135 (42-731) dana. Kod dva pacijenta bez kriterija za barem parcijalni odgovor prorijeđena je potreba za primjenom transfuzija. Nakon tri mjeseca terapije, medijan koncentracije hemoglobina kod bolesnika koji su odgovorili na terapiju bio je 112 (87-131) g/L, što predstavlja medijan povećanja za 18 (-2-49) g/L.

Od 14 bolesnika neovisnih o transfuzijama pri početku terapije njih 11 je postiglo odgovor na terapiju (parcijalni 2, potpuni 9), dok je kod njih 12 ovisnih o transfuzijama postignut jedan potpuni i dva parcijalna odgovora, $p=0,01$, Slika 1.

Slika 1. Ukupni odgovor na terapiju EPO-om u odnosu na ovisnost o transfuzijama.



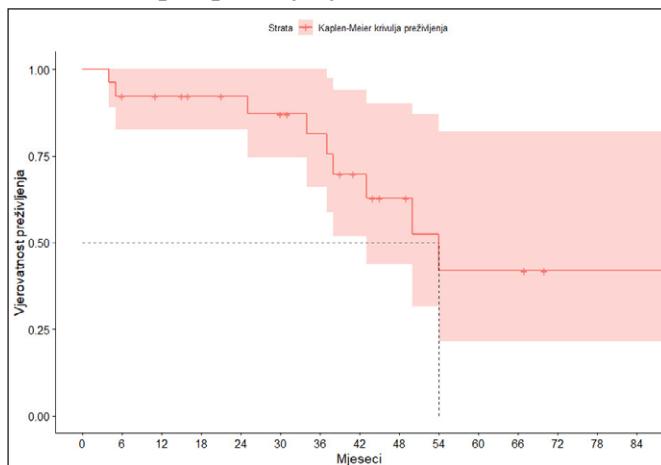
Osam od 12 bolesnika na terapiji darbepoetinom postiglo je odgovor, dok je na primjenu eritropoetina odgovor postiglo njih 6 od 14. Razlika nije bila statistički značajna, $p=0,41$.

Kod jedne bolesnice s visokim rizikom bolesti bez postignutog odgovora razlog prekida terapije bio je transformacija u akutnu mijeloičnu leukemiju unutar mjesec dana od početka terapije. Kod preostalih 11 bolesnika nepostizanje eritroidnog odgovora je bio razlog prekida terapije. Četiri bolesnika (1 s parcijalnim odgovorom i 3 s kompletanim odgovorom) od ukupno 14 s postignutim odgovorom, su izgubili isti u medijanu od 316 (81-1071) dana. Preostalih 9 bolesnika terapiju prima 334 (82-1290) dana. Niti jedan od tri bolesnika s visokim rizikom (R-IPSS = 5,

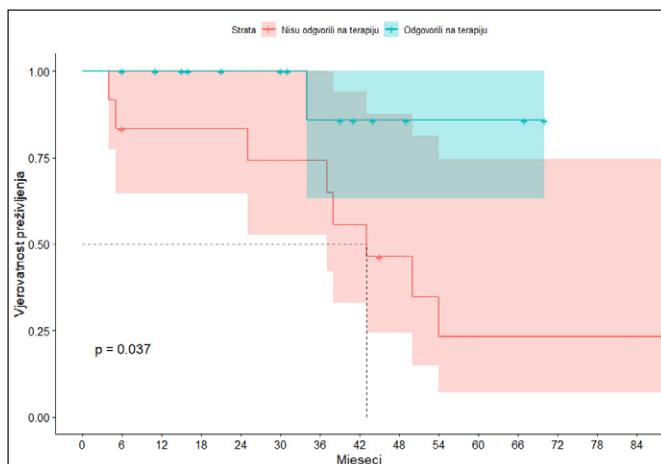
5,5 i 5,5) nije postigao eritroidni odgovor.

Nakon medijana praćenja od 37,5 (4-92) mjeseca, medijan ukupnog preživljjenja iznosio je 54 mjeseca, s 1-, 2- i 5-godišnjim preživljjenjem redom 92%, 92% i 41%, Slika 2. Skupina bolesnika koji su odgovorili na terapiju EPO-om imala je statistički značajno bolje preživljjenje bez dosegnutog medijana preživljjenja u odnosu na skupinu bez odgovora na terapiju EPO-om s medijanom preživljjenja od 43 mjeseca ($p=0.037$), Slika 3.

Slika 2. Ukupno preživljjenje.



Slika 3. Ukupno preživljjenje u odnosu na odgovor na EPO



2.4 Zaključak

Rezultati naše skupine bolesnika s MDS-om liječenim EPO-om pokazuju veću vjerojatnost za povoljan odgovor ako se terapija započne prije nastupa ovisnosti o transfuzijama. Bolesnici koji su odgovorili na terapiju imali su bolje ukupno preživljjenje u odnosu na one bez povoljnog odgovora, uz ograda da su u skupini bolesnika bez odgovora bila i tri bolesnika s visokim rizikom prema R-IPSS-u. Odgovor na različite pripravke eritropoetina je usporediv. Rezultati analize su usporedivi s onima objavljenima u literaturi. (13,14)

Literatura:

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;
- Sekeres MA. The Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am Internet*. 2010 Apr;24(2):287-94.
- Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: Data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res Internet*. 2011 Dec;35(12):1591-6.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;
- Stoonsma DP. How I use molecular genetic tests to evaluate patients who have or may have myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2018;
- Porta MGD, Malcovati L, Boveri E, Travaglino E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2009;
- Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;
- Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood Internet*. 2008 Jan 15;111(2):574-82.
- Gabrilove J, Paquette R, Lyons RM, Mushtaq C, Sekeres MA, Tomita D, et al. Phase 2, single-arm trial to evaluate the effectiveness of darbepoetin alfa for correcting anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol Internet*. 2008 Aug;142(3):379-93.
- Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: Results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood*. 2009;
- Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IMS, Dybdal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol Internet*. 2003 Mar;120(6):1037-46.
- Šimec NG, Kaić G, Škrbić A, Šiftar Z, Lasan-trčić R, Valković T, et al. Smjernice za dijagnozu i liječenje bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom. *Lijec Vjesn*. 2017;
- Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: A meta-analysis. *Annals of Hematology*. 2008.
- Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, Goede JS, Delforge M, Mayer J, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia Internet*. 2017 Sep 14;31(9):1944-50.

Tromboza splanhničnih vena u mijeloproliferativnim neoplazmama

Dubravka Čaržavec

Zavod za hematologiju

Klinika za unutarnje bolesti

KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Tromboza splanhničnih vena (SVT) uključuje trombozu vene porte (PVT), mezenterijalnih vena (MVT), lijenalne vene te Budd-Chiarijev sindrom (BCS). BCS označava trombozu hepatalnih vena i/ili intrahepatalnog ili suprahepatalnog dijela donje šuplje vene. BCS je najrjeđa manifestacija SVT-a s incidencijom od **0,5 do 1 slučaj na milijun osoba godišnje**. Incidencija PVT-a i MVT-a je između 0,7/100000 i 2,7/100000 osoba godišnje (1). SVT može biti primarna ili sekundarna ovisno o prisutnosti ili odsustvu pridruženih bolesti. Hematološke i autoimunosne bolesti te hormonska kontracepcija su najčešći rizični čimbenici za BCS (sistemske faktori mnogo češći nego lokalni). Ciroza jetre, abdominalne neoplazme, intraabdominalna upalna stanja i kirurški zahvati su najčešći rizični čimbenici za PVT/MVT (2).

Zadnjih nekoliko godina mijeloproliferativne neoplazme (**MPN**) su prepoznate kao glavni sistemni uzrok SVT-a. Rezultati velikih studija pokazuju prevalenciju MPN-a od oko **10% u svih SVT bolesnika** i do 50% u skupini bolesnika s BCS-om (3). SVT se javlja podjednako u svim podtipovima MPN-a i većinom kod mlađih bolesnika. Oko 65% bolesnika sa SVT-om su žene, srednje dobi oko 50 godina (4). Procjenjuje se da su multipli rizični čimbenici prisutni u 10–46% bolesnika s BCS-om i 10–64% bolesnika s PVT-om (hiperkoagulabilna stanja, autoimunosne bolesti, ulcerozni kolitis).

SVT može biti prva klinička manifestacija MPN-a, osobito kada je prisutna JAK2V617F mutacija. Prevalencija JAK2V617F mutacije u bolesnika sa SVT-om je oko 32,7% (5).

Jasna povezanost između MPN-a i SVT-a je dovela do preporuke za pretraživanje na MPN kada je dijagnosticirana SVT.

JAK2V617F testiranje bolesnika sa SVT-om bez očitih MPN osobina otkriva MPN u oko 15% slučajeva (6). Ti bolesnici su uključeni u kategoriju neklasificiranih MPN-a (MPN-U) prema sadašnjoj klasifikaciji WHO-a (7).

Liječenje SVT-a u MPN-u je klinički izazov s obzirom na mlađu dob bolesnika i težinu komplikacija u slučaju neadekvatnog liječenja. Terapija ima tri glavna cilja: (a) prevencija recidiva tromboze; (b) liječenje MPN-a; (c) potpora disfunkcije organa, većinom jetre.

LIJEČENJE TROMBOZE

Konvencionalna antikoagulantna terapija

U akutnoj fazi liječenje se ne razlikuje od onoga kod bolesnika bez MPN-a. Treba početi čim prije s punom dozom LMWH uz uvođenje varfarina i održavanje INR-a u rasponu 2,0-3,0. Praćenje INR-a može biti otežano u bolesnika s BCS-om i oštećenjem jetre zbog promijenjenog bazalnog INR-a uslijed smanjene sinteze čimbenika zgrušavanja. Optimalno trajanje terapije je nepoznato. **Sugerira se doživotno antikoagulantno liječenje jer MPN predstavlja permanentni rizik za trombozu** (8). Uz dugotrajnu terapiju varfarinom postoji značajan rizik od recidiva tromboze te je razumno razmotriti alternativne oblike antikoagulantne terapije kao što su LMWH i DOAK.

Niskomolekularni heparin

Preporučuje se za liječenje VTE kod bolesnika s malignim bolestima (8). Isti pristup mogao bi se primijeniti i za MPN. S obzirom na dugo prezivljene bolesnika s MPN-om dugotrajna s.c. primjena je ipak neprikladna. LMWH je lijek izbora za MPN bolesnice sa SVT-om u trudnoći i puerperiju.

Direktni oralni antikoagulansi (DOAK)

DOAC-i imaju praktične prednosti pred varfarinom kao što su fiksne doze bez potrebe za laboratorijskom kontrolom i minimalne interakcije s hranom i lijekovima. DOAC-i su učinkoviti kao i varfarin u prevenciji recidiva VTE-a i možebitno imaju manji rizik velikih krvarenja, posebno cerebralnih. Sve više se koriste u liječenju VTE-a u malignim bolestima a i kod tromboza atipičnih lokalizacija kao SVT.

Izbor optimalnog DOAK-a u bolesnika s BCS-om i zatajenjem jetre poseban je problem. **Dabigatran**

ne zahtijeva modifikaciju doze ali poviše rizik GI krvarenja i treba ga izbjegavati kod varikoziteta jednjaka, **apiksaban** se ne daje kod Child-Pugh C, **ri-varoksaban/edoksaban** se ne daju za Child B i C.

LIJEČENJE PREMA TIPU MPN-a

Preživljenje primarno ovisi o prirodi MPN-a a ne o samoj SVT. Preživljenje je očekivano značajno manje u bolesnika s PMF-om, u usporedbi s PV-om i ET-om. Rizični čimbenici za preživljenje su starija dob i loša citogenetika.

Policitemija vera

Bolesnici s PV-om i SVT-om imaju visok rizik recidiva tromboze uključujući i one s „maskiranom” PV. Indicirana je citoreduktivna terapija uz flebotomije, a ciljni hematokrit je ispod 45%, trombociti $<400\times10^9/L$ i leukociti $<10\times10^9/L$. Prva linija citoreduktivne terapije su hidroksiureja (HU) i rIFNα u svakoj dobi iako treba oprezno razmotriti primjenu HU u mlađoj dobi.

HU ima dodatne antitrombotske mehanizme osim panmijelosupresije uključujući kvalitativne promjene leukocita, smanjenu ekspresiju molekula endotelijalne adhezije i povećanog stvaranja dušičnog oksida (9). Studije nisu pokazale korist od citoredukcije u prevenciji recidiva SVT-a (4), za razliku od tromboze drugih lokalizacija, uključujući ishemični CVI (10). Druga linija liječenja bolesnika intolerantnih ili rezistentnih na HU su rIFNα i ruksolitinib. Odluka koji lijek dati ovisi o dobi bolesnika i dostupnosti lijekova. IFN se preferira kod mlađih bolesnika kod kojih se planira dugotrajna terapija. Kod vrlo starih bolesnika dolaze u obzir intermitentne doze busulfana (9).

Esencijalna trombocitemija

Prva linija liječenja bolesnika koji trebaju citoredukciju je hidroksiureja, uključujući one sa SVT-om. Druga linija liječenja za bolesnike rezistentne ili intolerantne na HU su anagrelid ili rIFNα (9). Ruksolitinib, za razliku od PV-a, nije indiciran u drugoj liniji, moguća iznimka su teški simptomi, osobito pruritus (11).

Primarna mijelofibroza

SVT se događa u svim skupinama rizika. Tromboza se ne vrednuje u klasifikacijama MF-a. Za asimptomatske bolesnike niskog i intermedijarnog-1 rizika preporučuje se samo opservacija. Ako je potrebno citoreduktivno liječenje za redukciju leukocitoze i trombocitoze prvi izbor je hidroksiureja

(9). Ruksolitinib je lijek prvog izbora za bolesnike s intermedijarnim-2 i visokim rizikom koji nisu kandidati za alogeničnu transplantaciju (9). Ruksolitinib se pokazao siguran u bolesnika s MPN-om i SVT-om te je učinkovit u smanjenju veličine slezene i simptoma vezanih za bolest. Utjecaj SVT-a na alogeničnu transplantaciju nije ispitivan, no portalna hipertenzija i teška splenomegalija mogu povećati rizik neprimanja presatka i hepatotoksičnosti (12). SVT ne predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za alogeničnu transplantaciju u bolesnika s MPN-om.

MPN, neklasificirana

Nema dokaza da je potrebna citoreduktivna terapija za bolesnike sa SVT-om i JAK2V617F mutacijom, a koji imaju normalnu KKS i ne zadovoljavaju dijagnostičke kriterije za MPN (13). Oko polovice bolesnika ne razvije jasnu MPN tijekom praćenja a klinički tijek većine bolesnika je indolentan.

POTPORA JETRENE FUNKCIJE

Invazivne procedure

U slučaju kliničkog pogoršanja unatoč antikoagulantne, citoreduktivne i potporne terapije (restrikcija soli, diuretici, paracenteza), kod bolesnika s BCS-om treba razmotriti invazivne procedure. One uključuju angioplastiku s ili bez stentiranja, transjugularni portosistemni shunt (TIPS) ili kirurški portosistemni shunt (14).

Transplantacija jetre

Dolazi u obzir kod brzoprogresivnog BCS-a nakon neuspjeha konvencionalnog liječenja ili portosistemnog shunta, što se događa kod 10-20% bolesnika (15).

ZAKLJUČAK

Dugotrajna antikoagulantna terapija preporučuje se kod bolesnika sa SVT-om i MPN-om isto kao i kod bolesnika sa SVT-om bez MPN-a. Učinkovitost VKA u prevenciji recidiva SVT-a nije jasno dokazana i tu ima prostora za planiranje kliničkih studija s ciljem ispitivanja alternativnih antitrombotskih strategija, kao što su DOAC-i. Nema jasnih dokaza o koristi citoreduktivne terapije u prevenciji recidiva SVT. Preporuke za antikoagulantno i citoreduktivno liječenje potječu od koristi zapažene u bolesnika sa SVT-om bez MPN-a i MPN bolesnika s trombom drugih lokacija (16).

Literatura:

1. Rajani R et al. Budd-Chiari syndrome in Sweden: epidemiology, clinical characteristics and survival - an 18-year experience. *Liver Int.* 2009;29(2):253-259.
2. Ageno W et al. IRSVT Study Group. Antithrombotic treatment of splanchnic vein thrombosis: results of an international registry. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014;40:99-105
3. Thatipelli MR et al. Survival and recurrence in patients with splanchnic vein thromboses. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(2):200-205.
4. De Stefano et al. Splanchnic vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms: risk factors for recurrences in cohort of 181 patients. *Blood Cancer J.* 2016;6:493.
5. Dentali F et al. JAK2V617F mutation for the early diagnosis of Ph- myeloproliferative neoplasms in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Blood* 2009;113(22):5617-5623.
6. Smalberg JH et al. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2012;120(25):4921-4928.
7. Barbui T et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J.* 2018;8:15.
8. Kearon C et al. Antithrombotic therapy for VTE disease:antithrombotic therapy and prevention of thrombosis,9th ed:American College of Chest Physician evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:419-496
9. Barbui et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms. Revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia.* 2018;1057-1069
10. De Stefano et al. Benefit-risk profile of cytoreductive drugs along with antiplatelet and antithrombotic therapy after transient ischemic attack or ischemic stroke in myeloproliferative neoplasms. *Blood Cancer J.* 2018;25
11. Finazzi G. Ruxolitinib in ET: not all MPN are equal. *Blood.* 2017;1873-1874
12. Farhadfar et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelofibrosis: a practical review. *J. Oncol. Pract.* 2016;611-621
13. De Stefano et al. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: molecular-driven diagnosis and long term treatment. *Thromb. Haemost.* 2016;240-249
14. Janssen HL et al. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J. Hepatol.* 2003;38:364-371
15. Ageno W et al. IRSVT Study Group. Antithrombotic treatment of splanchnic vein thrombosis: results of an international registry. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014;40:99-105.
16. Finazzi G et al. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018;8:64

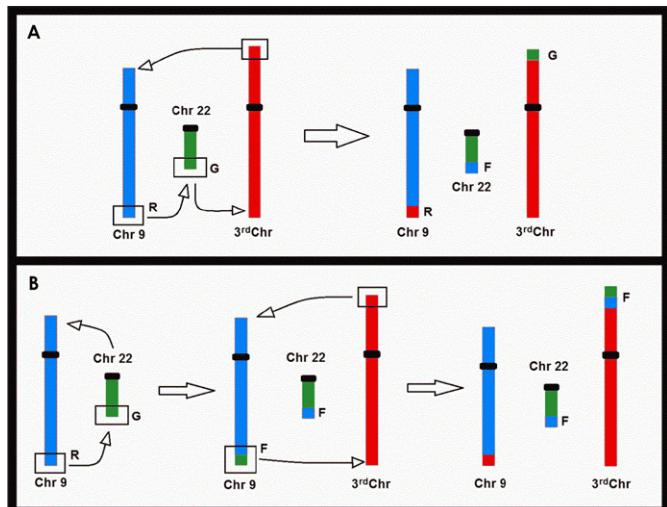
Varijantne translokacije Philadelphia kromosoma

Željka Tkalčić Švabek, Ivana Franić Šimić
Odjel za citogenetiku
Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku
KBC Zagreb

Prema svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) dijagnostičko obilježje kronične mijeloične leukemije (KML) je prisustvo BCR-ABL mutacije (1). Na molekularnoj razini, Philadelphia (Ph) kromosom nastaje kao rezultat recipročne translokacije između ABL gena koji se nalazi na kromosomu 9 (lokus q34) i BCR gena na kromosomu 22 (lokus q11.2). Time nastaje BCR-ABL kimerični gen kao specifičan marker bolesti i prisutan je u 90% pacijenata u kroničnoj fazi KML (2,3).

Izuzev klasične Ph translokacije moguća je i varijantna translokacija koja uključuje jedan ili više dodatnih kromosoma uz kromosome 9 i 22. Varijantna translokacija nalazi se u 5-10% pacijenata s novodijagnosticiranim KML-om. Mehanizam nije u potpunosti jasan, ali neki autori predlažu 2 mehanizma: „Mehanizam u jednom koraku“ kada istovremeno dolazi do lomova i translokacije na 3 ili više različitih kromosoma, te „mehanizam u dva koraka“ kada prvo dolazi do klasične translokacije 9;22 a potom slijedi sekundarna translokacija koja uključuje jedan ili više kromosoma (Slika 1) (5,6). „Mehanizam u dva koraka“ sugerira da je formiranje varijantne translokacije slično klonalnoj evoluciji, a ona obično prethodi akceleriranoj ili blastičnoj fazi KML. Stoga postoje pretpostavke da je varijantna translokacija KML koja nastaje „mehanizmom u dva koraka“ povezana s lošijom prognozom (6).

Slika 1. Mehanizam varijantne translokacije 9;22.



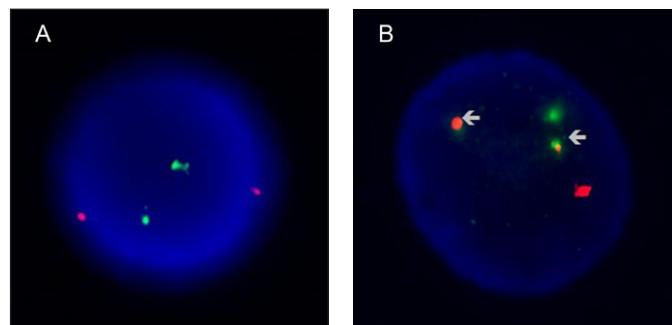
Metode u citogenetici koje se koriste u dijagnozi i praćenju pacijenata s KML-om su kariogram kao

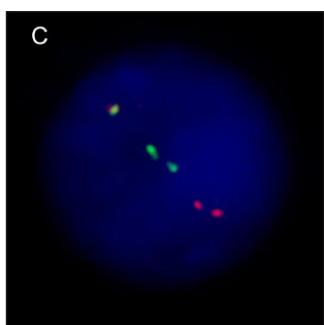
klasična citogenetska metoda te fluorescentna *in situ* hibridizacija (FISH) kao molekularna citogenetska metoda. Za obje metode kao uzorak koristi se koštana srž (KS) pacijenata izvađena u epruvetu s litij-heparin antikoagulansom. Nakon 24-satnog kultiviranja i obrade uzorka KS prema standardiziranom postupku (7), na predmetnom staklu dobije se suspenzija stanica koja se koristi za klasičnu i FISH citogenetsku metodu.

Klasična citogenetska analiza koristi standardnu Giemsa tehniku pruganja (engl. *G-banding with Trypsin / Giemsa*, GTG). Analizira se 20 metafaza svakog pacijenta, a kariogram objašnjava prema Internacionalnom sistemu za humanu citogenetsku nomenklaturu (eng. International System for Human Cytogenetic Nomenclature, ISCN) (8).

FISH metoda izvodi se na stanicama KS prema uputama proizvođača. Nakon postupka denaturacije i hibridizacije specifične probe te ispiranja i sušenja stanica na predmetnom staklu, slijedi analiza na svjetlosno - fluorescentnom mikroskopu. Analizira se 200 interfaznih stanica svakog pacijenta na 3 različita filtera –DAPI (prikazuje jezgre), crveni te zeleni filter. Stanica negativna na Ph translokaciju prikazat će 2 crvena (kromosomi 9) i 2 zelena signala (kromosomi 22). Stanica pozitivna na klasičnu Ph translokaciju sadržavat će 2 fuzije (derivirani kromosomi 9 i 22 - Ph kromosom) te jedan crveni (kromosom 9) i jedan zeleni signal (kromosom 22). U slučaju varijantne Ph translokacije, prisutna će biti samo jedna fuzija (derivirani kromosom 22) te 2 crvena i 2 zelena signala (Slika 2).

Slika 2. A: negativna interfazna jezgra na translokaciju 9;22 B: klasična translokacija 9;22 C: varijantna translokacija 9;22.

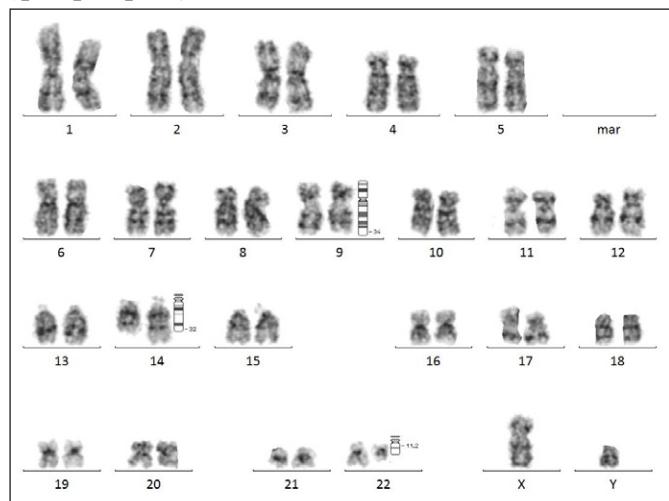




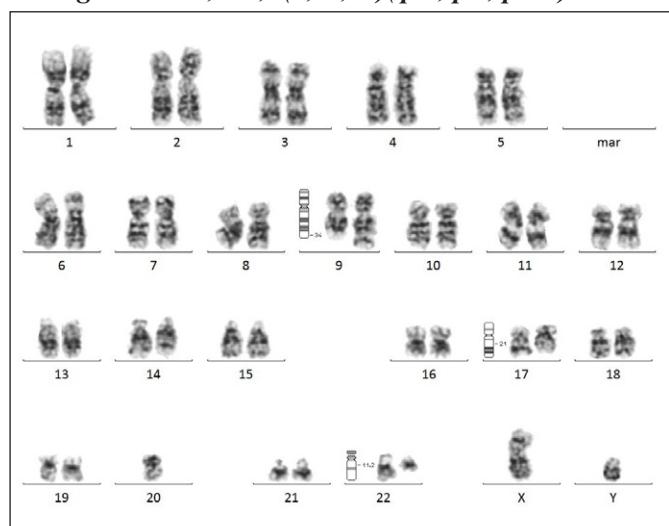
Prema preporukama, uzorak KS za citogenetsku analizu dolazi pri dijagnozi KML, 3 mjeseca nakon dijagnoze i potom svakih 6 mjeseci do postizanja kompletног citogenetskog odgovora (9). Nakon toga, uzorak KS trebao bi dolaziti svakih 12 mjeseci.

Na Odjelu za citogenetiku KBC-a Zagreb od siječnja 2013. do siječnja 2019. godine primljeno je 182 uzorka s novodijagnosticiranom KML-om, od čega je 15 s varijantnom translokacijom. Kromosomi uključeni u translokaciju su 1, 9, 14 i 17. Jedan pacijent ima 2 kromosoma uključena u varijantnu translokaciju i to su kromosomi 1 i 12 (Slika 3).

Slika 3. Kariogram A: 46, XY, t(9;14;22) (q34;q32;q11.2)



Kariogram B: 46, XY, t(9;17;22)(q34;q21;q11.2)



Postotak pacijenata s varijantnom translokacijom iznosi 8% što se slaže s literaturom u svijetu (5,10,11). Dokazali smo da ne postoji statistički bitna razlika u postizanju kompletног citogenetičkog odgovora (KCgO) kod pacijenata s varijantnom i klasičnom translokacijom. Ipak, treba uzeti u obzir da svaki od pacijenata s varijantnom translokacijom ima drugačije mjesto loma uključeno u translokaciju, pa je upitno može li se sa sigurnošću tvrditi da je KCgO jednak kod pacijenata s varijantnom i klasičnom translokacijom 9;22.

Literatura:

- Barbui T, Thiele J, Gisslinger H et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J.* 2018 Feb; 8(2): 15.
- Chomel JC, Brizard F, Veinstein A, et al. Persistence of BCR-ABL genomic rearrangement in chronic myeloid leukemia patients in complete and sustained cytogenetic remission after interferon-alpha therapy or allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 2000;95:404-408.
- An X, Tiwari AK, Sun Y et al. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: a
- Eyüpoğlu D, Bozkurt S, Haznedaroğlu İ et al. The Impact of Variant Philadelphia Chromosome Translocations on the Clinical Course of Chronic Myeloid Leukemia. *Turk J Haematol.* 2016 Mar 5;33(1):60-5.
- Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S et al. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood.* 2011 Jun 23;117(25):6793-800.
- Gorusua M, Peter P, Lia Zet al.. On the genesis and prognosis of variant translocations in chronic myeloid leukemia *Cancer Genetics and Cytogenetics* 173 (2007) 97-106.
- Rooney DE. Human cytogenetics: malignancy and acquired abnormalities. 3rd ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2001.
- Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M. ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013) Basel, Switzerland: Karger Medical and Scientific Publishers; 2013.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122:872–884.
- Koshiyama DB, Capra ME, Paskulin GA, et al. Cytogenetic response to imatinib treatment in Southern Brazilian patients with chronic myelogenous leukemia and variant Philadelphia chromosome. *Ann Hematol.* 2013;92:185-9.
- Stango F, Vigneri P, Del Fabro V et al. Influence of complex variant chromosomal translocations in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Acta Pncol.* 2010;49:506-8.

Zaključci Radne skupine za citogenetiku, KroHem, 6. travnja 2019. godine

Sanja Davidović-Mrsić¹, Anita Škrtić²

¹Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb,

²Zavod za patologiju, KB Merkur

Na radnom sastanku o sofisticiranim dijagnostičkim metodama u hematologiji održanom 5. i 6. 04. 2019. godine u Edukacijskom centru KBC-a Zagreb u Zagrebu doneseni su sljedeći glavni zaključci Radne skupine za citogenetiku i FISH (unutar Radne skupine za laboratorijsko-dijagnostičku hematologiju):

1. Cjelokupnu citogenetičku dijagnostiku koja uključuje staničnu kulturu, GTG-pruganje, izradu kariotipa i sve metode FISH-e trenutno rade KBC Zagreb i KBC Split. Time se ovi centri obvezuju za sve svoje bolesnike učiniti kariogram i FISH dijagnostiku.
2. Ustanove koje trenutno rade samo interfaznu fluorescentnu *in situ* hibridizaciju (I-FISH), i to samo za definiranu patologiju, jesu:
KBC Osijek – za kroničnu limfocitnu leukemiju (KLL), multipli mijelom (MM) i limfome
KBC Rijeka – za kroničnu limfocitnu leukemiju (KLL), multipli mijelom (MM) i limfome
KB Merkur – za kroničnu limfocitnu leukemiju (KLL), multipli mijelom (MM), limfome i mijelodisplaziju (MDS)
KB Dubrava – za kroničnu limfocitnu leukemiju (KLL), multipli mijelom (MM), limfome
Kolege iz KB Dubrava najavili su osnivanje citogenetičkog laboratorija pa će u tom trenutku preuzeti cjelokupnu citogenetičku dijagnostiku za svoje bolesnike.

Centri koji nemaju mogućnost citogenetičke i FISH dijagnostike dogovaraju pretrage s centrima kojima su i do sada slali uzorke na analizu.

Na sastanku su spomenuti problemi zapošljavanja kadrova za ovu vrstu dijagnostike kao i nedostatna sredstva za kupnju adekvatne opreme.

Također su predloženi sastanci na kojima bi se dogovorili laboratorijski dijagnostički postupnici, standardi te unutarnje i vanjske kontrole za laboratorije.

Zaključci Radne skupine za imunofenotipizaciju, KroHem, 6. travnja 2019. godine

Klara Dubravčić¹, Zoran Šiftar²

¹Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb, ²Klinički zavod za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu, KB Merkur

Na radnom sastanku o sofisticiranim dijagnostičkim metodama u hematologiji održanom 5. i 6. 04. 2019. godine u Edukacijskom centru KBC-a Zagreb u Zagrebu doneseni su sljedeći glavni zaključci Radne skupine za imunofenotipizaciju (unutar Radne skupine za laboratorijsko-dijagnostičku hematologiju):

1. U centrima: KBC Zagreb, KB Dubrava, KB Merkur, KBC Osijek, KBC Split, KBC Rijeka, (za KBC Sestre milosrdnice nema podataka): provodi se imunofenotipizacija dijagnostičkog uzorka najmanje na osnovne (preporučene) biljege: za limfoproliferativni sindrom, multipli mijelom, akutne leukemije (iznimka su KB Dubrava, KBC Rijeka), što je uvjetovano tehničkim i/ili kadrovskim uvjetima. Trenutačno je u većini centara u tijeku zanavljanje opreme (nabava protočnih citometara kapaciteta 8 – >10 biljega). U ovom trenutku jedino KB Merkur i KBC Zagreb imaju opremu s mogućnosti detekcije istodobno 10 boja te s primjenom u dijagnostičke svrhe.
2. Detekcija MRD-a (osjetljivost 10^{-2} - 10^{-5}):
 - a) AKUTNE LEUKEMIJE
Za ALL (B-, T-) jedino KBC Zagreb trenutačno ispunjava sve preduvjete (prostorni uvjeti, osoblje, znanje, kapacitet, vanjska procjena kvalitete). Preporuka je da se svi uzorci šalju na analizu jedino u KBC Zagreb (posebice dječje dobi). Stav kliničara KB Merkura jest da će zadržati analizu za svoje bolesnike u vlastitoj ustanovi. Prijedlog je da se u osnovni dijagnostički profil pretraga uvrsti i određivanje staničnog biljega CRFL2 korisnog za dijagnozu BCR-ABL-u slične B-akutne limfoblastne leukemije. Za MRD u AML: trenutačno ne postoji nijedan centar: potrebno je HITNO razviti postupak/postupke. Preporuke je da se uzorci šalju na analizu jedino u KBC Zagreb (posebice dječje dobi).

Objektivna je olakšica da ni u svijetu zbog heterogenosti bolesti ne postoje jednoznačni, opće prihvaćeni validirani protokoli, već literaturno raznoliki ovisno o tome kako je koji centar uklopio najnovije spoznaje i tehnologije. Do uspostave MRD profila pretraga potrebno je na osnovama dobre laboratorijske prakse te primjenom najnovijih spoznaja i tehnologije na najbolji mogući način validirati i primjenjivati dostupne pr etrage u praćenju tih bolesnika. KB Merkur će zadržati analizu za svoje bolesnike, a voljan je analizirati i uzorke iz drugih centara (do 30 % ukupno procijenjenog broja novootkrivenih slučajeva) samo pod određenim uvjetima (na osnovi prethodnog dogovora ravnateljstava ustanova, odnosno uprava zavoda). S obzirom na očekivano povećanje pool-a bolesnika i njihovo praćenje, u KBC-u Zagreb za tu je svrhu potreban dodatan analitički sustav.

- b) **MRD KLL, MULTIPLI MIJELOM** – ni jedan centar trenutno ne može osigurati poželjnu razinu osjetljivosti od 10^{-5} . KB Merkur primjenjuje ne-MRD protokole kojima može ostvariti pouzdan rezultat na razini osjetljivosti od 10^{-4} u KLL-u, odnosno 10^{-3} u multiplom mijelomu.
3. **Mijelodisplastični sindrom (MDS)** – trenutno je jedino u KB Merkuru imunofenotipizacija dio dijagnostičke obrade pacijenata s citopenijom u svrhu dokazivanja MDS-a. Ostali centri nisu izrazili želju za ovom vrstom dijagnostike.

Zaključci Radne skupine za molekularnu dijagnostiku, KroHem, 6. travnja 2019. godine

Irena Drmić Hofman^{1,2}, Renata Zadro^{3,4}

¹ KBC Split, ² Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, ³ KBC Zagreb, ⁴ Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Uvod

Molekularna dijagnostika hematoloških bolesti u Hrvatskoj se obavlja u sljedećim centrima: KBC Zagreb, KBC Split, KB Dubrava, KB Merkur, KBC Osijek i KBC Rijeka. U cilju poboljšanja standarda molekularne dijagnostike hematoloških malignih bolesti i informiranja kliničara, u ovom ćemo radu dati na uvid zaključke Radne skupine za molekularnu dijagnostiku o dijagnostici, liječenju i praćenju tumora krvnog i limfnog tkiva, navedenih prema tipu bolesti. Također ćemo dati prikaz relevantnih metoda te zdravstvenih ustanova u kojima se obavlja određena analiza.

1. Akutna mijeloična leukemija (AML)

Dijagnostika i liječenje akutne mijeloične leukemije (AML) temelji se na stratifikaciji rizika, najčešće dobi i citogenetičkom nalazu. Najčešće translokacije u AML jesu t(8;21)(q22;q22) i inv(16) (p13q22) koje na molekularnoj razini dovode do nastanka fuzijskih gena RUNX1/RUNX1T1 (prije *AML1/ETO*) i CBFβ/MYH11. Akutna promijelocitna leukemija povezana je s translokacijom t(15;17), s fuzijskim genom *PML/RARα*.

U pacijenata s normalnim kariotipom nekoliko je molekularnih abnormalnosti koje imaju prognostičko značenje u AML: *FLT3-ITD/TKD*, *NPM1* i *CEBPA* te doprinose odluci o liječenju.

Dostupne analize za testiranje te nove planirane pretrage bolesnika s AML-om u pojedinim zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj prikazane su u Tablici 1.

2. Akutna limfoblastična leukemija (ALL)

Osim molekularnih translokacija *MLL* i *BCR/ABL1*, veliko značenje u dijagnostici i liječenju ALL imaju fuzije gena i genske varijante (tzv. *Ph-like* mutacije).

U Tablici 2 prikazane su trenutačno dostupne molekularne analize za testiranje bolesnika s ALL-om u Hrvatskoj.

Tablica 1. Molekularne analize dostupne za testiranje bolesnika s AML-om u Hrvatskoj.

Ustanova	Tip molekularne analize
KBC Zagreb	<i>RUNX1/RUNX1T1</i> , <i>PML/RARα</i> , inv(16), <i>FLT3*</i> , <i>NPM1</i> -sekvenciranje
KBC Split	<i>RUNX1/RUNX1T1</i> , <i>PML/RARα</i> , inv(16), <i>FLT3</i> i <i>NPM1</i> -sekveniranje (u planu)
KB Dubrava	<i>RUNX1/RUNX1T1</i> , <i>PML/RARα</i> , inv16, <i>FLT3</i> *
KB Merkur	<i>RUNX1/RUNX1T1</i> , <i>PML/RARα</i> , inv16, <i>FLT3</i>
KBC Osijek	(planira se uvesti analiza <i>FLT3</i>)
KBC Rijeka	<i>PML/RARα</i>

* fragmentarna analiza sada dostupna samo u KBC Zagreb i KB Dubrava (uskoro će biti dostupna i u KBC Split), ostali centri analizu rezultata provjeravaju elektroforezom na gelu.

Prijedlog radne skupine: u postupnik testiranja uvesti analize mutacije u genima *CEBPA*, *RUNX1*, *CBF*, *c-KIT*, *IDH1*, *IDH2* i *TP53*.

Tablica 2. Molekularne analize dostupne za testiranje bolesnika s ALL-om u Hrvatskoj.

Ustanova	Tip molekularne analize
KBC Zagreb	<i>BCR/ABL1</i> , <i>MLL-AF4</i> , <i>TEL-AML1</i> , <i>E2APBX1</i> , klonalnost IgHκ i TCRγ, <i>CRLF2</i> , <i>WT1</i>
KBC Split	<i>BCR/ABL1</i> , <i>MLL-AF4</i> , <i>TEL-AML1</i> , u planu i klonalnost IgHκ i TCRγ
KB Dubrava	<i>BCR/ABL1</i>
KB Merkur	<i>BCR/ABL1</i> , klonalnost IgHκ, TCRγ i TCRβ
KBC Osijek	<i>BCR/ABL1</i>
KBC Rijeka	<i>BCR/ABL1</i>

Prijedlog radne skupine: potrebno je uvođenje analize genskih varijanti (tzv. *Ph-like* mutacije).

3. Kronična mijeloična leukemija (KML)

Temeljna dijagnostika KML-a uključuje kvalitativnu analizu prijepisa *BCR/ABL1*, dok je kvantitativna analiza nužna za praćenje minimalne ostatne bolesti. Sekvenciranje kinazne domene *ABL1* provodi se kako bi se utvrdilo postojanje točkastih mutacija povezanih s rezistencijom, neadekvatnim odgovorom ili izostankom odgovora na terapiju inhibitorma tirozin-kinaze.

Tablica 3. Molekularne analize dostupne za testiranje bolesnika s KML-om u Hrvatskoj.

Ustanova	Tip molekularne analize
KBC Zagreb	BCR/ABL1 (kvalitativno i kvantitativno), sekvenciranje za mutacije u ABL1
KBC Split	BCR/ABL1 (kvalitativno i kvantitativno)
KB Dubrava	BCR/ABL1 (kvalitativno i kvantitativno)
KB Merkur	BCR/ABL1 (kvalitativno; u planu i kvantitativno)
KBC Osijek	BCR/ABL1 (kvalitativno; u planu i kvantitativno)
KBC Rijeka	BCR/ABL1 (kvalitativno i kvantitativno), sekvenciranje za mutacije u ABL1

Prijedlog radne skupine: sekvenciranje za mutacije u kinaznoj domeni ABL1 za sada se provodi u KBC Zagreb i KBC Rijeka, uskoro i u KB Dubrava (mogućnost testiranja također postoji i u KBC Split ako se popravi instrument za sekvenciranje).

4. Mijeloproliferativne bolesti/neoplazme (MPN)

U bolesnika sa sumnjom na policitemiju veru, esencijalnu trombocitemiju i primarnu mijelofibrozu početno testiranje obuhvaća analizu mutacije JAK2V617F. Od dijagnostičkog su interesa i mutacije u eksonu 12 gena JAK2, CALR i MPL.

Tablica 4. Molekularne analize dostupne za testiranje bolesnika s Ph+ mijeloproliferativnih bolesti (MPN) u Hrvatskoj.

Ustanova	Tip molekularne analize
KBC Zagreb	JAK2V617F (kvalitativno i kvantitativno), JAK2 ekson 12, CALR, MPL
KBC Split	JAK2V617F (kvalitativno), planira se uvesti CALR
KB Dubrava	JAK2V617F (kvalitativno i kvantitativno), JAK2 ekson 12, CALR, MPL
KB Merkur	JAK2V617F (kvalitativno)
KBC Osijek	JAK2V617F (kvalitativno)
KBC Rijeka	JAK2V617F (kvalitativno)
KBC Sestre milosrdnice	JAK2V617F (kvalitativno)

Prijedlog radne skupine: analize mutacija u eksonu 12 gena JAK2, kao i mutacije MPL-a trebale bi se obavljati samo u KB Dubrava i u KBC Zagreb.

5. Konična limfoblastična leukemija (KLL)

Oko 80% bolesnika s KLL-om pokazuje kromosomalne nepravilnosti koje se dokazuju citogenetičkim analizama. Što se tiče molekularnih analiza, sekvenciranje gena TP53 te određivanje mutacijskog statusa u varijabilnoj regiji teškog lanca (IgHV)

imaju veliko dijagnostičko značenje u KLL-u.

Tablica 5. Molekularne analize dostupne za testiranje bolesnika s kroničnom limfoblastičnom leukemijom (KLL) u Hrvatskoj.

Ustanova	Tip molekularne analize
KBC Zagreb	mutacije TP53, mutacijski status IgHV
KBC Split	-
KB Dubrava	mutacije TP53, mutacijski status IgHV, BRAFV600E
KB Merkur	-
KBC Osijek	-
KBC Rijeka	-

Prijedlog radne skupine: analize mutacije TP53, određivanje mutacijskog statusa IgHV provodit će se samo u KBC Zagreb i KB Dubrava, a mutacija BRAFV600E za dijagnostiku leukemije vlasastih stanica samo u KB Dubrava.

6. Ne-Hodgkinov limfom (NHL)

Ne-Hodgkinov limfom (NHL) predstavlja heterogenu skupinu malignih bolesti različite biološke podloge i prognoze te uključuje mnoštvo podtipova, svaki s različitim obilježjima. Molekularna analiza T- i B-stanične klonalnosti predstavlja temeljnu analizu u razlikovanju benigne i maligne limfoproliferacije.

Tablica 6. Molekularne analize dostupne za testiranje bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom (NHL) u Hrvatskoj.

Ustanova	Tip molekularne analize
KBC Zagreb	klonalnost IgH, Igk i TCR γ
KBC Split	planira se uvođenje testiranja na klonalnost IgH, Igk i TCR γ
KB Dubrava	-
KB Merkur	klonalnost IgH, Igk; TCR γ i TCR β
KBC Osijek	-
KBC Rijeka	-

7. Multipli mijelom

Temeljna dijagnostika multiplih mijeloma zasniva se na citogenetičkim analizama metafaznih kromosoma te FISH analizama plazma-stanica. Od molekularnih analiza, trenutačno se u Hrvatskoj provodi samo analiza MYD 88 u KB Dubrava pa je prijedlog Radne skupine da ova ustanova preuzme analize za cijelu Hrvatsku.

8. Mijelodisplastični sindrom (MDS)

Na posljednjem sastanku skupine za liječenje MDS-a nije bilo prijedloga za molekularnu dijagnostiku MDS-a.

9. Sekvenciranje novije generacije (NGS)

Sekvenciranje novije generacije (NGS) predstavlja novi metodološki izazov u dijagnostici i individualiziranom liječenju hematoloških bolesti, posebice za AML, MDS i MPN. Iako su u rutinskoj praksi već dostupni profili za analizu 11 – 74 gena, prije uvođenja u široku primjenu potrebno je riješiti problem interpretacije nalaza, poput razlučivanja mutacija povezanih s leukemijama (*driver* mutacije) od polimorfizama ili *passenger* mutacija, kao i somatskih od mutacija zametnih (engl. *germline*) stanica. Neki od kliničkih centara u Hrvatskoj već posjeduju uređaje za NGS (KBC Split, KBC Zagreb i KBC Rijeka, odnosno Medicinski fakultet u Rijeci), a KB Dubrava je u postupku nabave. Stoga je prijedlog Radne skupine da se prate najnovija dostignuća na ovom planu i uvedu analize panela gena za mijeloidne neoplazme koji sadržavaju barem minimalni broj gena.

Literatura:

- Döhner H, Estey E, Grimwade D i dr. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424–47. doi:10.1182/blood-2016-08-733196
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines acute myeloid leukemia: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines chronic myeloid leukemia, version 1.2019. <https://jnccn.org/abstract/journals/jnccn/16/9/article-p1108.xml>
- ESMO Clinical Practice Guidelines (CPG): haematological malignancies. <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies>
- Kazmierski D, Palomba ML, Barsigian C. Utility of MYD88 in the differential diagnosis and choice of second-line therapy in a case of nonsecretory lymphoplasmacytic lymphoma versus free light chain Waldenstrom's macroglobulinemia. *Case Rep Hematol* 2017;2017:5183646.
- Bacher U, Shumilov E, Flach J i dr. Challenges in the introduction of next-generation sequencing (NGS) for diagnostics of myeloid malignancies into clinical routine use. *Blood Cancer J* 2018;8(11):113.

Opservacijska studija KroHem-a o prvim pregledima anemija u hematološkim ambulantama

**Marijo Vodanović^{1,2}, Inga Mandac Rogulj³, Ivan Krečak⁴, Hrvoje Holik⁵,
Renata Babok-Flegarić⁶, Renata Gutt-Nuk⁷, Martina Marjanović⁸, Dražen Pulanić^{1,9}**

¹ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

² Zdravstveno veleučilište Zagreb

³ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur

⁴ Služba internističkih djelatnosti, Opća bolnica Šibenik

⁵ Odjel za hematologiju i onkologiju, Opća bolnica „Josip Benčević“, Slavonski Brod

⁶ Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju, Opća bolnica Varaždin

⁷ Služba internističkih djelatnosti, Opća bolnica Virovitica

⁸ Služba internističkih djelatnosti, Opća bolnica Bjelovar

⁹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Anemija predstavlja veliki javnozdravstveni i socioekonomski problem. Anemije dijelimo prema kinetičkom pristupu obzirom nastaju li zbog smanjenog stvaranja eritrocita, ubrzanog propadanja ili njihovog gubitka. Druga podjela odnosi se na morfološki pristup s obzirom na volumen eritrocita ili MCV (engl.“mean corpuscular volume“). Anemija zbog manjka željeza zadire u područja različitih kliničkih struka. Sideropenična anemija jest najčešća anemija, i bolesnici s takvom anemijom javljaju se i u druge specijalističke ambulante, a funkcionalni manjak željeza se liječi u sklopu liječenja osnovne kronične bolesti (1,2,3). Anemije različitih uzroka jedan su od najučestalijih razloga dolazaka u hematološku ambulantu ali i u hitnu službu. Veliki dio bolesnika sa sideropeničnom anemijom liječi se u ambulanti liječnika obiteljske medicine i drugim specijalističkim ambulantama/odjelima, stoga smatramo da su anemije drugih uzroka češće kod bolesnika koji se javljaju na prvi pregled u hematološku ambulantu.

Ideja o predloženoj studiji KroHem-a o prvim pregledima anemija u hematološkim ambulantama pojavila se u sklopu Radne skupine za benigne hematološke bolesti KroHem-a na čelu s doc. dr. sc. Draženom Pulanićem. Kao glavni ispitivač/voditelj istraživanja predložen je dr. Marijo Vodanović (internist-hematolog) iz KBC Zagreb.

Primarni cilj istraživanja jest utvrditi zastupljenost svih vrsta anemija kao uputnih dijagnoza na prve preglede u odnosu na sve uputne dijagnoze za prve preglede u hematološkim ambulantama (poliklinika i dnevna bolnica), te zastupljenost pojedinih vrsta anemija u zadanom vremenu ispitivanja.

Sekundarni ciljevi su utvrditi tko od specijalista

upućuje bolesnike s anemijom u hematološku ambulantu te odgovara li konačna dijagnoza uputnoj dijagnozi.

Također ako su bolesnici liječeni zbog anemije, sekundarni cilj je utvrditi standardnu terapiju za pojedinu vrstu anemija (npr. pripravci željeza, vitamin B12, folna kiselina, eritropetin, konrtikosteroidi, transfuzije koncentrata eritrocita, liječenje osnovne bolesti).

Na prethodnom jesenskom sastanku KroHem-a u Tuhelu 15.11-17.11.2018. prikazan je prijedlog nove KroHem-ove opservacijske neintervencijske studije o prvim pregledima anemija u hematološkim ambulantama te su pozvane sve zainteresirane kolegice i kolege da sudjeluju u predloženom istraživanju.

Inicijalno je zamišljeno uključiti barem 4 hematološka centra s 200-ak uključenih bolesnika u razdoblju od 1.3-1.7.2019. s dalnjim praćenjem od još 6 mjeseci, dakle do 1.1.2020.

Metode: Na sudjelovanje u predloženom istraživanju odazvale su se kolege iz ukupno 7 hematoloških centara koje su spremne uključiti bolesnike, popunjavati odgovarajući upitnik te podatke unositi u predviđenu tablicu. Osim KBC Zagreb uključen je KB Merkur (ispitivanje vodi dr. Inga Mandac Rogulj), OB Šibenik (ispitivanje vodi dr. Ivan Krečak), OB Slavonski Brod „Josip Benčević“ (ispitivanje vodi dr. Hrvoje Holik), OB Virovitica (dr. Renata Gutt-Nuk), OB Varaždin (dr. Renata Babok-Flegarić), OB Bjelovar (dr. Martina Marjanović). Nakon odobrenja etičkog povjerenstva pojedine ustanove i potpisivanja informiranog pristanka, analizirat će se demografski, klinički i laboratorijski podaci pojedinog bolesnika upućenog na prvi pregled u hematološku ambulantu s uputnom dijagnozom anemije.

Obrada anemije kod prvog pregleda u hematološkoj ambulanti odvija se u nadležnosti svakog pojedinog hematologa i prema standardu centra koji sudjeluje u istraživanju kao i prema mogućem uzroku anemije. Gastroenterološka, ginekološka ili druga obrada ovisi o indikaciji nadležnog ordinarijusa/hematologa. Bolesnici/ispitanici se javljaju na kontrolu s pristiglim nalazima i nakon toga slijedi potvrda dijagnoze pojedinog tipa anemije. Temeljem navedenog slijede preporuke za daljnje praćenje, kontrole i liječenje. Nakon završetka uključivanja bolesnika, slijedi praćenje bolesnika/ispitanika kroz 6 mjeseci. Kod liječenja anemije (prema odluci pojedinog ordinarijusa, nije determinirano ovom opservacijskom studijom) važno je navesti o kojem se terapijskom postupku odnosno lijeku radi, zatim put primjene lijeka te eventualne nuspojave liječenja. U istraživanju će se poštivati načela povjerljivosti podataka i anonimnost bolesnika. Objavljeni podaci neće omogućiti identifikaciju nijedne osobe čiji su se podaci koristili u istraživanju.

Literatura:

1. Radman I, Vodanović M, Mandac-Rogulj I, et al. Smjernice Hrvatskog društva za hematologiju HLZ-a i KROHEM-a za zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza. Liječ Vjesn 2019;141:1-13.
2. Camaschella C. Iron deficiency:new insights into diagnosis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015;2015:8-13.
3. Hershko C, Camschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. Blood 2014;123(3):326-33.

Prospektivna opservacijska studija KroHem-a o autoimunosnim hemolitičkim anemijama

Dražen Pulanić^{1,2}, Mirela Raos¹, Matea Vinković¹, Paula Kilić²,
Vlatka Periša³, Zdravko Mitrović⁴, Inga Mandac Rogulj⁵,
Hrvoje Holik⁶, Velka Gverić-Krečak⁷, Ivan Krečak⁷, Viktor Blaslov⁸,
Ena Ranković¹, Antonela Samardžić², Ana Boban^{1,2}, Marijo Vodanović¹

¹ KBC Zagreb, Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

³ KBC Osijek, Osijek

⁴ KB Dubrava, Zagreb

⁵ KB Merkur, Zagreb

⁶ Opća bolnica „Josip Benčević“, Slavonski Brod

⁷ Opća bolnica Šibenik, Šibenik

⁸ KBC Split, Split

Na prethodnom sastanku KroHem-a u Tuhejskim toplicama u prosincu 2018. predstavila se nova Radna skupina za benigne hematološke bolesti KroHem-a.

Između ostalog, prikazan je prijedlog nove prospektivne opservacijske studije KroHem-a o autoimunosnim hemolitičkim anemijama (AIHA).

AIHA je rijedak autoimunosni poremećaj kod kojeg se u bolesnikovoj krvi nalaze protutijela usmjereni na vlastite eritrocite, čime se skraćuje njihov životni vijek i razvija hemolitička anemija. AIHA može biti uzrokovana toplim ili hladnim protutijelima. Dijagnoza se postavlja imunohematološkim ispitivanjem eritrocita, a s obzirom na to da se AIHA može javiti u sklopu drugih bolesti (maligne bolesti, autoimunosni poremećaji, infekcije) ili kao posljedica uzimanja nekog lijeka, bitno je prepoznati uzrok, jer o tome ovisi liječenje ovog poremećaja. Podaci o epidemiologiji i drugim karakteristikama AIHA za Republiku Hrvatsku nisu poznati.

Cilj ove prospektivne neintervencijske opservacijske KroHem-ove studije je utvrditi epidemiološke karakteristike AIHA; koliko AIHA je primarno ili sekundarno; uzrokovano toplim ili hladnim protutijelinom; koji su klinički standardi liječenja 1. i kasnijih linija terapije, te kakav je ishod liječenja. Analizirat će se podaci odraslih bolesnika kojima je AIHA dijagnosticirana tijekom 2019. godine i koji će biti praćeni do kraja 2020. godine – demografski podaci, klinički i laboratorijski pokazatelji; analizirat će se korelacija laboratorijskih nalaza, liječenje te ishod bolesti. Idenično istraživanje se provodi u više hematoloških centara u Republici Hrvatskoj u sklopu Radne skupine za benigne hematološke bo-

lesti Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KroHem.

Druga studija o retrospektivnoj petogodišnjoj analizi AIHA koju smo proveli u KBC Zagreb rezultirala je s dva prihvaćena kongresna priopćenja na predstojećim velikim međunarodnim kongresima – European Hematology Association (EHA) u Amsterdamu i International Society of Blood Transfusion (ISBT) u Baselu. Može se stoga zaključiti da je navedena tema o autoimunosnim hemolitičkim anemijama međunarodno prepoznata kao vrlo interesantna, pa tim više sa zanimanjem očekujemo rezultate nove prospektivne KroHem-ove studije.

Najugledniji eksperti za GvHD i ostale komplikacije nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica u Zagrebu

**Dražen Pulanić^{1,2}, Lana Desnica¹, Antonela Samardžić², Zinaida Perić^{1,2},
Magdalena Grce³, Radovan Vrhovac^{1,2}, Steven Živko Pavletić⁴**

¹ KBC Zagreb, Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

³ Institut Ruđer Bošković, Zagreb

⁴ Nacionalni institut za rak, Nacionalni instituti za zdravlje, Bethesda, SAD

Od 7. do 10. studenoga 2018. u Zagrebu je održano više stručnih i znanstvenih skupova posvećenih kroničnoj bolesti presatka protiv primatelja (engl. *chronic Graft-versus-Host Disease*, cGvHD) i ostalim komplikacijama nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS), s više od 240 sudionika iz čak 25 zemalja svijeta.

Prvi sastanak radnih skupina međunarodnog COST projekta „Integrirana europska mreža o kroničnom GvHD-u“ (cGvHD Eurograft)

Europska kooperacija u znanosti i tehnologiji COST (COST, engl. *European Cooperation in Science and Technology*) organizira projekte kojima omogućuje suradnju stručnjaka različitih profila iz područja znanosti i tehnologije. Jedna od aktivnosti je i projekt Integrirane europske mreže o kroničnom GvHD (engl. *Integrated European Network on Chronic Graft Versus Host Disease* (cGvHD),

COST Action CA 17138, cGvHD Eurograft) započet u rujnu 2018. koji vodi prof. Anne Dickinson sa Sveučilišta Newcastle (Velika Britanija), a u kojem su vrlo aktivni hrvatski istraživači i kliničari iz Zagreba. U projekt se do sada uključilo 17 europskih država, uključujući od samog početka i Hrvatsku. Predstavnici Hrvatske kao članovi Upravnog odbora su dr. sc. Magdalena Grce i doc. dr. Dražen Pulanić, ujedno i voditelji/suvoditelji nekoliko radnih skupina tog projekta. Upravo je u Zagrebu 7. i 8. studenoga 2018. u Institutu Ruđer Bošković održan prvi sastanak radnih skupina COST projekta uz sudjelovanje 40-ak stručnjaka iz 15-ak zemalja na kojemu je dogovoren plan za daljnja djelovanja (Slika 1, Slika 2). Čitatelje zainteresirane za detalje projektnih aktivnosti i radne skupine tog međunarodnog COST projekta o cGvHD-u upućujemo na web stranicu projekta <https://gvhd.eu>.



Slika 1. i Slika 2. Prvi sastanak radnih skupina međunarodnog COST projekta „Integrirana europska mreža o kroničnom GvHD-u“ (cGvHD Eurograft) na Institutu Ruđer Bošković.

4. Međunarodni simpozij o kroničnom GvHD-u i Edukacijski tečaj Radne skupine za komplikacije transplantacije EBMT-a

Nakon završetka COST cGvHD sastanka održan je u Zagrebu poslovni sastanak Radne skupi-

ne za komplikacije transplantacije (TCWP – engl. *Transplant Complications Working Party*) Evropskog društva za transplantaciju iz krvi i koštane srži (EBMT – engl. *European Society of Blood and Marrow Transplantation*). Iduća dva dana, 9. i 10.

studenoga 2018. u prepunoj Preporodnoj dvorani HAZU-a (Slika 3 i 4) održani su 4. Međunarodni simpozij o kroničnom GvHD-u i Edukacijski tečaj EBMT TCWP-a s više od 200 sudionika iz 25 država



Slika 3. i Slika 4. Prepuna Preporodna dvorana HAZU tijekom 4. Međunarodnog simpozija o kroničnom GvHD-u i Edukacijskog tečaja EBMT TCWP-a.

Simpozij je otvorio uvodnim riječima doc. dr. Pulanić (Slika 5), nakon čega je program započeo predavanjem prof. dr. Pavletića (Slika 6) iz američkog NCI/NIH, koji je govorio o najaktualnijim novostima o cGvHD-u. Program je nastavljen serijom izvrsnih predavanja o kliničkom dijagnostici-



Slika 5. Doc. dr. Dražen Pulanić, otvara simpozij.

govorio je o novostima u prevenciji cGvHD-a, prof. Mohty (Francuska) o mikrobiomu u GvHD-u, prof. Schoemanns (Belgia) o modernim tehnologijama u evaluaciji cGvHD-a. Treba svakako spomenuti i domaće predavače, članove Multidisciplinarnog tima za liječenje cGvHD-a KBC-a Zagreb: prof. dr. Ervina Bilić predavala je o neurološkim komplikacijama cGvHD-a, doc. dr. Petriček o očnom cGvHD-u, prof. dr. Mravak-Stipetić o oralnom cGvHD, dr. sc. Pučić Baković o glikanima u autoimunosnim bolestima i cGvHD-u, doc. dr. Pulanić o 5 godina rada Multidisciplinarnog tima za liječenje cGvHD-a

va svijeta, s 22 međunarodna predavača, uz sudjelovanje aktualnog predsjednika EBMT-a (prof. Kröger) i dva bivša predsjednika EBMT-a (prof. Mohy i prof. Madrigal).



ranju, terapijskim dosezima i evaluaciji odgovora na terapiju (predavači prof. Greinix (Austrija), prof. Wolff (Njemačka), prof. Vrhovac (Hrvatska), prof. Duarte (Španjolska), prof. Halter (Švicarska), prof. Olivieri (Italija), prof. Lawitschka (Austrija)). U kasnijem dijelu simpozija prof. Kröger (Njemačka)



Slika 6. Prof. dr. Steven Živko Pavletić, predaje na simpoziju.

KBC-a Zagreb, a prim. dr. Serventi-Seiwerth, dr. sc. Desnica i doc. dr. Perić izložile su zanimljive prikaze slučaja bolesnika s cGvHD-om iz kliničke prakse. Idućeg dana 10.11.2018. održao se edukacijski tečaj Radne skupine za komplikacije transplantacije EBMT-a koji je obradio sve ostale novosti iz područja posttransplantacijske skrbi uz također iznimne međunarodne predavače poput prof. Penacka (Njemačka), prof. Ruutua (Finska), prof. Saloojae (Velika Britanija), dr. Moiseeva (Rusija), prof. Basaka (Poljska), i drugih (Slika 7 i 8).



Slika 7. Prof. dr. Nicolaus Kröger, predsjednik EBMT-a, predaje na simpoziju.



Slika 8. Organizatori 4. Međunarodnog cGvHD simpozija i Edukacijskog tečaja EBMT TCWP-a (slijeva): doc. dr. Zinaida Perić, doc. dr. Dražen Pulanić, prof. dr. Radovan Vrhovac, prof. dr. Steven Živko Pavletić i prof. dr. Grzegorz Basak.

Podsjetimo da je u KBC-u Zagreb 2013. godine formiran Multidisciplinarni tim za liječenje kroničnog GvHD-a i dugotrajnih komplikacija nakon TKMS kojeg je vodio prof. dr. Damir Nemet u suradnji s prof. dr. Stevenom Živkom Pavletićem iz američnog NCI/NIH, uz podršku međunarodnog projekta fonda „Jedinstvo uz pomoć znanja“ (engl. *Unity Through Knowledge Fund, UKF*) (2013.-2015. godine). Nakon odlaska prof. dr. Nmeta u mirovinu, od 2016. godine Multidisciplinarni tim vodi doc. dr. Dražen Pulanić, a u radu tima KBC-a Zagreb danas sudjeluje više od 35 kliničkih i laboratorijskih stručnjaka i znanstvenika različitih specijalnosti, s kontinuiranim uključivanjem novih kolega, s novim znanstvenim projektima kao što je projekt Hrvatske zaklade za znanost „Novi biomarkeri kronične bolesti presatka protiv primatelja“ od 2017. godine (Slika 9) i vrlo aktivnim sudjelovanjem u međunarodnom COST cGvHD Eurograft projektu (od 2018. godine). Međunarodna znanstvena i edukativna ak-

tivnost rezultirala je organizacijom tri vrlo uspješna međunarodna simpozija o kroničnom GvHD-u u Zagrebu (2013., 2015. i 2016. godine), a ovaj posljednji 4. Međunarodni simpozij o cGvHD-u u Zagrebu bio je prvi organiziran zajedno s EBMT-om i najposjećeniji do sada. Sve navedeno rezultat je uspješnog djelovanja Multidisciplinarnog tima za liječenje cGvHD-a KBC-a Zagreb, međunarodno prepoznatog kao pozitivni primjer razvoja struke i vrsne multidisciplinarne skrbi bolesnika s kroničnim GvHD-om.

Slika 9. Logo Hrvatske zaklade za znanost.



Kalendar predstojećih hematoloških skupova

Priredila: dr.sc. Vlatka Periša, dr. med.

- **Proljetni sastanak KroHem-a** od 16.05. do 18.05.2019. u Starigradu Paklenica (Hrvatska)
- **15th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes**
od 08.05. do 11.05.2019. Kopenhagenu (Danska)
- **WFH 16th International Musculoskeletal Congress** od 10.05. do 12.05.2019. u Madridu (Španjolska)
- **International Conference - Acute Lymphoblastic Leukaemia**
od 17.05. do 19.05.2019. u Berlinu (Njemačka)
- **Clinical and laboratory haemostasis 2019**
od 05.06. do 06.06.2019. u Sheffieldu (Ujedinjeno Kraljevstvo)
- **European Hematology Association 24th congress 2019**
od 13.06. do 16.06.2019. u Amsterdamu (Nizozemska)
- **YoungEHA Research Meeting** 13.06.2019. u Amsterdamu (Nizozemska)
- **Edinburgh haematopathology tutorial 2019**
od 13.06. do 14.06.2019. u Edinburghu, Škotska (Ujedinjeno Kraljevstvo)
- **15-ICML International Conference on Malignant Lymphoma**
od 18.06. do 22.06.2019. u Luganu (Švicarska)
- **26th Anniversary International Congress on Thrombosis** od 19.06. do 22.06.2019. u Ateni (Grčka)
- **International society of blood transfusion congress 29th regional congress 2019**
od 22.06. do 26.06.2019. u Baselu (Švicarska)
- **New insights into the understanding of thrombosis & hemorrhage in myeloproliferative neoplasms: improving patient outcomes 2019**
od 27.06. do 29.06.2019. u Charlestonu, South Carolina (SAD)
- **International society on thrombosis and haemostasis 27th congress 2019**
od 06.07. do 10.07.2019. u Melbourneu (Australija)
- **Lymphoma management course 2019** od 16.07. do 16.07.2019. u Oxfordu (Ujedinjeno Kraljevstvo)
- **9th Annual Mayo clinic hematology/oncology reviews 2019**
od 01.08. do 03.08.2019. u Floridi (SAD)
- **International society for experimental hematology annual scientific meeting 2019**
od 22.08. do 25.08.2019. u Brisbaneu (Australija)
- **Asia pacific blood and marrow transplantation group 24th annual congress 2019**
od 20.08 do 01.09.2019. u Busanu (Južna Koreja)
- **Highlights of Past EHA (HOPE) Asia 2019** od 23.08. do 25.08.2019 u Kolkatau (Indija)
- **ASH meeting on hematologic malignancies 2019** od 06.09. do 07.09.2019. u Chicagu (SAD)
- **Society of hematologic oncology 7th annual meeting 2019**
od 11.09. do 14.09.2019. u Houstonu (SAD)
- **17th International Myeloma Workshop** od 12.09. do 15.09.2019. u Bostonu (SAD)
- **21st Annual John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy**
od 12.09. do 15.09.2019. u Bordeauxu (Francuska)
- **Highlights of Past EHA (HOPE) Middle East & North Africa (MENA)**
od 12.09 do 14.09.2019. u Kairu (Egipat)

- **XVIII iwCLL** od 20.09 do 23.09.2019. u Edinburghu, Škotska, (Ujedinjeno Kraljevstvo)
- **International Conference - Immune and Cellular Therapies: Focus on Immune Based Therapeutic Concepts** od 20.09. do 22.09.2019. u Mandelieu (Francuska)
- **National comprehensive cancer network 14th annual congress: hematologic malignancies 2019** od 27.09 do 28.09.2019., San Francisco (SAD)
- **European congress of thrombosis and haemostasis 2019**
od 02.10. do 04.10.2019. u Glasgowu, Škotska (Ujedinjeno Kraljevstvo)
- **5th International conference on new concepts in lymphoid malignancies 2019**
od 03.10. do 05.10.2019. u Estorilu (Portugal)
- **Highlights of Past EHA (HOPE) Latin America 2019** od 04.10. do 05.10.2019. u Mendozi (Argentina)
- **Italian society of haematology 2019** od 07.10. do 09.10.2019. u Rimu (Italija)
- **10th International EuroAsian hematology oncology congress 2019**
od 09.10. do 12.10.2019. u Istambulu (Turska)
- **EHA-SWG Scientific Meeting on Granulocytes and Constitutional Marrow Failure Disorders & Leukemia Predisposing Genes** od 10.10. do 12.10.2019. u Pragu (Češka)
- **Japanese society of hematology 81st annual meeting 2019** od 11.10. do 13.10.2019. u Tokiju (Japanu)
- **Mayo clinic acute and chronic leukemias 2019** od 11.10. do 12.10.2019. Coronado (SAD)
- **EHA-AHA Hematology Tutorial on Lymphoid Malignancies**
od 18.10. do 20.10.2019. u Yerevanu (Armenija)
- **Haematology society of Australia and New Zealand, the Australian & New Zealand society of blood transfusion and the Australasian society of thrombosis and haemostasis 2019**
od 20.10. do 23.10.2019. u Perthu (Australija)
- **Lymphoma & Myeloma 2019** od 23.10. do 26.10.2019. u New Yorku (SAD)
- **12th International congress on myeloproliferative neoplasms 2019**
od 24.10. do 25.10.2019. u New Yorku (SAD)
- **5th International Conference Acute Myeloid Leukemia “Molecular and Translational”: Advances in Biology and Treatment** od 24.10. do 26.10.2019. u Estorilu (Portugal)
- **Haemophilia Academy 2019** od 28.10. do 01.11.2019. u Edinburghu, Škotska, UK
- **EHA-SWG Scientific Meeting on Red Cell and Iron Metabolism Defects: From basic science to clinical case application** od 07.11. do 09.11.2019. u Madridu (Španjolska)
- **EHA-SWG Scientific Meeting on Systemic Risk of Thrombosis or Bleeding**
od 22.11. do 24.11.2019. u Madridu (Španjolska)
- **10th WFH Global forum on research and treatment products for bleeding disorders**
od 08.11. do 10.11.2019. u Montrealu (Kanada)
- **WFH Global Forum World Federation of Hemophilia**
od 13.11. do 14.11.2019. u Montrealu (Kanada)
- **American Society of Hematology (ASH) 2019 Meeting** od 07.12. do 10.12.2019. u Orlandu (SAD)
- **Jesenjski sastanak KroHem-a** od 07.11. do 09.11. 2019. u Vinkovcima (Hrvatska).

