

LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.



<https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/>
<https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik>



UDK 61(061.231)=862=20

Liječnički vjesnik citiraju: EMBASE/Excerpta Medica, Scopus, EBSCO, Hrcak

Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online izdanje ISSN 1894-2177

Osnivač i izdavač

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača

ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik

BRANIMIR ANIĆ

Tajnik uredničkog odbora

Željko Ferenčić

Tajnica redakcije

Dražanka Kontek

Naslovnica

KONTRAST

Tehnički urednik

Josip Vlahović

Slog

„Gredice“ – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska

Web stranica

Alen Babacanli

Zagreb 2020.

SAVJET

Predsjednik

Mladen Belicza

Tajnik

Miroslav Hromadko

Članovi

Nada Čikeš (Zagreb) – Hedvig Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pečina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb)

UREDNIČKI ODBOR

Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margetić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanić (Zagreb) – Boris Brkljačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Župčić (Rijeka)

MEĐUNARODNI UREDNIČKI ODBOR

Jurgen Deckert (Würzburg, Njemačka) – Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Švicarska) – Michael Fuchsjaeger (Graz, Austrija) – Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenija) – Andrej Grajn (Manchester, UK) – Emir Q. Haxhija (Graz, Austrija) – Tomas Jovaisa (Kaunas, Litva) – Jamin Kashwa (London, Engleska) – Živko Steven Pavletić (Bethesda, SAD) – Semir Vranic (Doha, Katar)

Opis

Liječnički vjesnik je najstariji hrvatski medicinski časopis koji neprekidno izlazi od 1877. te redovito bilježi sva važna stručna i strukovna dostignuća u hrvatskoj i svjetskoj medicini. U *Liječničkom vjesniku* objavljuju se uvodnici, stručni i znanstveni radovi, pregledni članci, prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, prikazi knjiga, referati iz literature i drugi prilozi. Svi rukopisi podvrgnuti su procesu recenzija.

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-pošta: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u *Liječničkom vjesniku*; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna + PDV.

Tiskano u Hrvatskoj



Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.

Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju radove i podijele ih s drugima sve dok vam priznaju, ali ih ne mogu ni na koji način promijeniti ili komercijalno koristiti. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

LIJEČNIČKI VJESNIK

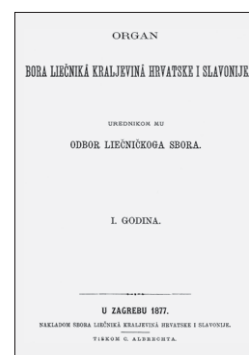
THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Founded 1877



<https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/>

<https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik>



UDK 61(061.231)=862=20

Liječnički vjesnik indexed or abstracted in: EMBASE/Excerpta Medica, Scopus, EBSCO, Hrčak

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

For Publisher

ŽELJKO KRZNARIĆ

Editor-in-Chief

BRANIMIR ANIĆ

Secretary of the Editorial Board

Željko Ferenčić

Secretary of the Editorial Office

Draženka Kontek

Front Page

KONTRAST

Technical Board

Josip Vlahović

Typesetting

"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia

Web page

Alen Babacanli

Zagreb 2020

ADVISORY BOARD

President

Mladen Belicza

Secretary

Miroslav Hromadko

Members

Nada Čikeš (Zagreb) – Hedvig Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pečina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukančić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb)

EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margetić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanić (Zagreb) – Boris Brkljačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Župčić (Rijeka)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Jurgen Deckert (Würzburg, Germany) – Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Switzerland) – Michael Fuchsjaeger (Graz, Austria) – Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenia) – Andrej Grajn (Manchester, UK) – Emir Q. Haxhija (Graz, Austria) – Tomas Jovaisa (Kaunas, Lithuania) – Jamin Kashwa (London, UK) – Živko Steven Pavletić (Bethesda, USA) – Semir Vranic (Doha, Qatar)

Description

The Croatian Medical Association started publishing its professional journal *Liječnički vjesnik* in 1877. *Liječnički vjesnik* is one of only about a hundred international journals that were coming out in the late 19th century, maintained continuity during the 20th century, and then entered the 21st century. It is also the oldest Croatian medical journal and regularly captures all important achievements, professional and trade events. Editorials, professional and scientific papers, review articles, patient reviews, medications and methods, preliminary scientific and expert papers, reviews, letters to the editor, book reviews, literature papers and other contributions are published in the journal *Liječnički vjesnik*. Through publishing original scientific and professional papers by local authors, *Liječnički vjesnik* has contributed to the overall health care improvement. All manuscripts are subjected to a review process. All articles should be addressed to the Croatian Medical Association, Office of *Liječnički vjesnik*, Zagreb, Šubićeva 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account: HR7423600001101214818, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 200,00 HRK. The membership fee for the family member is 100,00 HRK. Subscription fee for *Liječnički vjesnik* is 315,00 HRK (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association – Editorial Board of *Liječnički vjesnik* about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal *Liječnički vjesnik* for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 187,50 HRK + VAT.

Printed in Croatia



Author's. Published by: Croatian Medical Association.

All articles are freely available under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International Licence. This license allows others to download works and share them with others as long as they credit you, but they can't change them in any way or use them commercially. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>



8. hrvatski kongres
HEMATOLOGA



30.9. - 4.10.2020.

Suplement Liječničkog vjesnika broj 4/2020.

8. HRVATSKI KONGRES HEMATOLOGA

ORGANIZACIJSKI ODBOR

PREDSJEDNIK:

Rajko Kušec

ČLANOVI:

Višnja Armanda, Renata Babok-Flegarić, Sandra Bašić-Kinda, Božena Coha, Antica Duletić-Načinović, Elizabeta Čorović Arneri, Petar Gaćina, Aron Grubešić, Velka Gverić-Krečak, Inga Mandac, Martina Morić Perić, Ana Planinc-Peraica, Dražen Pulanić, Delfa Radić-Krišto, Ranka Serventi-Seiwert, Jasminka Sinčić-Petričević, Ljubica Škare, Dubravka Županić-Krmek

ZNANSTVENI ODBOR

PREDSJEDNIK:

Toni Valković

ČLANOVI:

Igor Aurer, Drago Batinić, Ernest Bilić, Slavko Gašparov, Ozren Jakšić, Slobodanka Ostojić-Kolonić, Vlatko Pejša, Jelena Roganović, Radovan Vrhovac, Silva Zupančić Šalek

Uvodna riječ

Poštovane kolegice i kolege,

Pred Vama se nalazi svezak Liječničkog Vjesnika koji donosi sažetke prikazanih radova našeg 8. kongresa hrvatskih hematologa koji smo održali elektroničkim putem virtualno, ali i ujedno i vrlo realno uz živu i dinamičnu diskusiju! Slušali smo zanimljiva edukacijska i stručna predavanja naših mladih kao i eminentnih stručnjaka hematologa te brojnih inozemnih gostiju. Temeljem dojmova koje smo primili možemo reći da prikazano potvrđuje visoku razinu hrvatske kliničke i laboratorijsko-dijagnostičke hematologije! Posebno bismo željeli istaknuti vrlo zapaženi organizirani nastup mladih hematologa, a o kvaliteti tih radova govori i prvonagrađeni rad kolege dr. sc. Ivana Krečka, spec. hematologa iz Šibenika. Također smo imali priliku vidjeti brojne prezentacije novih i dolazećih lijekova iz područja hematologije koje su pripremili naši kolege iz farmaceutske industrije, a kojima ujedno i zahvaljujemo na pomoći za održavanje ovog kongresa koji je predstavljao novi logistički i stručni izazov u pandemiji SARS-CoV-2 virusa.

Zahvaljujemo svima na sudjelovanju te Vas s poštovanjem i srdačno pozdravljamo!

*Predsjednik organizacijskog odbora:
Prof. dr.sc. Rajko Kušec*

*Predsjednik znanstvenog odbora:
Prof.dr.sc. Toni Valković*

Sadržaj

Uvodna riječ	V
8. HRVATSKI KONGRES HEMATOLOGA	
Agresivni limfomi	1
Akutne limfoblastične leukemije	7
Akutne mijeloične leukemije	9
Anemije	14
B-KLL i druge indolentne limfocitne leukemije	21
Dječja hematologija	32
Druge kronične mijeloproliferativne bolesti	35
Hodgkinov limfom	44
Indolentni limfomi	47
Kronična mijeloična leukemija	49
Mijelodisplastični sindromi	51
Plazma stanični tumori	54
Poremećaji koagulacije	60
Potporna terapija	66
Transplantacija krvotvornih matičnih stanica	68
KAZALO AUTORA / AUTHOR'S INDEX	77



Agresivni limfomi

THE C-REACTIVE PROTEIN TO ALBUMIN RATIO AS A SIMPLE NEGATIVE PROGNOSTIC FACTOR FOR PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA

PERIŠA V.^{1,2}, Laslo D.¹, Sinčić-Petričević J.², Mrđenović S.^{1,2}, Mjeda D.^{1,2}, Kotris A.², Vidić A.², Marković M.²

¹ Faculty of Medicine Osijek, University Josip Juraj Strossmayer Osijek, Osijek, Croatia

² Clinical Hospital Centre Osijek, Clinic of Internal medicine, Department of haematology, Osijek, Croatia

vlatkaperisa@gmail.com

Keywords: diffuse large B cell lymphoma; C-reactive protein to albumin ratio; prognosis

Background: Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is the most frequent type of lymphoma. The international prognostic index (IPI) and its variants are so far the only widely accepted and validated clinical prognostic indices for this disease; however, as some patients with favorable IPI fail treatment and vice versa, more precise prognostic markers are sought. The C-reactive protein/albumin (CAR) ratio, a recently reported predictor, has shown value for prognosis in various human cancers. The objective of this study was to investigate the prognostic value of CAR ratio in DLBCL patients. We present our single-institution experience assessing the prognostic value of the CAR ratio in DLBCL at diagnosis

Methods: We retrospectively analyzed the data from 153 DLBCL patients treated with R-CHOP or R-CHOP like regimens at the University Hospital Center Osijek, Croatia. We evaluated the significance of CAR ratio as a predictor of response to treatment, overall survival (OS) and event-free survival (EFS).

Results: Sixty-five were men and median age of all patients was 64 years (IQR 54–72 years). The median follow-up time for all patients was 40 months. Higher CAR ratio score were found in patients with advanced Ann Arbor clinical stage ($P < 0.001$) and in those with poor response to therapy ($P < 0.001$). Patients with $CAR > 0.819$ (cut-off was calculated by receiver operating characteristics) had significantly worse OS (median [range], 51 months [31–70] vs 127 months [116–138], $P < 0.001$) and EFS (53 months [34–72] vs 122 months [111–134], $P < 0.001$). Cox regression analysis showed that $CAR > 0.819$ was an independent prognostic factor for OS (hazard ratio (HR) 2.599, 95% confidence interval (CI) 1.228–5.499) and EFS (HR 2.365, 95% CI 1.132–4.942).

Conclusions: The CAR is a simple and useful marker to predict long-term survival outcome in DLBCL patients. High baseline CAR is an independent prognostic marker of poor outcome in patients with DLBCL. CAR could be an easily available and inexpensive marker for the risk stratification in patients with DLBCL.

POSTOJI LI POVEZANOST DIFUZNOG B VELIKOSTANIČNOG LIMFOMA I KORONARNE ARTERIJSKE BOLESTI?

HOLIK H.^{1,2}, Coha B.¹, Vučinić Ljubičić I.¹, Kovačević S.¹

¹ Opća bolnica dr. Josip Benčević Slavonski Brod, Slavonski Brod, Hrvatska

² Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska

hholik@gmail.com

Ključne riječi: koronarna arterijska bolest, ne Hodgkinov limfom, Hodgkinov limfom, difuzni B velikostanični limfom, prevalencija

Cilj: utvrditi prevalenciju koronarne arterijske bolesti (KAB) kod Hodgkinovog (HL) i ne Hodgkinovog limfoma (NHL).

Metode: retrogradno smo prikupili podatke bolesnika s dijagnosticiranim HL i NHL u Općoj bolnici dr. Josip Benčević od 1.1.2011. do 1.8.2020. godine uz prikupljanje podataka o KAB kod istih bolesnika. KAB smo definirali akutnim koronarnim sindromom odnosno koronarografski potvrđenim značajnim patomorfološkim

promjenama magistralnih koronarnih arterija koje su zahtjevale perkutanu koronarnu intervenciju ili medikamentoznu terapiju. Dijagnoza HL i NHL zahtjevala je patohistološku potvrdu. Iz analize su isključeni bolesnici s dijagnozom limfoma malih limfocita.

Rezultati: u istraživanje je uključeno 116 bolesnika s dijagnozom HL i NHL od čega 64 (55%) žene. 51 (44%) bolesnik je imao difuzni B velikostanični limfom (DLBCL), 25 (22%) bolesnika je imalo indolentne limfome (folikularni (FL), marginalne zone, limfoplazmatoidni), 13 (11%) HL, T limfome 6 (5%), leukemiju vlasastih stanica (LVS) 4 (3%) a ostale vrste limfoma imalo je 17 (15%) bolesnika. KAB je dijagnosticirana kod 9 (8%) bolesnika od čega su 2 bile žene. Vrijeme od prve manifestacije KAB do dijagnoze limfoma iznosilo je od 3 mjeseca (bolesnica s LVS) do 20 godina. Niti kod jednog bolesnika nije zabilježena pojava KAB nakon dijagnoze limfoma. Od 9 bolesnika s KAB 7 (78%) ih je imalo DLBCL, 1 (11%) bolesnik FL te 1 (11%) bolesnica LVS.

Zaključak: ovo istraživanje upućuje na veću prisutnost KAB kod bolesnika s DLBCLom nego kod ostalih vrsta limfoma. Kod naših bolesnika KAB se javila prije dijagnoze limfoma a vrijeme od pojave KAB do dijagnoze limfoma nije pokazivalo određenu pravilnost. Prevalencija KAB kod DLBCLa je dvostruko veća (13.7%) od one u općoj populaciji (6.7% za opću populaciju stariju od 20 godina). Zanimljivost u našem istraživanju je veća prevalencija žena s limfomom u odnosu na literaturne podatke dok je KAB bila češća kod muškaraca više od očekivanog. Potrebna su istraživanja na većem uzorku bolesnika kako bi se potvrdili rezultati ovog istraživanja a ukoliko se potvrde bilo bi zanimljivo pronaći povezanost između DLBCL i KAB.

ZNAMO LI LIJEČITI T-STANIČNE NE-HODGKINOVE LIMFOME?

MILUNOVIĆ V.¹, Mišura Jakobac K.¹, Kursar M.¹, Mandac Rogulj I.¹, Bogeljić Patekar M.¹, Radić-Krišto D.^{1,2}, Ostojčić Kolonić S.^{1,2}

¹Zavod za hematologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

²Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

v_milunov@net.hr

Ključne riječi: T-stanični Ne-Hodgkinovi limfomi, PTCL-NOS, ALCL, Lennertov limfom, CHOEP

Uvod: T-stanični Ne-Hodgkinovi limfomi predstavljaju heterogenu skupinu bolesti, no optimalno liječenje još nije poznato, izuzev u anaplastičnim velikostaničnim limfomima.

Cilj: Glavni cilj je predstaviti iskustvo jednog centra u liječenju T staničnog Ne-Hodgkinovog limfoma.

Metode: Elektronski smo revidirali povijesti bolesti svih bolesnika s ovom bolesti u razdoblju od 2014. do 2018. godine. Glavni ishod studije je bilo vrijeme bez progresije bolesti od datuma prve linije terapije do progresije bolesti ili smrti bilo kojeg uzroka.

Rezultati: U studiju je uključeno 16 bolesnika. Medijan dobi pri dijagnozi je bio 54 godine. Histološki podjednako učestali su PTCL-NOS i anaplastični velikostanični limfomi (ALCL) (41.2%) s manjom incidencijom Lennertovog limfoma (17.6%). Većina bolesnika je imala uznapredovali stadij limfoma (70.6%) s izraženim B simptomima (58.8%). Najčešća prva linija kemoterapije je bila kemoterapija po shemi CHOEP (88.2%). Autologna transplantacija perifernih matičnih stanica je učinjena u 52.9% bolesnika. Nakon medijana praćenja od 16 mjeseci, medijan vremena bez progresije bolesti iznosio je 12 mjeseci, dok je medijan ukupnog preživljenja nije dosegnut odnosno trogodišnja stopa OS-a iznosila je 50%. U kasnijoj analizi promatrani su mogući faktori povezani s PFS-om. Kao značajni negativni prediktori ukupnog PFS-a pokazali su se stadij bolesti ($p=0.01$), prisutnost ektranodalne bolesti (0.03). Jedini faktor povezan s boljim ukupnim preživljenjem je bila autologna transplantacija perifernih matičnih stanica ($p=0.018$).

Zaključak: Iako je najveća limitacija ove studije malen broj bolesnika, može se zaključiti da je uvodna terapija po shemi CHOEP neprikladna te su potrebna dodatna istraživanja kako bi se našla optimalna indukcija za ove bolesnike s ovom rijetkom, a neizlječivom bolesti.

DIJAGNOSTIČKI I PREDIKTIVNI MARKERI DIFUZNO B VELIKOSTANIČOG LIMFOMA U ERI PERSONALIZIRANE MEDICINE

JONJIĆ N., Hadžisejdić I.

Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska
nives.jonjic@medri.uniri.hr

Ključne riječi: ne-Hodgkinov limfom; difuzno velikostanični B limfom; biomarkeri

Limfomi su grupa malignih hematoloških bolesti porijekla limfocita s vrlo heterogenom biologijom i kliničkom prezentacijom te preklapajućom dijagnostičkom slikom. Novije, osjetljivije tehnologije poput profiliranja genetske ekspresije (GEP) i masivno paralelno sekvenciranje omogućile su otkrivanje brojnih biomarkera i molekularnih mehanizama u nastanku ovih novotvorina. Na taj je način osigurana i bolja dijagnoza te stratifikacija bolesnika koji bi terapijom baziranom na ciljanje specifične poremećaje mogli imati korist.

Difuzno B velikostanični limfom (DLBCL) je najčešći podtip ne-Hodgkinovih limfoma, čineći oko 30% ove skupine. Trenutni genomski i molekularni biomarkeri s prognostičkim značajem kod ovog tipa limfoma su MYC, BCL2, BCL6 i TP53. Testiranje porijekla stanice (COO, od eng. cell of origin) je posljednjih dvadesetak godina zauzelo posebnu pažnju u procjeni prognoze bolesnika s DLBCL. Identificirana su dva glavna molekularno različita podtipa: jedan sličan izgledu genske ekspresije normalnih B stanica germinativnog centra (GCB) i drugi koji nalikuje na aktivirane B stanice periferne krvi (ABC). U cilju utvrđivanja COO, GEP zahtjeva korištenje svježeg smrznutog tkiva, što nije praktično za svakodnevnu kliničku primjenu, za razliku od imunohistokemijske analize (IH) koja je primjenjiva na fiksiranim uzorcima te se stoga pretpostavljalo da bi ista mogla biti surogat prethodne metode. Brojne studije su pokazale bolje preživljenje bolesnika s DLBCL-GCB potipom u odnosu na DLBCL-ABC oblik. Time je COO testiranje temeljem GEP i IH analize (Hans, Choi ili Tally) utvrđeno kao prognostički indikator ovih limfoma. Rezultati novih kliničkih studija nisu potvrdili prediktivni značaj navedenih biomarkera u cilju primjene specifičnog tretmana kod DLBCL. Studije su ukazale na upitnost prognostičke vrijednosti i prediktivnog značenja COO utvrđenog temeljem GEP ili IH kod DLBCL kao i usporedbom dvostruke ekspresije MYC i BCL2 proteina te prisutnost rearanziranog MYC gena. Integracija novih prognostičkih i prediktivnih biomarkera u kliničku praksu s ciljem bolje efikasnosti i preciznosti za svakodnevnu praksu predstavlja veliki izazov od odabira detekcijskih metoda i bioloških reagensa do interpretacije podatka te efikasnosti cijene. Usprkos tome postoje i brojni razlozi za optimizam da će novi biomarkeri, u eri precizne medicine, olakšati algoritam i strategiju za uspješnije definiranje dijagnoze i prognoze te racionalniji terapijski protokol za pacijente s limfomom.

ZAMJENA DOKSORUBICINA ETOPOZIDOM (R-CEOP UMJESTO R-CHOP-A) REZULTIRA PROTOKOLOM SLIČNE UČINKOVITOSTI ZA STARIJE BOLESNIKE S NOVOOTRKIVENIM DIFUZNIM B-VELIKOSTANIČNIM LIMFOMOM – ISKUSTVA KBC ZAGREB

AURER I., Hude I., Dreta B., Bašić-Kinda S., Radman I., Ilić I., Kralik M., Vodanović M., Rončević P., Galunić Bilić L., Dobrenić M., Ostojić A., Dujmović D., Ranković E.

KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska
igor.aurer@mef.hr

Ključne riječi: B-velikostanični limfom, doksorubicin, etopozid, rituksimab

Bolesnici s difuznim B-velikostaničnim limfomom (DLBCL) s kardijalnim komorbiditetima nisu podesni za liječenje R-CHOPom. Jedna od terapijskih opcija za njih je R-CEOP, u kojem je doksorubicin zamijenjen etopozidom. Od 2011. do 2017. godine smo ovim protokolom liječili 34 bolesnika. U istom razdoblju smo R-CHOPom liječili 59 bolesnika starijih od 60 godina. Ovdje prikazujemo naše rezultate nakon medijana praćenja preživjelih od 57 mjeseci.

Bolesnici liječeni R-CEOPom bili su stariji (medijan dobi 77 g naprema 67 g) i s više nepovoljnih prognostičkih značajki (IPI 3–5 74% naprema 39%) od onih liječenih R-CHOPom. Na R-CEOP je KR postiglo 20 bolesnika, PR 7, 2 nije odgovorilo, a 5 je umrlo prije prve procjene odgovora. Na R-CHOP je KR postigao 51 bolesnik, PR

1, 3 nije odgovorilo, a 4 je umrlo prije prve procjene odgovora. R-CEOP je zbog toksičnosti prijevremeno prekinulo 11 bolesnika, od toga je 7 umrlo od toksičnosti, a R-CHOP 6, od kojih je 5 umrlo ($p=0,017$). PFS skupine liječene R-CEOPom je bio značajno lošiji od one liječene R-CHOPom (47% na 3 g i 34% na 5 g naprema 59% i 56%, $p=0,022$) kao i OS (50% na 3 g i 40% na 5 g uz R-CEOP naprema 62% i 60% uz R-CHOP, $p=0,041$). Po završetku liječenja je umrlo 16 bolesnika liječenih R-CEOPom, od toga 8 u 1. remisiji limfoma i 19 bolesnika liječenih R-CHOPom, od toga 7 u 1. remisiji. Između protokola nije bilo razlike u preživljavanju specifičnim za bolest (disease-specific-survival – DSS: bolesnici umrli u 1. remisiji su cenzurirani u trenutku smrti) ($p=0,827$). Niti jedan bolesnik liječen R-CEOPom nije tijekom praćenja razvio popuštanje srca u usporedbi s 5 liječenih R-CHOPom.

Ovi rezultati pokazuju da je protulimfomska aktivnost R-CEOPa slična onoj R-CHOPa. Rizik razvoja kardijalne dekompenzacije je značajno manji, no toksičnost, u ovoj skupini starih bolesnika s puno komorbiditeta, je značajna. Tijekom praćenja velik broj bolesnika umire od drugih bolesti bez relapsa limfoma što treba uzeti u obzir pri analizi rezultata pojedinih protokola.

G-DA-EPOCH AS A FIRST LINE THERAPY FOR HIGH TUMOR BURDEN GRADE IIIB FOLLICULAR LYMPHOMA RESULTING IN COMPLETE REMISSION

LUCIJANIĆ M.¹, Jonjić Ž.¹, Fazlić Džankić A.², Prka Ž.¹, Štoos-Veić T.¹, Aralica G.¹, Tomasović-Lončarić Č.¹, Pejša V.¹

¹University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

²General Hospital Sisak, Sisak, Croatia

markolucijanac@yahoo.com

Keywords: non-Hodgkin lymphoma; obinutuzumab; chemotherapy; diffuse large B cell lymphoma

Aim: To present successful treatment of a high risk follicular lymphoma grade IIIB patient with high tumor burden with obinutuzumab and DA-EPOCH (etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine) combination therapy (G-DA-EPOCH).

Methods: Female patient 53 years of age presented with newly diagnosed follicular lymphoma grade IIIB with high tumor burden, here we present clinical course of the patient treated with individually-designed chemotherapeutic approach.

Results: Female patient aged 53 presented with difficulties swallowing due to tumor of her left tonsil. Pathohistology of her tonsile was indicative of low grade B-non-Hodgkin lymphoma of follicular lymphoma phenotype. As assessed by MSCT staging, patient presented with high tumor burden with cervical, mediastinal and intraabdominal lymphadenopathy with three bulky masses (mediastinal, paraaortic and mesenteric localizations). Cervical lymph node was additionally extirpated and revealed presence of high grade /grade IIIB follicular lymphoma; Ki-67 was positive in 57% and c-myc was positive in 50% of tumor cells. Patient was staged as CS IIIA_x; FLIPI 3 points, aaIPI 2 points. Immunochemotherapy with G-DA-EPOCH was instituted. Patient received a total of 6 cycles with dose adjustments according to the protocol (dose escalation in 3 cycles and reduction in 2 cycles) without infusion reaction related to obinutuzumab and without infective complications. After 4 cycles of therapy patient achieved complete remission as assessed by interim CT scan. Patient started obinutuzumab maintenance therapy upon completion of pre-planned G-DA-EPOCH immunochemotherapy.

Conclusion: High grade follicular lymphoma (grade IIIB) requires intensive therapeutic approach. Our case demonstrates that G-DA-EPOCH is a feasible and potent therapeutic option for such patients.

BREAST IMPLANT ASSOCIATED SYSTEMIC ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA SUCCESSFULLY TREATED WITH DA-EPOCH AND AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION

PEJŠA V.¹, Lucijanić M.¹, Mitrović Z.¹, Jakšić O.¹, Prka Ž.¹, Kinčl M.², Žic R.¹, Tomasović-Lončarić Č.¹

¹ University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

² Poliklinika – Barbel, Zagreb, Croatia

Email autora: vpejsa@kbd.hr

Keywords: non-Hodgkin lymphoma; systemic anaplastic lymphoma; breast implant; stem cell transplantation; survival

Aim: to report presentation and clinical course of a first Croatian female patient developing breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL).

Methods: We describe clinical characteristics and successful treatment of a female patient with BIA-ALCL using dose adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine) and autologous stem cell transplantation.

Results: Female patient aged 44 who was implanted with breast implants 11 years prior, presented with tumor mass of the left breast. Excision of the tumor was done, together with capsulectomy and partial dissection of left axilla. Breast implants were removed from both breasts. PHD revealed BIA-ALCL (CD30, CD4, Granzyme B, CD2 and partially CD5 positive, high Ki-67; CD8, CD3, ALK, CD7, CD20 and CKAE1/AE3 negative). PET-CT showed soft tissue mass 35 mm in diameter at the xyphoid level, multiple enlarged lymph nodes in both axillae and mediastinum and infiltration of left pectoral region.

Patient was treated with 5 cycles of DA-EPOCH chemotherapy, last cycle being used for stem cell mobilization, and underwent autologous stem cell transplantation (myeloablation with BEAM regimen). MSCT after 4 cycles of chemotherapy corresponded to complete remission. Remission was confirmed with PET-CT after end of treatment. Course of the disease was complicated by development of PICC related thrombosis during second cycle of DA-EPOCH therapy, as well as with development of pneumonia and right sided femoral thrombosis one week after successful engraftment and home discharge after autologous stem cell transplantation, which were successfully treated. Patient remains well and in follow-up.

DA-R-EPOCH KAO PRVA LINIJA LIJEČENJA STARIJIH VISOKORIZIČNIH BOLESNIKA S DIFUZNIM B-VELIKOSTANIČNIM LIMFOMOM (DLBCL): ISKUSTVA HRVATSKE KOOPERATIVNE GRUPE ZA HEMATOLOŠKE BOLESTI (KROHEM)

DUJMOVIĆ D.¹, Bašić-Kinda S.¹, Živković N.¹, Batinić J.¹, Vodanović M.¹, Mitrović Z.², Sedinić M.², Ivić M.², Pejša V.², Holik H.⁴, Deak D.⁴, Dobričić A.⁵, Ostojčić S.⁶, Aurer I.¹

¹ KBC ZAGREB

² KB Dubrava

³ KBC Sestre Milosrdnice

⁴ OB Slavonski Brod

⁵ KBC Split

⁶ KB Merkur

dujmovicdi@gmail.com

Ključne riječi: DLBCL, DA-R-EPOCH, ishod liječenja, toksičnost

Cilj: Rezultati liječenja visokorizičnih bolesnika s difuznim B-velikostaničnim limfomom (DLBCL) liječenih s R-CHOP protokolom nisu zadovoljavajući. Iako se primjenom agresivnijih protokola poput R-CHOEP14 ili ACVBP postižu bolji rezultati u mlađih bolesnika s visokorizičnim DLBCL, ti protokoli su previše toksični za starije. DA-R-EPOCH je protokol koji bi mogao biti učinkovitiji od R-CHOPa, ali uz bolju podnošljivost kod starijih bolesnika zbog čega se koristi kao standardna prva linija za visokorizične bolesnike s DLBCL u velikom broju hrvatskih hematoloških centara.

Metode: U ovom radu smo retrospektivnom analizom pokazali KROHEM-ova iskustva liječenja ove skupine bolesnika. Uključeni su bolesnici stariji od 60 godina s novodijagnosticiranim DLBCL te aaIPI ≥ 2 (engl. age-adjusted international prognostic index).

Rezultati: Ukupno smo prikupili podatke za 103 bolesnika (50 muškaraca, 53 žene) s medijanom dobi od 69 godina (raspon 60–82). Čak 98 (95%) bolesnika je bilo s proširenom bolesti (stadija III i IV), dok je samo 5 bolesnika bilo stadija II (5%). Dvije trećine bolesnika (67%) imalo je aaIPI 2, dok je trećina bolesnika (32) imalo aaIPI 3. Prije početka liječenja ECOG PS 0–2 je imalo 85 bolesnika (83%) dok je PS 3–4 imalo 18 bolesnika (17%).

Na terapiju je ukupno odgovorio 81 bolesnik (79%). Nakon medijanja praćenja od gotovo dvije godine ukupno preživljenje (OS) i preživljenje bez događaja (EFS) iznose oko 63%. Dob, spol, stadij, aaIPI, vrijednosti LDH nemaju utjecaja na OS i EFS, za razliku od ECOG PS koji značajno utječe i na OS i EFS. OS i EFS kod bolesnika sa PS 0–2 iznose oko 67% dok kod bolesnika sa PS 3 i 4 iznose 44 % ($p=0,011$).

Toksičnost liječenja je bila značajna, samo 14 bolesnika (13%) nije imalo hematološku toksičnost gradusa III ili IV.

Zaključak: Stariji bolesnici s visokorizičnim DLBCL imaju stopu odgovora na DA-R-EPOCH oko 80%, s dvogodišnjim preživljenjem (EFS, OS) oko 63%, uz značajnu toksičnost.

POSTTRANSPLANTACIJSKI LIMFOPROLIFERATIVNI POREMEĆAJ NAKON TRANSPLANTACIJE SOLIDNIH ORGANA U KB MERKUR

KURSAR M.¹, Zatezalo V.¹, Mišura Jakobac K.¹, Milunović V.¹, Mandac Rogulj I.¹, Ostojić Kolonić S.^{1,2}, Radić Krišto D.^{1,2}

¹Zavod za hematologiju Kliničke bolnice Merkur-Zagreb, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

makursar@gmail.com

Ključne riječi: PTLD, GRAFT, EBV, transplantacija, imunosupresija

Uvod: Posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj (PTLD) definiramo kao limfome nakon transplantacije solidnih organa ili alogenične transplantacije matičnih hematopoetskih stanica. Prema literaturi limfomi čine 21% sekundarnih malignoma u imunosuprimiranih bolesnika nakon transplantacije solidnih organa (4% u imunokompetentnih bolesnika).

Cilj: Glavni cilj ovog rada je prikazati iskustvo centra u liječenju PTLD-a, odrediti epidemiološke karakteristike, kao i karakteristike bolesti i njihov utjecaj na ishod liječenja.

Metode: Elektronski smo revidirali povijesti bolesti bolesnika u razdoblju od 2015 g do 7. mjeseca 2020 godine.

Rezultati: U zadanom razdoblju liječeno je 14 bolesnika sa PTLD-om. Medijan dobi kod dijagnoze bio je 61.5 godina. Tri bolesnika (21.4%) su oboljela nakon transplantacije bubrega, a 11 (78%) nakon transplantacije jetre. U 9 bolesnika (64.2%) PTLD je nastupio kao rana (unutar godine dana), a u 5 bolesnika (35.7%) kao kasna komplikacija transplantacije. Jedanaest bolesnika (75.5%) zahtjevalo je terapiju, a 3 bolesnika (21.4%) nisu liječena. Od njih 2 bolesnika su zbog fulminantne prezentacije bolesti umrli prije početka terapije. Osam bolesnika (57%) oboljelo je od indolentnih, a 6 bolesnika (42.8%) od agresivnih oblika bolesti. Ekstranodalnu prezentaciju bolesti imalo je 57% bolesnika. U 50% bolesnika dokazana je infiltracija grafta NHL-om. Kod 14.3% bolesnika dokazana je EBV viremija. Relaps je nastupio kod 2 bolesnika (18.2%), a tri bolesnika (27.2%) su refraktorna na liječenje. Umrlo je ukupno 5 (35.7%) bolesnika. Medijan EFS iznosi 521 dan, a medijan OS 829 dana.

Zaključak: Iako se radi o malom broju bolesnika u ispitivanoj populaciji vidljive su karakteristike tipične za PTLD- dva pika pojave bolesti (rani i kasni), veća incidencija nakon transplantacije jetre u odnosu na bubreg, učestala pojava ekstranodularne bolesti kao i infiltracije grafta. Kasni oblik bolesti i agresivni podtip upućuju na lošiju prognozu, a niska incidencija EBV viremije posljedica je dijelom i nepotpunih podataka/obrade prilikom dijagnosticiranja, ali i ukazuje na znani trend smanjivanja EBV viremije kod bolesnika sa PTLD-om transplantiranih zadnjih godina. Razlike u preživljenju u odnosu na transplantirani organ i spol nismo našli.



Akutne limfoblastične leukemije

A GIRL WITH RARE DOUBLE PHILADELPHIA CHROMOSOME POSITIVE PRE-B ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

TURUDIC D., Mucavac L., Dejanović-Bekić S., Pavlovic M., Šalek Z., Jelić M., Bilić E.

Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska
danielturudic@gmail.com

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, philadelphia chromosome, children,

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignant disease in children. ALL with Philadelphia (Ph) chromosome is found in up to 5% of pediatric patients with ALL. Ph chromosome is a derivative chromosome 22 originated from reciprocal translocation $t(9;22)(q34;q11)$ of genetic material between chromosomes 9 and 22 and contains a fusion gene called BCR-ABL1.

Materials and Methods: 12-year-old girl with Ph pos. ALL treated in UHC Zagreb, presented with rare double Philadelphia chromosome

Results: A 12-year-old girl was admitted to hospital with pancytopenia in peripheral blood. Bone marrow cytology showed 98% blasts of small and medium-size with sparse and agranulated cytoplasm. Chromosome analysis revealed a hyperdiploid clone with translocation of $t(9;22)$ and additional derived chromosome 22 (double Ph), trisomy of chromosome 21, and a 9p21 deletion. Immunophenotype analysis revealed immature and aberrant pre-B phenotype cells among mononuclear cells. On the total number of cells in the sample, the proportion of immature B-lymphoblasts was 94%. Her final diagnosis was pre-B ALL with a double Ph chromosome. Initial treatment consisted of conventional chemotherapy according to *EsPh ALL BFM* protocol with regular intrathecal chemotherapy. Imatinib (300 mg/m²) was included alongside conventional chemotherapy on day 15. She had a good initial treatment response. Bone marrow biopsy revealed MRD 7.2% on day 15 and 0% on day 33. BCR-ABL1 was 0.26% on day 33. After 12 months of conventional therapy her MRD continued to be immeasurable and her bcr-abl1 at 0.005%. She is currently on maintenance therapy with daily imatinib mesylate and 6-mercaptopurine and weekly methotrexate administration.

Conclusion: The clinical significance of the double Ph chromosome in pediatric and adult patients remains unknown. Scarcely published reports suggest that double Ph chromosome is associated with a lower probability of complete remission, shorter time to disease progression, and decreased overall survival compared with a single Ph chromosome. The contemporary treatment standard for Ph chromosome-positive ALL consists of chemotherapy with TKI imatinib. Allogeneic stem cell transplantation (SCT) after the first remission is believed to be the treatment of choice in adult. In the pediatric patients alloSCT is option only in a case of late remission or relapsed disease.

ARRAY COMPARATIVE GENOMIC HYBRIDIZATION IN DIAGNOSTICS OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

PRIJIĆ S., Franić Šimić I., Davidović Mrsić S.

KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska
sanja.perkovic@gmail.com

Keywords: ALL, aCGH, LOH, SNP

Array comparative genomic hybridization with single nucleotide polymorphism (aCGH+SNP) is a powerful method for detection of copy number (CN) alterations and copy neutral loss of heterozygosity (CN-LOH) in hematologic malignancies. Acute lymphoblastic leukemias (ALL) partially rely on cytogenetics for prognostica-

tion and therapy decision since they frequently harbor deletions (IKZF1, CDKN2A/B, PAR1, PAX5, ERG, Rb1), amplifications (iAMP21) and hiper- or hypodiploidy. The aim of the study was to determine efficacy of aCGH+SNP in diagnostics of ALL in comparison to G-banding.

aCGH+SNP was performed on sixteen patients with newly diagnosed ALL (13 B-ALL and 3 T-ALL). aCGH+SNP revealed prognostic markers in 94% of samples (N=15). CN alterations that are of prognostic significance but could not be detected by classical G-banding were as follows (N=8/16, 50%): hiper- or hypodiploidy in cases where no metaphases could be found (N=2) or only normal karyotype was detected (N=1). In addition, we were able to detect a patient with PAR1 deletion (Ph-like phenotype), a patient with IKZF1 and ERG gene deletions, a patient with iAMP21 and RB1 deletion, a patient with CDKN2A/B double deletion and MYB, ABL1 and NUP214 duplications, and a patient with CDKN2A deletion in combination with IKZF2 and C-MYC deletions. In remaining 50% of samples where both G-banding and aCGH+SNP found prognostically relevant markers, aCGH+SNP did detect additional CN alterations that could not be detected by G-banding due to limitations in the resolution of the method (deletions, duplications, amplifications <5MB). Additionally, we were able to detect multiple CN-LOH >5MB that are considered to be a part of the malignant clone in 8/15 patient samples (50%). Major drawback of the method is the inability to detect balanced translocations in the samples.

In conclusion, aCGH+SNP is a powerful method in diagnostics of ALLs that covers entire genome and can detect relatively novel prognostic markers in ALL (delPAR1, delIKZF1, IKZF1plus category). In addition to G-banding, FISH and molecular analysis, it reveals relevant information about the genetics underlying the disease.



Akutne mijeloične leukemije

TETRAPLOID ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA WITH DOUBLE T(15;17)/PML-RARA: FIRST REPORT IN CROATIA, EUROPE

SINČIĆ-PETRIČEVIĆ J.¹, Periša V.^{1,2}, Laslo D.², Franić-Šimić I.³

¹ University Hospital Centre Osijek, Clinic for Internal Medicine, Department of Hematology, Osijek, Croatia

² Faculty of Medicine Osijek, University Josip Juraj Strossmayer of Osijek, Osijek, Croatia

³ Clinical Hospital Centre Zagreb, Clinical department for laboratory diagnostics, Zagreb, Croatia

vlatkaperisa@gmail.com

Keywords: Acute promyelocytic leukemia, tetraploid, PML-RARA, All trans-retinoic acid (ATRA)

Introduction: Acute promyelocytic leukemia (APL) is characterized by the t(15;17)(q22;q21) cytogenetic abnormality in the majority of cases. In most of the cases the cells of APL have normal, diploid karyotype. Very few cases have been presented with very rare tetraploid karyotype with double translocation t(15;17)(q22;q12). Tetraploidy has only been reported in 16 cases of APL in the literature, with cases reported in the Far East countries, Australia, United state of America and Dominican Republic. To our knowledge, our case is the first to reported tetraploid APL with double t(15;17)/PML-RARA in an adult from Croatia.

Case report: We present a case of a 66-year old male patient who presented with dyspnea, and dental bleeding. Blood work showed the white blood count of $1 \times 10^9/L$ with 39% neutrophils, 49% lymphocytes and 5% monocytes. The hemoglobin was 124 g/L and the platelet count was $61 \times 10^9/L$. The protrombin and activated partial thromboplastin time were normal but level of fibrinogen level was low (1.4 g/L). The bone marrow showed numerous large promyelocytes (54 %) that contained irregular bilobed nuclei, abundant cytoplasm with granularity and few Auer Rods. Flow cytometry showed a population of large immature cells phenotypically positive for CD13, CD33, myeloperoxidase (MPO), CD117, CD 56, CD64, CD 2 and negative for HLA-DR and CD11c which referred to promyelocytes. Cytogenetics showed a tetraploid karyotype as follows: 46,XY,t(15;17)(q22;q21)/92,XXYY,t(15;17)(q22;q21)x2. Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis proved existence of clonal cells with translocation t(15, 17) in 15% of metaphase nuclei and tetraploid subclonal cells with the same translocation t (15, 17) in 70% of metaphase nuclei. PML/RARA copies were identified by a reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR).

Findings were consistent with APL, tetraploid variant. Induction therapy with all trans-retinoic acid (ATRA) and idarubicin were completed with no complications. Post induction bone marrow cytogenetics revealed a normal male karyotype and FISH and PCR studies showed no PML/RARA fusion products, consistent with APL in molecular remission. The patient achieved a complete remission in 2 months and completed three consolidation therapy cycles with ATRA, idarubicin or mitraxontrate.

Conclusion: We report the first case of tetraploid APL in Europe. Based on the previous reports, APL with tetraploid karyotype appears to have a similar clinical outcome to diploid APL. Nevertheless, it is difficult to draw a firm conclusion in regards to the long-term prognosis of APL patients with a tetraploid karyotype due to the very small number of such cases reported. We encourage others to report cases of tetraploid APL in order to understand this rare cytogenetic subgroup better.

DVOGODIŠNJI REZULTATI LIJEČENJA AKUTNE MIJELOIČNE LEUKEMIJE U BOLESNIKA STARIJIH OD 65 GODINA: ISKUSTVO ZAVODA ZA HEMATOLOGIJU KLINIKE ZA INTERNU MEDICINU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

BRUSIĆ F., Načinović-Duletić A., Petranović D., Host I., Grohovac D., Franjić N., Grubešić A., Budisavljević I., Stanić-Damić M., Grenko T., Valković T.

Zavod za hematologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska
 filip.brus@gmail.com

Ključne riječi: akutna mijeloična leukemija, "staračka" AML, kemoterapija, niske doze citarabina, azacitidin

Cilj: prikazati rezultate liječenja bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) starijih od 65 godina na našem Zavodu dvogodišnjem periodu.

Metode: retrospektivnim istraživanjem obuhvaćeni su bolesnici s AML koji su u trenutku dijagnoze bili stariji od 65 godina te su od 1.1.2017. do 31.12.2018. aktivno liječeni na našem Zavodu. Bolesnici koji nisu aktivno liječeni te koji nisu primili barem 1 ciklus terapije isključeni su iz istraživanja.

Rezultati: analizirano je 18 bolesnika, 13 muškaraca i 5 žena. Medijana praćenja iznosio je 9,25 mjeseci. Medijan dobi bio je 75, a raspon 66–83 godine. 3 bolesnika imalo je sekundarnu AML. Prema WHO klasifikaciji 1 bolesnika je imao AML s minimalnom diferencijacijom, 11 sa sazrijevanjem, 4 mijelomonocitnu, 1 monoblastično/monocitnu i 1 megakarioblastičnu AML. 10 bolesnika imalo je citogenetiku intermedijarnog, a 8 visokog rizika (kompleksni kariotip 3 bolesnika). Raspon primijenjenih linija terapije bio je 1–4, a medijan 1 linija terapije. U 1. liniji liječenja 12 bolesnika liječeno je niskim dozama citarabina (NDC), 3 bolesnika azacitidinom (AZA), 2 bolesnice intenzivnom kemoterapijom („3+7“ protokol), a 1 bolesnica hidroksiurejom. U 2. liniji 3 bolesnika liječeno je AZA, 1 bolesnik NDC, 1 bolesnica HAM protokolom i 1 bolesnik tiogvaninom. U 3. i 4. liniji 2 bolesnika liječeno je venetoklaksom, po 1 bolesnik hidroksiurejom i tiogvaninom. Odgovor na terapiju (kompletna hematološka remisija ili smanjenje broja blasta u koštanoj srži za barem 50 %) nakon 1. linije liječenja postignulo je 11 bolesnika (6 liječenih NDC, 3 AZA i 1 liječen intenzivnom terapijom). U 2. liniji liječenja samo je 1 bolesnica liječena HAM protokolom postignula remisiju. Raspon broja ciklusa za NDC iznosio je 2–24, a medijan 4 ciklusa. U bolesnika liječenih AZA raspon je bio 3–21, medijan 8 ciklusa. 13 bolesnika je preminulo, a 5 je živo (27,8%). Medijan preživljenja čitave grupe iznosi 12,5 mjeseci, isti je u grupi bolesnika liječenih u 1. liniji s NDC, a u grupi liječenih AZA u 1. liniji iznosi 14 mjeseci.

Zaključak: naši rezultati, iako se radi o vrlo maloj grupi bolesnika, odgovaraju literaturnima. Liječenje bolesnika s AML starijih od 65 godina i dalje je nezadovoljavajuće te zahtjeva nove pristupe.

ASYMPTOMATIC INCREASE OF SERUM LIPASE AND AMYLASE LEVELS DURING TREATMENT OF ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA WITH ALL-TRANSRETINOIC ACID AND ARSENIC-TRIOXIDE

PRKA Z., Vasilj T., Vrkljan-Vuk A., Ivić M., Čičić D., Kušec R., Pejša V.

Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska
 zeljkoprka82@gmail.com

Keywords: arsenic-trioxide, acute promyelocytic leukemia, lipase, adverse effect

Arsenic trioxide (ATO) is very potent as a single agent against acute promyelocytic leukemia (APL). It can induce complete remission when used for remission induction with or without the addition of chemotherapy or all-trans-retinoic acid. Commonly reported side effects of arsenic trioxide include: differentiation syndrome, QTc prolongation and hepatotoxicity (serum bilirubin and/or SGOT and/or alkaline phosphatase but not lipase and/or amylase). Pancreatitis due to ATO is extremely rare and preclude subsequent therapy until resolution of symptoms.

39-year old male was referred to our hospital due to coagulopathy and suspected acute leukemia. As APL was considered in differential diagnosis, he received ATRA from the day of arrival. After diagnostic work up, low-risk acute promyelocytic leukemia was confirmed. Treatment with ATRA+ATO was initiated according to APL0406 regimen. On the 8th day of therapy he complained of abdominal pain. Lab results were normal. Pain completely

regressed in 2 days. ATO was applied in same dose, and his complaints were considered as part of differentiation which occurred in that time. Surprisingly, 2 days after complete regression of any symptoms, we noticed elevation in serum lipase and amylase levels. As this was completely asymptomatic we decided to continue ATO in the same dose. Serum levels of lipase and amylase were steadily increasing in subsequent days, and peaked about 950 and 500, respectively. After that they started to slowly decrease, and complete normalization was seen in about 3 weeks. During whole episode, patient didn't have any complaints.

Asymptomatic increase in serum lipase and amylase levels was probably connected with ATO. Continuous application of therapy in induction is extremely important. In our case, with close monitoring, continuation of full dose ATO therapy was feasible and without subsequent adverse events.

IMMUNOEXPRESSION OF BONE MARROW HAEMATOPOIETIC CELLS 5-METHYLCYTOSINE (5-mC) IN PATIENT WITH ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA

SUČIĆ M.¹, Ljubić N.¹, Županić Krmek D.², Ivanović D.¹, Čerlek Crnički A.¹, Perković L.³, Magazin M.³, Frković Solomun G.²

¹ Division of Cytology, Department of Pathology and Cytology, Clinical Hospital "Sveti Duh", Zagreb, Croatia

² Division of Haematology, Clinical Department of Internal Medicine, Clinical Hospital "Sveti Duh", Zagreb, Croatia

³ Special Hospital AGRAM – Polyclinic Zagreb, Zagreb, Croatia

mirna.sucic@yahoo.com

Ključne riječi: acute promyelocytic leukemia (APL), DNA methylation, 5-methylcytosine (5-mC), cytomorphology, immunocytochemistry

Acute promyelocytic leukemia (APL) is characterized by a unique chromosome translocation t(15;17)(q24;q21), which leads to the formation of the promyelocytic leukemia (PML)–retinoic acid (RA) receptor-alpha (RARA) fusion protein. However, it is acknowledged that this rearrangement alone is not able to induce the whole leukemic phenotype. In addition, epigenetic processes, such as DNA methylation, may play a crucial role in leukemic pathogenesis. Accentuated DNA hyper- and hypomethylation were both identified in t(8;21)-AML1/ETO, inv(16)-t(16;16)-CBFB-MYH11 and in t(15,17)-PML-RARA. Some reports point that cells from APL patients showed increased genome-wide DNA methylation with higher variability than healthy CD34+ cells, promyelocytes, and remission bone marrow (BM) cells. DNA methylation, catalyzed by DNA methyltransferases (DNMTs), involves the covalent transfer of a methyl group (-CH₃) resulting in the formation of 5-methylcytosine (5-mC). Moreover determination of DNA methylation could be also a basis for therapy while for example decitabine, "epigenetic drug" exerts its effect by hypomethylating DNA and reduces the global levels of 5-mC.

The aim of this study was to present a patient with acute promyelocytic leukemia and high immunocytochemical expression of 5-mC in BM haematopoietic mononuclear cells (HMCs).

Methods: BM and peripheral blood of APL patient were cytologically analysed after standard Pappenheim staining and cytochemical stainings for Sudan black, PAS, myeloperoxidase, and alpha-naphthyl acetate esterase. Immunocytochemical Envision method with monoclonal antibody for 5-mC was also done, as well as flow cytometry immunophenotyping, cytogenetics and molecular analysis of BM.

Results: Blasts and atypical promyelocytes with coarse cytoplasmic granules comprise 50% of all BM nucleated cells. All cytochemical reactions were positive in 30% leukemic cells. Immunophenotyping, cytogenetic and molecular analyses confirmed APL by detecting negativity of HLA-DR and CD34 and positivity of CD33, t(15;17) and PML-RARA fusion protein. High 5-mC immunoexpression was found in 60% of BM leukemic cells.

Conclusion: In patient with cytomorphology, immunophenotype, cytogenetic and molecular characteristics of APL was found high 5-mC immunoexpression of BM leukemic cells. This finding reflects complex leukemic transformation of APL. Also, although epigenetic modulation is not a common treatment strategy in APL, targeting this pathway may have some clinical utility in refractory or relapsed APL cases.

C-MYC AMPLIFICATION ON DOUBLE MINUTE CHROMOSOMES IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA PATIENT

FRANIĆ ŠIMIĆ I., Prijjić S., Tkalčić Švabek Ž., Davidović Mrsić S.

KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

ifranic@kbc-zagreb.hr

Keywords: C_MYC, double minute, AML, G-banding, aCGH

Double minute chromosomes (dmins) are small extrachromosomal amplified material without centromeres. Although found in variety of solid tumors, they are a rare finding in hematological malignancies.

We present a case of double minutes in a 69-year-old male patient, who was diagnosed with acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia. Anamnestic data showed a history of chronic kidney disease that was accelerating into acute phase.

Bone marrow sample was sent to cytogenetic laboratory for G-banding, FISH and array-CGH workup. G-banding showed complex karyotype, with hyperdiploid clone with multiple structural alterations in chromosomes 2, 17 and 20 with aneuploidy of chromosomes 7 and 13. In addition, another subclone was found, that in addition to structural and numerical aberrations, had a marker chromosome. Further on, a hipertriploid clone was detected, again, with multiple chromosome alterations. Interesting finding was a various number of double-minute chromosomes in all pathologic metaphases. FISH analysis revealed deletion of chromosome 20 in 42% interphase nuclei (IN), 3–4 copies of chromosome 11 in 45% of IN and 4 copies of chromosome 1 in 53% of IN.

Further on, array comparative genomic hybridization with single nucleotide polymorphism (aCGH+SNP) revealed loss of genetic material on chromosomes 2p, 3q, 9p (with a double deletion of CDKN2A and CDKN2B genes), 9q, 17p (p53 deletion) and 20q. Loss of heterozygosity was detected on chromosomes 1p, 2q, 4q (TET2 gene), 12q and 13q. 4.3 MB amplification (x10) of 8q24.13–q24.21 region comprising C-MYC gene was found, that could account for double minutes found by G-banding. To corroborate this, FISH analysis was performed with C-MYC break-apart probe. We detected multiple C-MYC signals that were indeed located on double minute chromosomes as proven by metaphase FISH.

Two weeks into the treatment, the patient passed away.

TREATMENT OF FLT3-ITD POSITIVE AML WITH MIDOSTAURIN IN COMBINATION WITH 3+7 INDUCTION THERAPY CONSISTING OF IDARUBICIN AND CYTARABINE

VASILJ T., Prka Z., Lucijanic M., Cicic D., Jaksic O., Kusec R., Pejso V.

Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

vasiljtamara@gmail.com

Keywords: acute myeloid leukemia, FLT3 mutations, midostaurin, standard induction therapy, anthracyclines

Mutations in FLT3 in acute myeloid leukemia (AML) are usually associated with adverse outcomes. In the phase 3 CALGB 10603/RATIFY AML patients were randomly assigned to 3+7 chemotherapy consisting of daunorubicin and cytarabine, plus midostaurin versus placebo. Midostaurin significantly prolonged overall survival. Clinical trials of anthracyclines and dose-intensity have generally shown outcomes with idarubicin or daunorubicin induction to be equivalent. However, the safety and efficacy of idarubicin that is commonly utilized anthracycline in AML induction, in combination with midostaurin, has not yet been evaluated in a randomized prospective trial.

Here we present a case series of FLT3 positive patients treated with induction therapy consisting of idarubicin and cytarabine plus midostaurin in our centre, from January 2018 to January 2020.

We analyzed 6 patients. They all exhibited internal tandem duplication (ITD) on diagnosis and all were classified as poor risk leukemia by ELN criteria. Median age was 44.5 years. There were 3 male and 3 female patients. Patients were treated with induction therapy consisting of idarubicin 12mg/m² for 3 days and cytarabine 200mg/m² for 7 days. Midostaurin was initiated on day 8 of induction and only one patient did not receive all FLT3 inhibitor doses due to early fatal outcome. The median time from day 1 of induction to neutrophil (>0.5×10⁹/l)

and platelet ($>100 \times 10^9/l$) recovery was 29 days and 31 days, respectively. Bone marrow aspiration was performed on day 28 and in 5/6 patients morphologic leukemia-free state was verified. Four patients achieved complete remission after one cycle of treatment and one patient achieved complete remission after two cycles of induction therapy. One patient died having not completed treatment. In 4 patients FLT3-ITD was negative on day 28. All 6 patients experienced febrile neutropenia. One patient had maculopapular rash attributed to midostaurin. Four patients proceeded to allogeneic transplantation and are still alive at the time of reporting.

In our case series midostaurin in combination with idarubicin-based induction 3+7 therapy appears to be safe. However, it should be noted that in this patient cohort neutrophil and platelet recovery time was longer than expected, although patient numbers are limited.

Anemije

LIJEČENJE ANEMIJE TALIDOMIDOM KOD PACIJENATA S MIJELOFIBROZOM

KOVAČEVIĆ S., Bardak A., Holik H., Vučinić-Ljubičić I., Coha B.

Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod, Hrvatska, Sveučilište J.J. Strossmeyera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek
stjepankovacevic92@gmail.com

Ključne riječi: anemija, mijelofibroza, talidomid, hemoglobin, transfuzija

Uvod: primarna mijelofibroza (PMF) je klonalni poremećaj matične hematopoetske stanice karakteriziran patološkom mijeloproliferacijom koštane srži te ekstraproliferacijom u slezeni. Anemija je snažan i neovisan prognostički čimbenik preživljenja kod PMF, sastavni je dio DIPPS (dynamic international prognostic scoring system) za PMF, i značajno utječe na kvalitetu života ovih bolesnika. Nalazi se kod više od 40% pacijenata u trenutku dijagnoze mijelofibroze a više od 30% pacijenata je ovisno o transfuzijama krvi.

Brojni lijekovi pokazuju određenu učinkovitost a uključuju: eritropoetin stimulirajuće agense (ESA), androgene, kortikosteroide, imunomodulatore (talidomid, lenalidomid), interferon, imetelstat i momelotinib.

Cilj: utvrditi postoji li djelotvornost talidomida u korekciji anemije u pacijenata s primarnom i sekundarnom mijelofibrozaom.

Ispitanici i metode: u ovo istraživanje uključeno je 5 pacijenata, 3 muškarca i 2 žene, s primarnom i sekundarnom mijelofibrozaom, kod kojih je anemija liječena talidomidom u monoterapiji 100 mg svakog drugog dana kroz 12 tjedana. Četiri pacijenta imali su anemiju teškog stupnja i bili su ovisni o transfuzijama krvi. Kao odgovor na terapiju smatrali smo porast Hb za 20 g/L ili više nakon tri mjeseca terapije, odnosno prestanak ovisnosti o transfuziji kod bolesnika koji su bili ovisni o transfuzijama. Tri pacijenta je prije liječenja talidomidom bilo na terapiji ruksolotinibom.

Rezultati: kod jednog pacijenta (pacijent broj 5) došlo je do ciljnog porasta hemoglobina (20 g/L), kod pacijenta broj 3 došlo je do porasta od 19 g/L, a kod pacijenta broj 1 za 8 g/L, ali se učestalost transfuzija kod istog pacijenta prorjedila (1 x u 2 tjedna na 1x u 4 tjedna, pa 1x u 8 tjedana). Pacijentica broj 2 bila je u „end stage“ fazi i nije odgovorila, kao i pacijentica broj 4. Pacijenti su terapiju dobro podnosili, međutim jedan pacijent je doživio cerebrovaskularni infarkt, nakon čega je talidomid ukinut.

Zaključak: u nedostatku još uvijek kurativne terapije MF, a time i učinkovitog liječenja anemije kod pacijenata s mijelofibrozaom, može se pokušati s talidomidom u ovakvoj maloj dozi, koju pacijenti dobro podnose a može biti učinkovita.

ANALYSIS OF MATHEMATICAL INDICES USED TO DIFFERENTIATE BETWEEN β -THALASSEMIA AND IRON DEFICIENCY ANEMIA IN CROATIAN CHILDREN

TURUDIC D.¹, Vučak J.², Bušić I.³, Bilić E.¹

¹Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Hrvatska

²University of Split, School of Medicine, Split, Croatia

³University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

danielturudic@gmail.com

Keywords: anemia, beta thalassemia, mathematical indices, ROC analysis

Introduction: The aim of the study is to discriminate β -thalassemia from iron deficiency anemia (IDA) using common mathematical indices.

Methods: A CBC sample of 100 children (aged 6 months – 18 years) treated for β -thalassemia and IDA in Department for Pediatric Hematology and Oncology University Hospital Centre Zagreb was randomly selected.

Only children diagnosed with microcytic hypochromic anemia (MCV < 80 fl; MCH < 26 pg; hemoglobin < 105 g/l) were enrolled in the study. Diagnosis of β -thalassemia was confirmed with a hemoglobin A2 level > 3.5% by liquid chromatography while serum ferritin levels <15 ng/dl indicated IDA. Children below < 6 months of age or with other diseases that could cause microcytic hypochromic anemia were excluded. Mann–Whitney test was used to investigate differences between the two groups. Sensitivity, specificity and receiver operating characteristic (ROC) analysis of several common discriminating indices (Mentzer, England & Fraser, Srivastava, Huber-Herklotz, Ricerca) used in differential diagnosis of these two diseases was calculated with MedCalc.v15.2 statistical software. Area under the ROC curve was calculated for each index and their differences were assessed. A p-value < 0.05 was considered significant.

Results: Among the 5 tested indices, Mentzer and Bordbar indices correctly diagnosed the highest number of children with β -thalassemia (sensitivity for both indices 92%) while Ricerca index correctly diagnosed most children with IDA (specificity 96%). However, poor specificity (Mentzer 48%, Borbar 50%) and sensitivity (Ricerca 46%) of these indices thwarts their diagnostic usefulness. ROC analysis identified England & Fraser (both sensitivity and specificity as 80%) as the most reliable discriminating index. Pairwise comparison of ROC curves between England & Fraser index and other aforementioned discriminating indices showed significance (p-value <0.05) in favor of this index in having the highest AUC of 0.851.

Conclusion: Results of this analysis show that the most optimal index for discriminating between β -thalassemia and IDA is England & Fraser index. While some indices have excellent profiles in detecting either IDA or β -thalassemia, this optimal sensitivity/specificity ratio shows the highest diagnostic accuracy.

REZULTATI PRESJEČNE STUDIJE KROHEM-A O PRVIM PREGLEDIMA ANEMIJA U HEMATOLOŠKIM AMBULANTAMA

VODANOVIĆ M.^{1,2}, Pulanić D.^{1,3}, Krečak I.⁴, Gverić Krečak V.⁴, Holik H.⁵, Coha B.⁵, Flegarić-Babok R.⁶, Marijanović M.⁷, Aurer I.^{1,3}

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

²Zdravstveno veleučilište, Zagreb, Hrvatska

³Medicinski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

⁴OB Šibenik, Šibenik, Hrvatska

⁵OB „Dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod, Hrvatska

⁶OB Varaždin, Varaždin, Hrvatska

⁷OB Bjelovar, Bjelovar, Hrvatska

marijo.vodanovic@gmail.com

Glavne riječi: pregled, anemija, sideropenična anemija, dijagnoza, liječenje

Cilj: Primarni cilj je utvrditi zastupljenost anemija svih uzroka u odnosu na sve prve preglede te zastupljenost pojedinačnih vrsta anemija. Sekundarni cilj je utvrditi tko od specijalista upućuje bolesnike s anemijom u hematološku ambulantu.

Metode: Na prijedlog Radne grupe za benigne hematološke bolesti KroHem-a prihvaćena je presječna, opservacijska neinterventna studija o učestalosti anemija u hematološkim ambulantom od 1.3. do 1.7.2019. Studija je provedena u 5 centara (KBC Zagreb, OB Šibenik, OB Slavonski Brod, OB Varaždin, OB Bjelovar). Ispitanici su muškarci i žene \geq 18 godina s uputnom dijagnozom anemije, koji su upućeni na pregled iz ambulanti liječnika svih specijalističkih struka, obiteljske medicine, hitne službe. Ispitanici su popunili odgovarajući upitnik, potpisali informirani pristanak i suglasnost za sudjelovanje u studiji.

Rezultati: Anemija je bila najzastupljenija od svih uputnih dijagnoza (29%). S uputnom dijagnozom anemije na prvom pregledu bilo je 280 bolesnika. Sudjelovalo je 72 muškarca (25,7%), 208 žena (74,3%), medijan dobi 51,5 godina (raspon 18–94 godine). Bilo je 46,8% ispitanika <50 godina, 53,2% >50 godina. Najčešća uputna dijagnoza je sideropenična anemija (76% bolesnika). Nakon ambulante obrade stvarna dijagnoza anemije odgovarala je kod 63,4 % bolesnika. Kod žena je najzastupljenija sideropenična anemija (72,5%), dok su kod muškaraca svi drugi uzroci češće zastupljeni (61%). U muškaraca <50 godina najčešće su zastupljene anemije drugih uzroka (80%), a sideropenija je uzrok anemije kod 90% žena <50 godina. Kod mlađih < 50 godina zastupljenost žena je 92,3%, dok je zastupljenost muškaraca 41,3% u skupini > 50 godina. Zastupljenost muškaraca u dobnoj skupini >70 godina veća je nego žena (51,4%). Kod svih ispitanika >50 godina drugi uzroci anemija (megaloblastična anemija, MDS, malignomi i dr.) zastupljeniji su nego sideropenija (53%). Liječnici petnaestak različitih specijalizacija upućuju bolesnike na prve preglede radi anemije, najčešće liječnici obiteljske medicine (82%).

Zaključak: Sideropenična anemija je najčešća kod mladih žena, dok je uzrokom anemije kod 63% svih ispitanika. Kod starijih ispitanika drugi su uzroci anemija češći. Liječnici obiteljske medicine najčešće upućuju bolesnike s anemijom na prve preglede.

APLASTIČNA ANEMIJA U ODRASLIH – AKTUALNI PRISTUP LIJEČENJU

PULANIĆ D.

Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska
dpulanic@yahoo.com

Ključne riječi: aplastična anemija, liječenje, transplantacija alogeničnih matičnih krvotvornih stanica, ATG, eltrombopag

Cilj: Aplastična anemija (AA) je bolest koja zahvaća multipotentne matične krvotvorne stanice u koštanoj srži, zbog čega nastaje hipocelularna ili acelularna koštana srž, a u perifernoj krvi anemija sa sniženim retikuloцитima, granulocitopenija, monocitopenija i trombocitopenija. Riječ je o rijetkoj, najčešće stečenoj bolesti. Stečena AA je najčešće idiopatska, no može biti i sekundarna, uzrokovana virusnim infekcijama, lijekovima, metaboličkim ili autoimunim poremećajima. Cilj ovog rada je iznijeti aktualni pristup liječenju ove ne-maligne ali potencijalno smrtonosne bolesti.

Metode: Radna skupina za benigne hematološke bolesti Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KroHem izradila je zajedno s Hrvatskim hematološkim društvom Hrvatskog liječničkog zbora hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje odraslih bolesnika sa stečenom AA. Ovaj rad se osvrće na aktualne hrvatske smjernice, kao i na druge najnovije literaturne podatke o liječenju stečene AA u odraslih.

Rezultati: Liječenje AA ovisi o težini bolesti i dobi bolesnika. Također je potrebno liječiti potencijalno reverzibilni uzrok aplazije u sekundarnoj stečenoj AA, ako je utvrđen. U svih bolesnika je važna potporna terapija (transfuzijsko liječenje, profilaksa i liječenje infekcija). Transfuzije krvnih pripravaka u AA treba primjenjivati restriktivno, jer česte transfuzije nose rizik aloimunizacije i opterećenja željezom. Najučinkovitija metoda liječenja teške i vrlo teške AA je transplantacija alogeničnih krvotvornih matičnih stanica (aloTKMS). AloTKMS od HLA-identičnog srodnog donora je prva linija liječenja AA u bolesnika mlađih od 40 godina, a po nekim radovima i do 50 godina starosti. Za starije bolesnike aloTKMS je metoda izbora nakon neuspjeha liječenja imunosupresivnom terapijom, ako su prikladni za takav način liječenja.

Imunosupresivna terapija (IST) konjskim antitimocitnim globulinom (ATG) i ciklosporinom je metoda izbora za liječenje bolesnika bez srodnog HLA podudarnog donora matičnih krvotvornih stanica i za bolesnike starije od 40 godina s HLA podudarnim srodnikom. Postoji više shema primanja i doziranja konjskog ATG-a, kao i više shema primanja i doziranja ciklosporina uz ATG. Preporučuje se da bolesnici primaju ciklosporin kroz 12 mjeseci (minimalno 6 mjeseci) nakon primanja ATG-a, a zatim je potrebno vrlo postupno snižavati dozu (snižavati dozu za 25 mg svaka 2–3 mjeseca) kako bi se smanjio rizik kasnog relapsa. Pojedini bolesnici moraju primiti ciklosporin dugo godina, pa i doživotno. U slučaju da nije postignut odgovor na IST ili ako nastane relaps AA nakon IST-a, prikladnim bolesnicima može se ponuditi aloTKMS. Ako bolesnik nije prikladan za aloTKMS, treba razmotriti primjenu kuničjeg ATG-a kao drugi ciklus terapije ATG-om, a alternativno, dolazi u obzir i ponavljanje konjskog ATG-a

Nova terapijska opcija u liječenju AA je eltrombopag, oralni agonist trombopoetinskog receptora. Eltrombopag je prema sažetku opisa svojstva lijeka odobrenom od European Medicines Agency (EMA) indiciran u odraslih bolesnika sa stečenom teškom AA koji su ili refraktorni na prethodni IST ili jako pretiretiran i neprikladan za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica. Istraživanja koja ispituju uporabu eltrombopaga u liječenju AA izvan kliničkih studija opisuju kako se lijek u svakodnevnom kliničkom radu često primjenjuje i izvan odobrene EMA-ine indikacije, ili kao prva linija terapije ili kao dio kombinirane terapije s drugim lijekovima neovisno o broju terapijskih linija.

Stari bolesnici s ozbiljnim komorbiditetima nisu podobni za agresivnu terapiju (niti za aloTKMS niti za intenzivnu IST), već mogu imati zadovoljavajuću kvalitetu života samo uz potpurnu terapiju, a može se pokušati s monoterapijom ciklosporinom, ili, razmotriti primjena eltrombopaga. Androgeni, poput danazola, se također mogu razmotriti u liječenju AA u starih i fragilnih bolesnika.

Zaključak: Aplastična anemija je i danas teška i potencijalno smrtonosna bolest sa složenom dijagnostikom i liječenjem, unatoč velikom napretku novih metoda aloTKMS-a, imunosupresivne terapije i novih lijekova. Potrebno je pratiti domaće i međunarodne smjernice i nova istraživanja, a bolesnike s teškom i vrlo teškom AA liječiti u hematološkim centrima iskusnim u liječenju te rijetke bolesti.

AUTOIMUNOSNE HEMOLITIČKE ANEMIJE – PRELIMINARNI REZULTATI PROSPEKTIVNE OPSERVACIJSKE STUDIJE HRVATSKE KOOPERATIVNE GRUPE ZA HEMATOLOŠKE BOLESTI KROHEM

PULANIĆ D.^{1,2}, Raos M.¹, Periša V.³, Mitrović Z.^{2,4}, Blaslov V.⁵, Krečak I.⁶, Holik H.⁷, Gverić-Krečak V.⁶, Vlasac Glasnović J.⁴, Miljak A.⁵, Boban A.^{1,2}, Vodanović M.¹, Aurer I.^{1,2}

¹KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³KBC Osijek i Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Osijek, Hrvatska

⁴KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

⁵KBC Split, Split, Hrvatska

⁶Opća bolnica Šibenik, Šibenik, Hrvatska

⁷Opća bolnica „Josip Benčević“, Slavonski Brod, Hrvatska

dpulanic@yahoo.com

Ključne riječi: autoimunosne hemolitičke anemije, Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti KroHem, terapija

Cilj: Autoimunosne hemolitičke anemije (AIHA) su rijetke autoimunosne bolesti uzrokovane autoantitijelima protiv antigena bolesnikovih vlastitih eritrocita, čime se skraćuje njihov životni vijek. Cilj ovog rada je ispitati obilježja AIHA u novooboljelih odraslih bolesnika liječenih u više hrvatskih hematoloških centara.

Metode: U sklopu Radne skupine za benigne hematološke bolesti Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KroHem provedena je prospektivna neintervencijska opservacijska studija koja je uključila odrasle bolesnike u kojih je dijagnosticirana AIHA tijekom 2019. u KBC Zagreb, KBC Osijek, KBC Split, KB Dubrava, OB Šibenik i OB Slavonski Brod. Učinjena je deskriptivna statistička analiza prikupljenih podataka.

Rezultati: Prikupljeni su podaci o 52 bolesnika (63% žene) s novodijagnosticiranom AIHA. Medijan dobi pri dijagnosticiranju AIHA bio je 65 godina (raspon 24–90 godina). Većina bolesnika imala je “toplu” AIHA (N=39, 75%). “Hladnu” AIHA-u imalo je osam (15%) a “miješanu” pet (10%) bolesnika. AIHA je kategorizirana kao primarna u 19 (37%) bolesnika, a sekundarna u 33 (63%). Potonje su bile povezane s različitim osnovnim bolestima: najčešće limfoproliferativnim neoplazmama (N=17, 52% sekundarnih) i drugim autoimunskim bolestima (N=8, 24% sekundarnih). Medijan koncentracije hemoglobina pri dijagnozi bio je 75 (37–130) g/L, a laktat dehidrogenaze 467 (189–3272) U/L. Bolesnici su u prvoj liniji terapije većinom liječeni kortikosteroidima. Rituksimab ih je primilo 16 bolesnika, uglavnom u 2. ili 3. liniji terapije i/ili u sklopu liječenja osnovne limfoproliferativne bolesti. Transfuziju koncentrata eritrocita je primio 31 bolesnik (60%). Dva bolesnika su splenektomirana u 3. i 4. liniji terapije.

Zaključak: Prikazani preliminarni rezultati prospektivne KroHem-ove studije o novodijagnosticiranim AIHA-ma su usporedivi s literaturnim podacima. Većina oboljelih imali su „toplu“ AIHA i sekundarni oblik bolesti, najčešće povezan s limfoproliferativnim neoplazmama. U planu je daljnje praćenje analiziranih bolesnika.

UTJECAJ EKULIZUMABA NA STUPANJ HEMOLIZE I KVALITETU ŽIVOTA BOLESNIKA S PAROKSIZMALNOM NOĆNOM HEMOGLOBINURIJOM

BOBAN A.^{1,2}, Serventi S.¹, Zupančić Šalek S.^{1,2,3}, Romić I.⁴

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku

⁴Opća bolnica Dubrovnik

bobanana@gmail.com

Ključne riječi: paroksizmalna noćna hemoglobinurija, aplastična anemija, ekulizumab

Uvod: Paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH) je stečena bolest matičnih krvotvornih stanica koju karakterizira intravaskularna hemoliza, sklonost trombozama i povezanost s aplastičnom anemijom. Aktivaciju komplementa na membrani eritrocita blokira ekulizumab, monoklonsko protutijelo koje se veže na C5 komponentu komplementa.

Cilj ovog rada je ispitati učinkovitost ekulizumaba u reduciranju hemolize i utjecaju na kvalitetu života u bolesnika s PNH.

Metode: U ovo retrospektivno istraživanje uključili smo sve bolesnike koji su zbog PNH liječeni ekulizumabom u KBC Zagreb. Dijagnoza PNH je postavljena imunofenotipizacijom periferne krvi u našem centru. Kod svih bolesnika je učinjena i biopsija koštane srži. Indikacija za liječenje je bila anemija ovisna o transfuzijama, aktivna hemoliza ili duboka venska tromboza. Ekulizumab je primjenjen u standardnoj dozi od 600 mg iv jednom tjedno kroz 4 tjedna, te kasnije jednom tjedno 900 mg iv. Prije početka terapije su bolesnici cijepljeni protiv meningokoka. Uvođenjem ekulizumaba je antikoagulantna terapija prekinuta u bolesnika koji su bili na profilaksi, dok je nastavljena u bolesnika koji su imali duboku vensku trombozu. Kvaliteta života je kod bolesnika procijenjena razgovorom.

Rezultati: U studiji je analizirano pet bolesnika s PNH koji su liječeni ekulizumabom. Svim bolesnicima je uz PNH postavljena i dijagnoza AA; kod tri bolesnika su obje dijagnoze postavljene istovremeno, dok je kod dva bolesnika aplastična anemija dijagnosticirana 5 i 7 godina prije PNH.

Prije početka liječenja je kod svih bolesnika zabilježena aktivna hemoliza uz medijan (raspon) vrijednosti LDH 2432(1207 – 5800) IU/ml. Medijan (raspon) praćenja bolesnika nakon uvođenja ekulizumaba je bio 9 (8–126) mjeseci.

Vrijednosti LDH su kod svih bolesnika bile u padu već nakon prve primjene lijeka (medijan (raspon) 619(410–756) IU/mL), dok su vrijednosti LDH nakon 4 tjedna terapije bile 232 (227–282) IU/mL, a bilirubina 34(13–55). Uredne vrijednosti haptoglobina postignute kod dva bolesnika. Dva bolesnika su usprkos redukciji znakova hemolize ostala ovisna o transfuzijama koncentrata eritrocita. Niti jedan bolesnik nije razvio bubrežnu insuficijenciju niti vensku tromboemboliju.

Svi bolesnici su naveli osjećaj manjeg umora po uvođenju ekulizumaba. Osjećaj gubitka umora je korelirao s redukcijom hemolize, te nije ovisio o vrijednostima hemoglobina. Niti jedan bolesnik nije razvio nuspojavu na ekulizumab.

Zaključak: Ekulizumab se pokazao kao vrlo učinkovit i siguran lijek u liječenju PNH. Kod svih bolesnika je potvrđena dobra kontrola hemolize. Redukcijom hemolize zaustavljeni su patološki procesi uzorkovani prisustvom slobodnog hemoglobina u plazmi, a time je spriječen razvoj komplikacija bolesti, bubrežna insuficijencija, venska tromboembolija, te osjećaj umora. Naši rezultati međutim ukazuju da kod bolesnika s PNH i dalje postoje minimalni znakovi hemolize unatoč liječenju ekulizumabom. Također, anemija je kod dijela bolesnika uzorkovana apalzijom koštane srži, te oni ostaju ovisni o transfuzijama koncentrata eritrocita.

PARENTERALNA PRIMJENA ŽELJEZA U DJECE SA SIDEROPENIČNOM ANEMIJOM

ROGANOVIĆ J.

Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

roganovic.kbcrc@gmail.com

Ključne riječi: sideropenična anemija, parenteralno željezo, djeca

Cilj: Sideropenična anemija (SA) je najčešća bolest krvi u djece. Većina djece sa SA se uspješno liječi peroralnim preparatima željeza. Primjena parenteralnog željeza je rijetka, pretežno u slučajevima izostanka odgovora na peroralnu terapiju radi neuzimanja ili nepodnošenja željeza ili poremećene intestinalne apsorpcije. Cilj rada je analizirati institucionalna iskustva u liječenju djece sa SA parenteralnim pripravcima željeza.

Metode: Ispitivanje je obuhvatilo 61 bolesnika sa SA koji su liječeni parenteralnim željezom na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2018. godine.

Rezultati: Prosječna dob ispitanika je iznosila 7,2 (\pm 6,7) godina, s najvećom učestalošću u djece do 3 godine starosti. Zastupljenost SA je podjednaka u oba spola. U male djece je najčešći uzrok SA nedovoljan unos željeza hranom, a u adolescenciji menoragija. Četrdeset (65,6%) ispitanika je prije parenteralne terapije primao peroralne pripravke željeza, a 34 ispitanika su imala patološki test apsorpcije željeza. Prosječna vrijednost hemoglobina prije terapije parenteralnim željezom je iznosila 80,3 (\pm 16,7) g/L, a prosječna vrijednost serumskog feritina 9,0 (\pm 2,1) μ g/L. Najčešća indikacija za parenteralnu primjenu željeza je neadekvatan odgovor na peroralno željezo, zatim nesuradljivost roditelja ili bolesnika i nepodnošenje peroralnog preparata željeza. Ukupno je primijenjeno 296 infuzija željeza: željezov hidroksi-saharat (82,1%), željezova karboksimaltoza (15,5%) i željezov glukonat (2,4%). Srednji porast hemoglobina dva mjeseca nakon provedene terapije iznosio je 39,1 (\pm 19,2) g/L. Neželjene reakcije su zabilježene u 3 (1%) primjene.

Zaključak: Parenteralno željezo je vrlo učinkovito u liječenju SA u djece i adolescenata u kojih je izostao odgovor na peroralnu terapiju. Neželjene reakcije su rijetke i blage. Zbog mogućih težih nuspojava opravdana je primjena parenteralnog željeza u bolničkim uvjetima.

PRIKAZ PACIJENTA SA NIEMANN-PICKOVOM BOLESTI

SINČIĆ-PETRIČEVIĆ J., Periša V., Marković M., Mjeda D., Kotris A., Vidić A., Mrdenović S.

Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

sincicpetricevic@yahoo.com

Ključne riječi: Niemann-Pickova bolest, KOPB, bolesti nakupljanja, hepatosplenomegalija, kisela sfingomijelinaza

Niemann-Pickova bolest je rijetka nasljedna autosomno-recesivna lizosomska bolest nakupljanja uzrokovana smanjenom razinom enzima kisele sfingomijelinaze. Klinički, najvažniji znakovi Niemann-Pickove bolesti su hepatosplenomegalija, promjene na kostima, hematološke promjene, kao i promjene središnjega živčanog sustava i uvelike se preklapaju sa Gaucherovom bolesti. Prikazujemo slučaj sada 36-godišnjeg pacijenta koji je u 04/2018. hospitaliziran na Zavodu za gastroenterologiju KBC Osijek zbog obrade bolova u području abdomena. Pacijent je 2005. godine liječen zbog infekcije HBV virusom, a 2014. godine utvrđen mu je KOPB. CT abdomena opisana mu je uvećana jetra 22 cm bez patologije parenhima kao i bez dilatacije bilijarnog stabla kao i slezena dimenzija 23 x 14,6 cm, nativnog homogenog denziteta sa postkontrastnim hipodenznim hipovaskularnim smještenim u području srednje trećine slezene. Pacijentu učinjena i endoskopska obrada kojom nije opisan patološki supstrat. Konzultiran hematolog, učinjena citološka punkcija uz imunofenotipizaciju koštane srži i klinički uočenog uvećanog limfnog čvora desne aksile. Dodatno obzirom na hepatosplenomegaliju učinjeno testiranje na Gaucherovu bolest, a obzirom na dijagnozu KOPB-a u ranoj životnoj dobi i testiranje na Niemann-Pickovu bolest. Nalaz testiranja na Niemann-Pickovu bolest upućen u ARCHIMEDlife laboratorij u Beču, Austrija gdje je potvrđena dijagnoza Niemann-Pickove bolesti uz novootkrivene dvije heterozigotne missense nekodirajuće mutacije c.[1132C>T];[1289C>T] p.[Arg378Cys];[Pro430Leu]. U diferencijalnoj dijagnozi hepatosplenomegalije uz infiltrativne promjene slezene uz Gaucherovu bolest treba uzeti u obzir i Niemann-Pickovu bolest.

PRIKAZ SLUČAJA PACIJENTICE S GAUCHEROVOM BOLESTI NA TERAPIJI IMIGLUCERAZOM S USPJEŠNOM TRUDNOĆOM I PORODOM

SINČIĆ-PETRIČEVIĆ J.¹, Periša V.¹, Marković M.¹, Mjeda D.¹, Kotris A.¹, Vidić A.¹, Mrđenović S.¹, Lončar B.²

¹Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

²Zavod za kliničku citologiju, Klinički bolnički centar Osijek

sincicpetricevic@yahoo.com

Ključne riječi: Gaucherova bolest, splenomegalija, trombocitopenija, trudnoća, imigluceraza

Gaucherova bolest autosomno je recesivna bolest koju karakteriziraju snižene vrijednosti enzima glukocerebrosidaze u lizosomima što za posljedicu ima smanjenu razgradnju glukocerebrozida koji se nakuplja u lizosomima monocita i makrofaga. Klinički, najvažniji znakovi Gaucherove bolesti jesu hepatosplenomegalija, promjene na kostima, hematološke promjene, kao i promjene središnjega živčanog sustava. Donosimo prikaz slučaja sada 44-godišnje pacijentice kod koje je od pojave prvih simptoma do potvrde dijagnoze prošlo 18 godina. Pacijentici je 1990. godine utvrđena asimptomatska trombocitopenija, a 2008. godine utvrđena uvećana slezenu (14x11x5,5 cm) s hipodenznim promijenama opisanim na CT-u. Učinjena opsežna radiološka obrada UZV, CT, MR, PET-CT, pregledana od više specijalista, planirana splenektomija, no zbog pogoršanja nalaza pacijentica naposljetku upućena u hematološku ambulantu 2009. godine. Citološkom punkcijom koštane srži opisani voluminozni histioci pjenušave citoplazme, pojedini u nakupinama. Postavljena sumnja na Gauchrovu bolest. U homogenatu leukocita utvrđena izrazito snižena aktivnost betaglukozydaze uz značajno povišenu aktivnost serumske hitotriozidaze (12300), učinjeno gensko testiranje te potvrđena dijagoza Gaucherove bolesti. Naknadno utvrđena Gaucherova bolest i kod brata pacijentice. Od 5/2010. godine pacijentica na terapiji imiglucerazom 3200 U/2 tjedna. 2017. godine pacijentica uz terapiju imiglucerazom uspješno iznijela trudnoću te rodila živo i zdravo muško novorođenče. Potrebno je misliti na bolesti nakupljanja jer su njihovi simptomi i znakovi često nespecifični a pravovremena dijagnoza dovodi do ranog liječenja te može pomoći pri izbjegavanju akutnih i kroničnih komplikacija te omogućiti pacijentima normalan život.



B-KLL i druge indolentne limfocitne leukemije

RIJETKA T-STANIČNA PROLIMFOCITNA LEUKEMIJA – PRIKAZ SLUČAJA

STANIĆ DAMIĆ M.¹, Grubešić A.¹, Franjić N.¹, Grohovac D.¹, Petranović D.¹, Host I.¹, Valković T.¹

¹ Klinički bolnički centar Rijeka, Hrvatska
mstanic89@gmail.com

Ključne riječi: T stanična prolimfocitna leukemija, T-PLL, limfocitoza, ekстранodalna prezentacija bolesti, alemtuzumab

T stanična prolimfocitna leukemija (T-PLL), ranije klasificirana kao T kronična limfocitna leukemija prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, iznimno je rijetka, klinički agresivna T stanična neoplazma. Čini oko 2% svih zrelih limfatičnih leukemija u odraslih. Klinička prezentacija je raznolika. Osim limfocitoze koja je gotovo uvijek prisutna iznad $100 \times 10^9/L$, može uključivati hepatosplenomegaliju i limfadenopatiju te infiltraciju koštane srži. U 25% slučajeva može se naći i ekстранodalna prezentacija bolesti, kao što su infiltracija kože, pleuralni izljevi i ascites. Dijagnoza se obično postavlja citološkom analizom koštane srži i periferne krvi gdje dominiraju mali zreli limfociti, koji u imunofenotipizaciji snažno ekspimiraju CD52 i pan-T stanične markere (CD2, CD3 i CD7), dok je eksprijesija CD4 i CD8 varijabilna. U dijagnostičke svrhe preporuča se učiniti i biopsiju kosti i kariotipizaciju. Dosadašnja iskustva o liječenju ove bolesti vrlo su obeshrabrujuća. Liječenje obuhvaća monoterapiju alemtuzumabom ili u kombinaciji sa kemoterapijom. U slučaju postizanja kompletne remisije, preporuča se konsolidacijska terapija alogenom transplantacijom koštane srži. Ovdje prezentiramo slučaj 83-godišnje pacijentice sa kliničkom slikom vrlo agresivne T-PLL dominantno sa zahvaćanjem periferne krvi, gdje se vrijednost limfocita kretala oko vrtoglavih $300\text{--}500 \times 10^9/L$, anemijom i trombocitopenijom, tipičnim imunofenotipom te upečatljivom kliničkom slikom u vidu eritematozne mreže po koži cijelog tijela, dominantno lica, sa lividnim okrajinama, kao posljedica infiltracije kože i potkožja. Slikovnom obradom nije dokazana limfadenopatija, tek nešto uvećana slezena. Na primjenjen niz, obzirom na dob i opće stanje, dostupnih kemoterapijskih opcija (klorambucil, vinkristin, mini-CHOP) nije postignut adekvatan odgovor na liječenje. S obzirom na ograničene podatke o kliničkoj prezentaciji i liječenju ove neoplazme, želimo podijeliti iskustvo našeg centra.

IBRUTINIB U RELAPSNJOJ I REFRAKTORNOJ KRONIČNOJ LIMFOCITNOJ LEUKEMIJI – REVOLUCIJA

MIŠURA JAKOBAC K.¹, Milunović V.¹, Mandac Rogulj I.¹, Bogeljić Patekar M.¹, Martinović M.¹, Kursar M.¹, Radić-Krišto D.^{1,2}, Ostojić Kolonić S.^{1,2}

¹ Zavod za hematologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

² Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

karlamisura@gmail.com

Ključne riječi: Kronična limfocitna leukemija, Relapsna/refraktorna KLL, ibrutinib,

Uvod: Kronična limfocitna leukemija (KLL) je doživjela revoluciju s integracijom oralnih lijekova u svakodnevno liječenje s povoljnim ishodima pogotovo u skupini bolesnika s lošim genomskim aberacijama.

Cilj: Cilj ove studije je prikazati rezultate liječenja bolesnika u relapsnoj ili refraktornoj (R-R) KLL s ibrutinibom.

Metode: Elektroničnim putem identificirali smo sve bolesnike s R-R KLL liječene ibrutinibom u jednom centru. Glavni ishod studije je bilo vrijeme bez progresije bolesti (PFS). Sekundarni ishod je bilo ukupno preživljenje (OS) te sigurnost terapije.

Rezultati: U istraživanje je bilo uključeno 33 bolesnika s medijanom dobi pri dijagnozi od 59 godina. Pri uvođenju ibrutiniba 72.7% bolesnika je bilo starije od 60 godina. Medijan prethodnih linija liječenja je iznosio 2, s najčešćom zadnjom linijom terapije baziranom na klorambucilu. Što se tiče stadija bolesti, većina bolesnika je

imala uznapredovalu bolest (Rai III 57,6%, Binet C 57,6%, medijan TTM-a 14). Što se tiče genomskih aberacija, najčešća je bila delecija 17p (83.9%) što je bio i jedan od vodećih čimbenika pri odluci terapije ibrutinibom. S obzirom na najbolji mogući odgovor, najčešći odgovor je bila parcijalna remisija (74.2%) sa 6 kompletnih remisija. Nakon medijana praćenja od 85 mjeseci, medijan PFS-a nije dosegnut te je petogodišnji PFS iznosio 72%. Medijan OS-a nije dosegnut te je petogodišnji OS iznosio 75%. 5 bolesnika je progrediralo te je liječeno na bazi s venetoklaksom, uz medijan PFS-a od 5 mjeseci te zabilježenom jednom Richterovom transformacijom. Koristeći Soumerai indeks (vrijednost hemoglobina, B2 mikroglobulina te vrstu relapsa) nismo uspjeli identificirati bolesnike koji će progredirati zbog malog broja događaja. Što se tiče sigurnosti, većina bolesnika je doživjela nuspojavu gradusa III ili IV (66.7%) prema CTCAE gradiranju nuspojava. Najčešće nuspojave su bile infekcije (57.6%). Što se tiče nuspojava karakterističnih za ibrutinib, kardijalna toksičnost je zabilježena u 12.5% slučajeva, a krvarenje u 18.8% slučajeva. Mana ove studije uključuje, osim malenog broja ispitanika, nemogućnost analiziranja mutacija gena IGHV i TP53.

Zaključak: Na našem uzorku pokazali smo da je liječenje ibrutinibom efikasno s izvrsnim rezultatima u skupini bolesnika s KLL-om povijesno loše prognoze. Nadalje, bolesnici, koji progrediraju na ovu liniju terapije, imaju loš ishod.

CIKLOSPORIN U LIJEČENJU AGRANULOCITOZE NASTALE NAKON PRIMJENE RITUKSIMABA – PRIKAZ SLUČAJA

Holik H.^{1,2}, Bašić Kinda S.³, Coha B.¹, Vučinić Ljubičić I.¹

¹ Opća bolnica dr. Josip Benčević Slavonski Brod, Slavonski Brod, Hrvatska

² Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska

³ Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

hholik@gmail.com

Ključne riječi: rituksimab, agranulocitoza, kronična limfocitna leukemija, filgrastim, pegfilgrastim

Cilj: Prikaz bolesnice s dugotrajnom agranulocitozom nakon liječenja rituksimabom u sklopu RFC (Rixathon, fludarabin, ciklofosamid) protokola zbog kronične limfocitne leukemije, refraktornom na primjenu filgrastima a s odgovorom na terapiju ciklosporinom.

Metode: Kod šezdesetjednogodišnje bolesnice s kroničnom limfocitnom leukemijom stadij IV prema Rai, započeto je liječenje prema RFC protokolu uz primarnu profilaksu febrilne neutropenije pegfilgrastimom (Ziextenzo). Šesti ciklus primila je 15.5.2019. a učinjena kontrolna obrada pokazala je postignutu kompletnu remisiju. 5.6.2019. započeto je liječenje s filgrastimom (Accofil) 48MU svakodnevno tijekom dva mjeseca zbog agranulocitoze (L $2.1 \times 10^9/L$, neu 0.4%, lim 88.5%) ali bez učinka. Učinjena je citološka punkcija koštane srži: granulopoeza potisnuta, oskudna, prijelazni oblici su morfološki uredni, ne nalazi se zrelih neutrofila, uz tek ponešto eozinofilnih granulocita a imunofenotipizacijom koštane srži nađu se među B-stanicama isključivo nezrele stanice, dok se zrelih B stanica ne nalazi, na ukupan broj stanica u uzorku udio svih B-stanica iznosi 1%. Uvedena je terapija ciklosporinom s titracijom doze između 150 i 250ng/ml a nakon tri tjedna terapije došlo je do normalizacije broja granulocita L $3.4 \times 10^9/L$, neu 45%, lim 32% te je nakon ukupno šest tjedana terapije ciklosporin prekinut. Nakon dva mjeseca ponovno se javlja agranulocitoza te se započinje s terapijom ciklosporinom i postiže normalizacija broja granulocita.

Rasprava: Rituksimab se od 1997. godine koristi za liječenje brojnih zloćudnih i dobroćudnih bolesti s uglavnom dobrom podnošljivošću. Jedna od nuspojava je neutropenija. U literaturi se nalaze brojni radovi s opisom agranulocitoze koja se javlja obično više od četiri tjedna nakon prestanka terapije rituksimabom a koja se oporavlja spontano ili nakon primjene filgrastima. Jasan uzrok nije poznat a mogući faktori rizika su liječenje analogima purina, autologna transplantacija koštane srži, sindrom stečene imunodefijencije. Svega je nekoliko opisa rano nastale agranulocitoze a prvi i jedini dokumentiran slučaj učinkovitosti ciklosporina nakon prethodnog neuspjeha terapije filgrastimom opisan je 2003. kod bolesnika s agresivnim limfom koji je dugotrajno liječen ciklosporinom jer se po prekidu terapije ponavljala agranulocitoza.

Zaključak: Dugotrajna agranulocitoza refraktorna na primjenu filgrastima je rijetka komplikacija primjene rituksimaba koja potencijalno može dovesti do fatalnih posljedica. U takvim slučajevima može se pokušati s liječenjem ciklosporinom. Ostaje pitanje vremenskog trajanja liječenja.

KRONIČNA LIMFOCITNA LEUKEMIJA S IZRAZITOM DESTRUKCIJOM KOSTI I HIPERKALCEMIJOM UZ KASNIJU PLAZMASTANIČNU DIFERENCIJACIJU POD TERAPIJOM VENETOKLAKSOM – PRIKAZ SLUČAJA

SEDINIĆ M.¹, Vlasac Glasnović J.¹, Štoos Veić T.², Tomasović Lončarić Č.², Franić Šimić I.³, Dlaka D.⁴, Jakšić O.¹, Pejša V.¹, Mitrović Z.¹

¹ KB Dubrava, Zavod za hematologiju, Zagreb, Hrvatska

² KB Dubrava, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Zagreb, Hrvatska

³ KBC Zagreb, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Odjel za citogenetiku, Zagreb, Hrvatska

⁴ KB Dubrava, Zavod za neurokirurgiju, Zagreb, Hrvatska

sedinicm@gmail.com

Ključne riječi: kronična limfocitna leukemija, plazmastična diferencijacija, hiperkalcemija, osteolitičke lezije, venetoklaksom

Cilj: Prikazujemo bolesnicu s tipičnim morfološkim, imunofenotipskim i citogenetskim značajkama kronične limfocitne leukemije (KLL) koja se klinički očitovala izrazitom destrukcijom kosti i hiperkalcemijom, s tek malim monoklonskim proteinom u serumu i bez prisutnih klonskih plazma stanica pri prezentaciji. Tek nakon primjene venetoklaksa u trećoj liniji liječenja došlo je do jasne plazmastične diferencijacije.

Prikaz slučaja: Bolesnica u dobi od 63 godine prezentirala se izrazitom hiperkalcemijom uz brojne osteolitičke lezije, diskretnom limfadenopatijom i limfocitozom ($45 \times 10^9/L$). Analizom koštane srži dokazana je 70%-tna infiltracija malih CD20, Pax5, CD79a, CD5 i CD23, lambda pozitivnih limfocita, uz pojedinačne plazma stanice s politipskom ekspresijom lakih lanaca. Elektroforezom serumskih proteina nađen je mali „M“ peak, a imunofiksacijom diskretna vrpca u području IgG lambda. FISH metodom dokazana je delecija RB1 gena u 20% interfaznih jezgara. Započeto je liječenje obinutuzumabom, uz učestalu primjenu pamidronata. Međutim ubrzo je ustanovljena progresija bolesti, zbog čega je liječenje nastavljeno ibrutinibom. Učinjena je biopsija tumorskog infiltrata svoda lubanje, a nalaz je odgovorao KLL-u. Citogenetika je sada pokazala kompleksni kariotip, a delecije RB1 gena više se ne nalazi. Usprkos izvrsnom inicijalnom odgovoru na ibrutinib, nakon 6 mjeseci dolazi do progresije i ponovne pojave hiperkalcemije. Biopsija kosti i dalje pokazuje KLL te je liječenje nastavljeno venetoklaksom. Doza venetoklaksa se zbog citopenije nije mogla podići iznad 100 mg dnevno. Radi ponovnog pogoršanja ubrzo je ponovljena biopsija kosti gdje se sada nalazi infiltracija KLL-om, ali tada prvi put i klonske lambda-pozitivne plazma stanice u značajnom postotku, što bi odgovaralo plazmastičnoj diferencijaciji. Venetoklaksu je udružen bortezomib. Nažalost, uskoro je uslijedio smrtni ishod zbog ishemijskog cerebrovaskularnog inzulata, zbog čega ne možemo adekvatno procijeniti učinak bortezomiba.

Zaključak: KLL se rijetko može prezentirati plazmastičnom diferencijacijom i monoklonskim imunoglobulinom u serumu, pri čemu većina stanica zadržava imunofenotipske karakteristike KLL-a, što je bio slučaj i kod naše bolesnice. Ipak, hiperkalcemija i osteolitičke lezije iznimno rijetko budu prva prezentacija KLL-a s plazmastičnom diferencijacijom. Usprkos ponavljanim biopsijama tumorskog infiltrata i dokazanoj klonskoj evoluciji, kod naše bolesnice su tipične klonske plazma stanice nađene tek u podmakloj fazi bolesti. Moguće je da je terapija venetoklaksom dovela do jasne morfološke plazmastične diferencijacije, za što postoje podaci u literaturi.

TEŠKI ULCEROZNI STOMATITIS INDUCIRAN STANDARDNOM DOZOM IBRUTINIBA KOD BOLESNIKA S KRONIČNOM LIMFOCITNOM LEUKEMIJOM – PRIKAZ SLUČAJA

MITROVIĆ Z.¹, Brailo V.², Lončar Brzak B.², Škrinjar I.², Andabak Rogulj A.², Gutt Nuk R.³, Pejša V.¹

¹ Zavod za hematologiju, KB Dubrava i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

² Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³ Odjel za endokrinologiju, dijabetes i hematologiju, OB Virovitica

zmitrovi@kbd.hr

Ključne riječi: kronična limfocitna leukemija, ibrutinib, ulcerozni stomatitis, toksičnost, nuspojava lijeka

Cilj: Ibrutinib je jedan od standardnih lijekova za liječenje kronične limfocitne leukemije (KLL). Kožne nuspojave i promjene na sluznicama su relativno rijetke. Ovdje prikazujemo bolesnika koji je opetovano imao teški stomatitis pri standardnoj dozi ibrutiniba.

Prikaz slučaja: Bolesnik se prezentirao 2012.g. kao teška imuna trombocitopenija uz aktivni hepatitis C kada je otkrivena i monoklonska populacija limfocita u krvi i koštanoj srži. Uspješno je liječen rituksimabom, a potom je izliječen hepatitis C. Pet godina kasnije, u dobi od 63 godine, zbog simptomatske bolesti započeto je liječenje rituksimabom i bendamustinom. Imao je alergijsku reakciju na rituksimab koji je zamijenjen ofatumumabom, no nije postigao niti parcijalnu remisiju. Nakon devet mjeseci započeo je ibrutinib u standardnoj dozi od 420mg dnevno. Bolesnik je dobro odgovorio na lijek, a nakon 10 mjeseci primijetio je ulceracije po ustima i dlanovima kojima prethode mjehurići. Ima bolove u desnim, ne može jesti, smršavio 5kg u tjedan dana. Nakon prekida ibrutiniba, uz lokalnu terapiju Caphosolom, Gelclairom i antibioticima, došlo je do djelomičnog poboljšanja te je lijek nakon dva tjedna ponovno uveden u punoj dozi. Nakon 12 dana ponovno dolazi do pogoršanja, ovaj put su najviše zahvaćene usne i ponovno ne može jesti. Ibrutinib je ponovno prekinut i tada je po preporuci specijalista oralne medicine uveden prednizon u dozi od 1/2mg po kg tjelesne težine uz deksametazon otopinu i beta-metazon mast lokalno. Dolazi do poboljšanja i nakon tri tjedna ponovno uveden ibrutinib, ali u sniženoj dnevnoj dozi od 280mg. Dobro je tolerirao terapiju uz regresiju promjena u ustima te nakon tri tjedna ponovno podignuta doza na 420mg. Međutim, nakon dva mjeseca ponovno dolazi do pogoršanja koja zahtijeva novi prekid liječenja i povećanje već snižene doze prednizona. Tada je doza smanjena trajno na 280mg. Šest mjeseci nakon toga bolesnik ima tek minimalne tegobe koje kupira lokalnom terapijom, dok perzistira dobra parcijalna remisija KLL-a 26 mjeseci nakon početka liječenja.

Zaključak: Ovaj bolesnik je imao teški ulcerozni stomatitis kao rijetku nuspojavu koja je limitirala primjenu standardne doze ibrutiniba, što je potvrđeno opetovanim izlaganjem („rechallenge“). Uz sniženu dozu lijeka od 280mg dnevno i primjenu lokalne terapije, nuspojave su minimalne, a bolest i dalje u remisiji.

SRČANO POPUŠTANJE U BOLESNIKA LIJEČENOG IBRUTINIBOM U 1. LINIJI

ČARŽAVEC D., Bulj N., Ivanko I.

KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

dcarzavec@gmail.com

Ključne riječi: Kronična limfocitna leukemija, liječenje, ibrutinib, nuspojave, srčano popuštanje

Uvod: Ibrutinib je donio prekretnicu u liječenju bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL) visokog rizika u 1. liniji te onih s relapsno/refraktornom bolesti. Ubrzo je postao standard liječenja za te bolesnike kao i za one starije dobi. S njegovom širokom primjenom povećala su se saznanja o spektru i učestalosti nuspojave. Visoka dob je prepoznata kao rizični čimbenik za pojavu nuspojave. Hipertenzija (HTN) i fibrilacija atriya (FA) su najčešće kardiološke nuspojave koje se povezuju s ibrutinibom, a za srčano popuštanje (SP) postoje samo dva izvještaja u literaturi. Recentno objavljena analiza kardioloških nuspojave ibrutiniba prijavljenih u VigiBase iz više od 130 zemalja svijeta pokazala je višu učestalost prijave supraventrikularnih (SVA) i ventrikularnih aritmija (VA), HTN, SP (363 slučaja) i smetnji provođenja, od kojih su zadnje dvije nove spoznaje. Iako su SVA, HTN i VA rizični čimbenici za SP, većina slučajeva (66%) SP je bilo bez pridruženih stanja što upućuje na mogući direktni efekt ibrutiniba.

Prikaz slučaja: 73-godišnjem muškarcu postavljena je dijagnoza KLL u 11/2017 kada je bio u kliničkom stadiju Rai 0. Od komorbiditeta poznata je dugogodišnja HTN s tri antihipertenziva u terapiji. Bolesnik je praćen do 9/2019 kada je zbog pojave znojenja te difuzne limfadenopatije i hepatosplenomegalije učinjena obrada. CT-om je prikazan najveći konglomerat limfnih čvorova promjera 8 cm u desnoj aksili te uvećana slezena koja mjeri 16 cm. Imunofenotipizacijom koštane srži utvrđen je biljeg aktivacije CD38 izražen na 93% B stanica. FISH-om iz periferne krvne slike nije utvrđeno genetskih anomalija. Transtorakalna ehokardiografija pokazala je koncentričnu hipertrofiju lijevog ventrikula (LV) a ejectionjska frakcija (EF) LV procijenjena je na 60%. U 11/2019 započeto je liječenje ibrutinibom u dozi od 420 mg dnevno. Prati se brzi klinički i laboratorijski odgovor nakon mjesec dana terapije tijekom koje je uveden još jedan antihipertenziv. U 5/2019 bolesnik se prezentira sa SP uz desnostrani pleuralni izljev do razine hilusa i pretibijalne edeme. Inicijalno je bio u sinusnom ritmu a nakon tjedan dana je zabilježena FA i značajan porast NTproBNP. Ponovljena ehokardiografija je bila bez promjene u odnosu na ishodišnu što upućuje na SP s očuvanom EF (HFpEF). Prekinuto je liječenje ibrutinibom a u terapiju su uvedeni furosemid, spirinolakton i apixaban uz koje se prati kliničko poboljšanje. Tri mjeseca od prekida ibrutiniba nema znakova progresije KLL-a.

Zaključak: U starijih bolesnika koji se razmatraju za uvođenje ibrutiniba potrebno je pažljivo procijeniti rizik bolesti s komorbiditetima koji mogu povećati komplikacije. Prije uvođenja ibrutiniba važna je dobra regulacija hipertenzije a od kardioloških komorbiditeta s visokim rizikom komplikacija ističu se prethodno srčano popuštanje i nerevaskularizirana koronarna bolest. Neophodno je prijavljivati nuspojave jer se tako prikupljaju dragocijeni podaci o sigurnosnim signalima i mogu se identificirati komplikacije koje nisu zapažene u kliničkim studijama.

FEKALNA ORALNA TRANSPLANTACIJA U BOLESNIKA S KRONIČNOM LIMFOCITNOM LEUKEMIJOM I RECIDIVIRAJUĆIM KLOSTRIDIJSKIM ENTEROKOLITISOM

FRANJIC N., Grohovac D.

Zavod za hematologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

nvn_nf@yahoo.com

Ključne riječi: kemoterapija, kronična limfocitna leukemija, klostridijski enterokolitis, fekalna oralna transplantacija

Postkemoterapijske infekcije jedna su od glavnih komplikacija kemoterapijskog liječenja (indolentnih) hematoloških oboljenja, a klostridijski enterokolitis je najčešći uzrok nozokomijalne dijareje. Navedeno stanje predstavlja značajnu komplikaciju liječenja, obzirom da povećava smrtnost, te interferira s pravovremenim nastavkom liječenja. Fekalna oralna transplantacija relativno je nov oblik liječenja klostridijskog enterokolitisa, koji se temelji na transplantaciji bakterijske flore iz zdravog donora u debelo crijevo bolesnika. Prikaz slučaja. Kod šezdesetosmogodišnjeg bolesnika, s od ranije poznatom kroničnom limfocitnom leukemijom, utvrđena je progresija bolesti, manifestirana progresijom limfocitoze i pojavom B simptoma. Obzirom na negativan p53 status, zatražena je primjena bendamustina. Prethodno primjeni, bolesnik je razvio respiratorni infekt, empirijski liječen koamoksiklavom, koji je zamijenjen levofloksacinom, zbog razvoja osipa. Unatoč sanaciji respiratornog infekta, bolesnik je razvio klostridijski enterokolitis. Prva manifestacija je liječena peroralnim metronidazolom, uz normalizaciju stolica i negativizaciju klostridija u stolici. Unatoč produljenoj primjeni metronidazola nakon otpusta, bolesnik je ponovno hospitaliziran zbog relapsa klostridijskog enterokolitisa te ponovno uspješno (za)liječen primjenom vankomicina i metronidazola. Po normalizaciji upalnih parametara i negativizaciji stolice, primijenjen je prvi ciklus terapije bendamustinom, što je bolesnik uredno podnio. Tjedan dana kasnije, bolesnik je ponovno hospitaliziran zbog recidiva klostridijskog enterokolitisa, tijekom kojeg se komplicirao teškom hipoalbuminemijom, hipogamaglobulinemijom i kolonoskopski verificiranim teškim pseudomembranoznim kolitismom. Početno liječenje je provedeno primjenom suportivnih mjera liječenja (intravenski imunoglobulini, albumini, vankomicin i metronidazol), bez značajnijeg poboljšanja, te je, obzirom na treću manifestaciju klostridijskog enterokolitisa, kod bolesnika učinjena fekalna oralna transplantacija putem nazojejunalne sonde. Postupak je protekao bez komplikacija, a kontrolna kolonoskopija devet dana nakon postupka je pokazala potpuni nestanak pseudomembrana, uz areale sluznice u cijeljenju, postepenu regresiju proljeva, te oporavak općeg stanja. Obzirom na nestanak B simptoma, regresiju limfadenopatije i pad vrijednosti leukocita, kod bolesnika se odustalo od daljnjeg liječenja, te je nastavljena strategija praćenja.

Zaključak: Opisani slučaj pokazuje da je fekalna oralna transplantacija vijabilna metoda liječenja recidivirajućeg klostridijskog enterokolitisa u imunokompromitiranih bolesnika, posljedično hematološkoj bolesti i kemoterapijskom liječenju.

ODREĐIVANJE MUTACIJSKOG STATUSA VARIJABILNE REGIJE TEŠKOG LANCA IMUNOGLOBULINA (IGHV) U BOLESNIKA KBC-A ZAGREB KOJI BOLUJU OD KRONIČNE LIMFATIČNE LEUKEMIJE

RADIĆ ANTOLIC M.¹, Horvat I.¹, Bašić Kinda S.², Vodanović M.², Batinić J.², Aurer I.², Zadro R.³

¹ Odjel za laboratorijsku hematologiju i koagulaciju, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb

² Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

³ Specijalna bolnica Sveta Katarina, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

mradicantolic@gmail.com

Ključne riječi: IGHV, KLL, mutacijaki status, terapija, dijagnostika

Cilj: Kronična limfatična leukemija (KLL) najčešći je tip leukemije u odraslih, a karakterizirana je klonalnom proliferacijom zrelih neoplastičnih B limfocita. Klinička heterogenost bolesti posljedica je molekularne podloge, a jedan od najvažnijih molekularnih biljega je mutacijski status varijabilne regije teškog lanca imunoglobulina (IGHV). Cilj istraživanja bio je utvrditi obitelji gena varijabilne regije teškog lanca imunoglobulina (VH) kojoj pripada klon stanica te odrediti mutacijski status IGHV u bolesnika s KLL.

Bolesnici i metode: Od rujna 2019. do kolovoza 2020. u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb zaprimljeni su uzorci koštane srži ili periferne krvi za određivanje mutacijskog statusa IGHV za 15 bolesnika s KLL (14 M i 1Ž). Uzorci su obrađeni standardiziranim protokolom prema preporukama ERIC – European Research Initiative on CLL e.v. te je analizom rezultata za svakog bolesnika utvrđena obitelj VH gena kojoj pripada neoplastični klon. Analizom dobivenih podataka pomoću imunoinformatičkih alata IMGT/V-Quest, ARResT/AssignSubsets tools određen je mutacijski status IGHV i podskupina – kao nemutirani ukoliko je podudarnost sa sekvencom gena IGHV veća od 98% odnosno kao mutirani ako je podudarnost manja od 98%.

Rezultati: Od ukupno 15 KLL bolesnika kod 3 bolesnika utvrđen je mutirani IGHV koji je povezan s povoljnom, dok je kod 12 bolesnika utvrđen nemutirani IGHV koji je povezan s nepovoljnom prognozom KLL. Klonalna VH1 obitelj gena utvrđena je kod 6 bolesnika, kod svih je IGHV definiran kao nemutirani, a kod 2 bolesnika dodatno je utvrđena podudarnost s podkupinom #1 što ukazuje na nepovoljnu prognozu bolesti. Klonalnost VH3 obitelji gena utvrđena je kod 5 bolesnika, od toga je u 3 slučaja nemutirani IGHV status, a u 2 slučaja mutirani. Kod posljednja 4 bolesnika utvrđena je klonalna VH4 obitelj gena, 3 bolesnika s nemutiranim IGHV statusom te 1 mutirani s dodatno utvrđenom podudarnosti s podkupinom #4 što upućuje na povoljnu prognozu.

Zaključak: Obzirom da je većina bolesnika pokazivala znakove uznapredovale bolesti, očekivan je veliki broj bolesnika s nemutiranim IGHV statusom, dok je udio klonalnih VH obitelji bio u skladu s već poznatim podacima iz literature. Utvrđivanjem mutacijskog statusa IGHV kod bolesnika s KLL, omogućena je kategorizacija rizika bolesti te primjena odgovarajuće terapije.

PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST TTM, DISTRIBUCIJE TTM I BALL SKORA U RELAPSNOM/REFRAKTORNOM B-KLL-U LIJEČENIM IBRUTINIBOM – U STVARNOM OKRUŽENJU („REAL WORLD“)

JAKŠIĆ O., Ivić M., Mitrović Z., Piršić M., Čičić D., Jakšić B., Kušec R., Pejša V.

KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

ojaksic@kdbd.hr

Ključne riječi: KLL, prognoza, TTM, BALL, ibrutinib

U B-KLL-u postoji velik broj kliničkih i bioloških prognostičkih te su razvijeni brojni uspješni prognostički modeli (kliničke stadiji, TTM, CLL IPI, itd.). Međutim, brzo mijenjanje terapijskog krajolika s uspješnijim ciljanim lijekovima čine većinu tih modela razvijenih u doba kemo(imuno)terapije manje korisnim. Nedavno je razvijen jednostavan prognostički skor (BALL) na temelju 4 jednostavna parametra (LDH, B2mikroglobulin, Hemoglobini vrijeme od početka posljednje terapije) te je njegova prognostička snaga potvrđena u više kohorti B-KLL bolesnika.

Visoka cijena novih lijekova u manje bogatim zemljama dovela je do viših kriterija za njihovo odobravanje. Donedavno je u RH ibrutinib financiran samo za rani relaps (manje od 24 mjeseca od posljednje terapije) ili refraktornu bolest s dodatnim kriterijima za visokorizičnu bolesti uključujući Rai stadije III/ IV ili TTM >15.

Cilj istraživanja je bio usporediti korisnost novog BALL skora i starog TTM skora u okruženju gdje je novi lijek dostupan samo u bolesnika s većim rizikom.

U istraživanje je uključeno 42 bolesnika s RR KLL liječenih ibrutinibom, 15 žena i 27 muškaraca, medijan dobi 70 godina (raspon 53–82), medijan TTM-a 14 (raspon 1,2–28), 9 bolesnika imalo je 17p del20 bolesnika Rai stadij III/IV. Medijan praćenja iznosio je 24 mjeseca. Budući da su svi bolesnici bili u ranom relapsu ili refraktorni, zapravo smo koristili pojednostavljeni BALL skor na temelju samo 3 parametra.

U našoj bolesničkoj kohorti niskorizični BALL skor (0–1) imalo je samo 3 bolesnika, 28 bolesnika imalo je srednji (BALL 2–3) i 11 visoki rizik (BALL 4) i pokazalo je marginalnu diskriminativnost ($p=0,054$) dok TTM>15 nije pokazao diskriminativnost ($p=0,14$). Nije bilo statistički značajnog odnosa između BALL-a i TTM-a.

Kada smo dodali TTM>18 kao dodatni parametar BALL-u, ovaj modificirani rezultat (0–3 niski/srednji 23 bolesnika i 3–4 visokog rizika 19 bolesnika) pokazao značajnu diskriminativnost ($p=0,002$)

Pokazali smo da dodavanje TTM značajno poboljšava diskriminativnu snagu BALL skora.

Korisnost prognostičkih modela može značajno ovisiti o diskriminativnoj snazi njegovih komponenti i ako su te komponente kriteriji za početak terapije (tj. samo visokorizičnom skupinom definiranom ovim parametrima) značajno im se smanjuje prognostička snaga, a uvjetovanje početka liječenja dosezanjem kriterija za visoki rizik može značiti liječenje bolesnika novim lijekovima kada su oni manje učinkoviti.

IBRUTINIB U LIJEČENJU RELAPSNOM/REFRAKTORNE B-STANIČNE KRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE (B-KLL) – ANALIZA OS I PFS NAKON MEDIJANA PRAĆENJA 56 MJESECI (IBRUTINIB NPP/KROHEM KLL-2)

JAKŠIĆ O.¹, Bašić-Kinda S.², Čaržavec D.³, Mandac Rogulj I.⁴, Hariš V.¹, Rinčić G.³, Sinčić-Petričević J.⁵, Ostojić-Kolonić S.⁴, Jakšić B.⁴, Pejša V.¹, Aurer I.²

¹ KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

² Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska

³ KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

⁴ Zavod za hematologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

⁵ Zavod za hematologiju, KBC Osijek, Osijek, Hrvatska

Email autora: ojaksic@kdb.hr

Ključne riječi: KLL, ibrutinib, NPP, KROHEM

Ibrutinib, inhibitor btk, doveo je do značajnih promjena i unapređenja u liječenju kako relapsno/refraktornih tako i prethodno neliječenih bolesnika s B-KLL. U razdoblju od kraja 2014.g. do sredine 2015. godine bilo je aktivno NPP uključivanje za ibrutinib za B-KLL/LML. U sklopu KROHEM-a pokrenuto je istraživanje u koje su uključeni bolesnici iz NPP programa (KLL-2) u kojem su ispitivane mjere tumorske mase za procjenu odgovora na liječenje ibrutinibom uz koje obično dolazi do značajne preraspodjele tumorske mase iz limfoidnih organa u perifernu krv prije eventualnog odgovora.

Ciljevi: Ispitati ukupno preživljenje (OS) i preživljenje bez progresije bolesti (PFS) nakon 5-godišnjeg praćenja te procjentiti učinak na preživljenje uobičajnih prognostičkih čimbenika.

Bolesnici i rezultati: Uključeno je 30 bolesnika s relapsnim /refraktornim B-KLL-om, 24 muškarca i 6 žena, medijana dobi 65,5 godina (50–83), medijana 2 prethodne linije terapije (1–6). Bilo je 4 bolesnika s del 17p i 6 s 11q (od 24 s podacima). Medijan praćenja pri ovom ažuriranju je 55,5 mjeseci. 26 bolesnika (87%) započelo je liječenje ibrutinibom unutar 24 mjeseca od početka zadnje linije liječenja. TTM>15 imalo je 8 bolesnika (27%), a Rai stadij Iii ili IV imao je 21 bolesnik (70%). BALL skor – visokog rizika (B2MG, LDH, vrijeme od zadnje linije te nizak hemoglobin) imalo je 6/19 bolesnika.

Medijan OS nije dosegnut, a nakon 5 godina razina OS-a je oko 60%. Medijan PFS je 33 mjeseca, a nakon 5 godina razina PFS-a je 25–30%. U univarijantnoj analizi (log-rank) nađena je značajno kraći OS za TTM>15, Rai stadijime III/IV ($p<0,05$), dok je za BALL skor 0–2 naprema 3–4 razlika bila granična ($p=0,06$). Nisu nađene značajne razlike za dob>65 godina, spol, broj terapija >2, liječenje unutar 24 mjeseca od prethodnog, 17p deleciju ($n=24$), LDH > UNL ($n=20$).

Zaključno, rezultati liječenja ove kohorte bolesnika u uvjetima svarnog života nakon 5-godišnjeg praćenja usporedivi su sa sličnim serijama bolesnika u inozemstvu i potvrđuju učinkovitost ove terapijske opcije. Obzirom na zadržavanje velikog prognostičkog značaja TTM-a i insuficijencije koštane srži te značajno lošije preživljavanje navedene podskupine potrebno je razmotriti daljnju modifikaciju kriterija za liječenje ibrutinibom (i njegovo financiranje) relapsno refraktornih B-KLL bolesnika radi dodatnog unapređenja.

ODNOS RAZINE SERUMSKIH BILJEGA TIMIDIN KINAZE, BETA-2 MIKROGLOBULINA I LDH S MJERAMA TUMORSKE MASE I RASPODJELE U B-KLL-U

IVIĆ M.¹, Šimac B.¹, Sedinić M.¹, Jakšić O.², Čičić D.¹, Mitrović Z.¹, Pejša V.², Kušec R.², Jakšić O.¹

¹KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

²Sveučilište u Zagrebu – Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

ojaksic@kdb.hr

Ključne riječi: timidin kinaza, KLL, LDH, Beta-2 mikroglobulin, TTM

U B-KLL-u više serumskih biljega povezano je s prognozom bolesti te su neki uključeni i u prognostičke indekse/skorove poput CLL-IPI (timidin kinaza – TK) ili BALL-a (Beta-2 mikroglobulin – B2MG, LDH). Kako bi ispitali međusoban odnos navedenih biljega te odnos s tumorskom masom i njenom raspodjelom mjerenih TTM-om i TTM distribucijom provedeno je presječno ispitivanje kohorte B-KLL bolesnika.

U ispitivanje je uključeno 56 bolesnika (35 muškaraca i 21 žena) s tipičnom B-KLL. Kod 16 bolesnika provedeno je ispitivanje u 2 ili više vremenskih točaka. Uključeno je 29 prethodno neliječenih bolesnika, 12 prethodno liječenih (kod kojih je postignuta remisija nakon prethodnog liječenja te barem 3 mjeseca nisu primili antitumorsku terapiju) te 15 bolesnika na kontinuiranoj terapiji novim lijekovima (13 ibrutinib, 2 venetoklaks). Medijan dobi bolesnika je 71 godina (raspon 57–88), medijan TTM-a 4,1 (0,7–18,1), TTM-D 1 (0,17–1,0), TK 0,02 (0–2,21), LDH 186 (111–1671), B2MG 2,95 (1,41–18,08), limfocita 13,8 (0,5–254). Insuficijenciju hematopoeze imalo je 14, bubrežnu insuficijenciju 14, a drugi tumor 7 bolesnika.

U ukupnoj populaciji bolesnika nađena je značajna pozitivna korelacija s LDH ($r=0,37$, $p<0,05$). Nađena je viša razina TK u skupini bolesnika liječenih novim lijekovima (uz postignuti odgovor) ($p<0,05$) te kod bolesnika s prisutnom drugom neoplazmom ($p<0,05$). U ukupnoj populaciji nije nađena značajna korelacija s dobi, TTM veličinom i B2MG, nije nađena povezanost sa spolom, bubrežnim zatajivanjem, zatajivanjem koštane srži, TTM distribucijom. U pojedinim uže definiranim podskupinama nađene su povezanosti s pojedinim parametrima tumorske mase i aktivnosti bolesti.

Učinjeno ispitivanje u našoj kohorti bolesnika ukazuje na značajnu povezanost TK s mjerama aktivnosti/proliferacije poput LDH ili prisutnošću duge tumorske bolesti, a bez značajne povezanosti s B2MG te mjerama tumorske mase i distribucije. Nalaz više razine TK kod bolesnika liječenih novim lijekovima uz dobar odgovor na liječenje može biti povezano s opaženom manjom prognostičkom snagom CLL-IPI u navedenoj skupini bolesnika u odnosu npr. na BALL skor.

KVANTITATIVNO ODREĐIVANJE TUMORSKE MASE U B-KLL-U I PROCJENA ODGOVORA PRILIKOM LIJEČENJA IBRUTINIBOM – ODNOS TTM-A, TTM-A MODIFICIRANOG CT VOLUMETRIJOM TE IWCLL KRITERIJA

IVIĆ M.¹, Huzjan Korunić R.², Čičić D.¹, Mitrović Z.¹, Lucijanić M.¹, Jonjić Ž.¹, Jakšić O.², Kušec R.², Pejša V.², Jakšić O.²

¹KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

²Sveučilište u Zagrebu – Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

ojaksic@kdb.hr

Ključne riječi: KLL, TTM; CT volumetrija, iwCLL, kriteriji odgovora

Inhibitor B-receptora (BCRi) ibrutinib ima značajnu aktivnost u B-KLL i obično dovodi do preraspodjele tumorske mase iz limfoidnih organa u perifernu krv prije eventualnog odgovora u svim odjeljcima. Navedeno dovodi do problema u procjeni odgovora prema iwCLL kriterijima koji su zahtijevali nekoliko izmjena (kao što

je djelomičan odgovor s limfocitozom). TTM skor jednostavan je kvantitativni klinički parametar za procjenu tumorske mase u svim relevantnim limfnim odjeljcima u B-KLL (PK+KS, LČ, slezena) koji je uspješno korišten u ispitivanjima kemoterapije u B-KLL-u. Zbog svojih karakteristika TTM može prevladati probleme uzrokovane značajnom preraspodjelom tijekom BCRI liječenja.

Cilj: Procijeniti korisnost TTM-a u procjeni odgovora i preraspodjele tijekom liječenja ibrutinibom u bolesnika s B-KLL-om te povezati ga sa stvarnim zahvaćanjem limfoidnih organa i koštane srži pomoću kvantitativnih radioloških i morfoloških procjena.

U ovom ispitivanju uključivani su bolesnici liječeni ibrutinibom te je ovdje prikazana detaljna analiza početne kohorte od 12 bolesnika s tipičnim B-KLL-om. (istraživanje je u tijeku).

Kliničke i laboratorijske procjene tumorske mase prikupljene su na početku i mjesecima 1, 3, 6, 9 i 12. Ukupno je 12 bolesnika imalo procjenu CT-a i KS prije liječenja te dodatne procjene CT-a i KS tijekom liječenja koje su omogućile poprečnu i uzdužnu procjenu. Infiltracija KS procijenjena je prema mijelogramu i volumenu KS procijenjenim radiološkim metodama. CT volumetrija od 6 najvećih LČ i slezene je izvedena od strane Syngo. Via softvera. Odgovor je procijenjen prema izmijenjenim kriterijima iwCLL-a i kriterijima TTM-a. Modificirani iwCLL odgovor dobro je korelirao s kriterijima odgovora TTM-a mjesecima 3, 6, 9 i 12 ($p < 0,05$), ali ne u 1. mjesecu. Porast limfocitoze (promjena od početne vrijednosti) imao je svoj maksimum u 1. mjesecu po uvođenju ibrutiniba. Ustanovljena je značajna korelacija TTM-a s kvantitativnim procjenom (TTMvol u ml) procijenjenim kombiniranim radiološkim i morfološkim metodama prije početka liječenja i u 6. mjesecu liječenja ($p < 0,05$).

TTM je uspješno primjenjen za procjenu odgovora i praćenje i kod bolesnika liječenih ibrutinibom. Dobro je povezan s volumetrijskom procjenom (TTMvol). Iako je nakon 3. mjeseca dobro povezan s izmijenjenim iwCLL kriterijima TTM je pokazao prednost jer uključuje i kvantificira tumorsku preraspodjelu i stoga se može primijeniti bez specifičnih modifikacija.

POVEZANOST POVRŠINSKOG FENOTIPA B-KLL LIMFOCITA S RASPODJELOM U RAZLIČITIM LIMFOIDNIM ODJELJCIMA – ULOGA ADHEZIJSKIH MOLEKULA I KEMOKINSKIH RECEPTORA.

IVIĆ M.¹, Gizdić B.¹, Čičić D.¹, Mitrović Z.¹, Piršić M.¹, Krečak I.², Berneš P.³, Jakšić B.¹, Štoos Veić T.¹, Kušec R.¹, Pejša V.¹, Jakšić O.¹

¹ KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

² OB Šibenik, Šibenik, Hrvatska

³ OB Pula, Pula, Hrvatska

ojaksic@kdb.hr

Ključne riječi: KLL, tumorska raspodjela, adhezijske molekule, kemokinski receptori

B-staničnu kroničnu limfocitnu leukemiju (B-KLL) karakterizira varijabilna zahvaćenost glavnih limfoidnih odjeljaka (periferne krv – PK, koštana srž – KS, limfni čvorovi – LČ i slezena) koja ima važnost za kliničku sliku, klasifikaciju i prognozu bolesti. Značajna učinkovitost inhibitora B-receptora-a u liječenju B-KLL te česta redistribucija leukemijskih stanica tijekom liječenja dodatno ukazuje na povezanost navedenog fenomena s ključnim procesima u patofiziologiji B-KLL. Na staničnoj razini u glavnu ulogu u recirkulaciji limfocita i njihovom nastanjanju u pojedine limfoidne odjeljke imaju adhezijske molekule i kemokinski receptori.

Cilj istraživanja je ispitati povezanost adhezijsko/kemokinskog fenotipa B-KLL limfocita s nastanjanjem u pojedinim limfoidnim odjeljcima te posljedičnom tumorskom distribucijom.

Imunofenotip adhezijskih/kemokinskih molekula određuje se istovremeno na uzorcima iz periferne krvi, koštane srži te gdje je moguće iz limfnih čvorova, metodom protočne citometrije na CD5+CD19+ limfocitima prije početka liječenja inhibitorima B-receptora te bcl-a antagonistima. Određivan je sljedeći fenotip adhezijskih molekula: CD49d, CD38, CD54, CD102, CD58, CD44, CD62L i kemokinskih receptora: CXCR4, CXCR5, CXCR3, CCR7. U preliminarnu nalazi je uključeno 18 bolesnika (istraživanje je u tijeku), 11 muškaraca i 7 žena, medijana dobi 70 godina (raspon 60–82), medijan TTM-a 15, a limfomski tim raspodjele je imalo 11/18 bolesnika.

Za veći broj ispitivanih molekula nađena je značajna između pojedinih odjeljaka (uključujući sve ispitivane kemokinske molekule (CXCR3, CXCR4, CXCR5, CCR7), te veći broj adhezijskih molekula (CD54, CD38, CD102). Iako postoji naznaka određenih profila izražaja povezanih s tipom distribucije za sada nije moguće njihova jasna definicija zbog manjeg broja analiziranih bolesnika – istraživanje je u tijeku).

Profil izražaja adhezijskih molekula i kemokinskih receptora značajno se razlikuje između B-KLL limfocita periferne krvi koštane srži i limfnih čvorova, te su pojedine molekule povezane s pojedinim mjerama tumorske mase za različite limfoidne odjeljke. Nastavak istraživanja navedenih profila kao i promjene koje se događaju tijekom primjene inhibitora B-staničnog receptora te bcl-2 antagonista omogućit će bolje poznavanje patogeneze B-KLL-a i mehanizma djelovanja pojedinih lijekova.

SUUDRUŽANA AKUTNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA (AML) I B-STANIČNA KRONIČNA LIMFOCITNA LEUKEMIJA (B-KLL) – LIJEČENJE VENETOKLAKSOM – PRIKAZ SLUČAJA

ČIČIĆ D.¹, Ivić M.¹, Vrkljan Vuk A.¹, Glasnović J.¹, Prka Ž.¹, Gizdić B.¹, Dubravčić K.², Štoos-Veić T.¹, Kušec R.¹, Pejša V.¹, Jakšić O.¹

¹KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

²KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

ojaksic@kdb.hr

Ključne riječi: KLL, AML, venetoklaks

Veneoklaks kao antagonist antiapoptotičke molekule bcl-2 pokazao je značajnu učinkovitost kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim lijekovi u B-KLL-u te u kombinaciji sa drugim lijekovima u AML. Ovdje prikazujemo bolesnicu sa suudruženim AMLom i KLLom koja je liječena kombinacijom venetoklaksa i azacitidina.

Prikaz slučaja: Bolesnica, 78 godina, bez težih komorbiditeta prezentirala se 10.mj.2018. s kliničkom slikom pneumonije i pancitopenije. Učinjen analiza koštane srži ukazala je na prisutnost mijeloblasta 26% te značajnu infiltraciju limfocitima. Imunofenotip je potvrdio 2 klona – AML klon i tipični B-KLL klon.

Dodatan obrada je definirala AML M1, flt3 negativna, citopenična forma relativno nezrelih CD34+ mijeloblasta. Ustanovljena je i klonalna populacija CD5+CD19+ limfocita. Citogenetika – normalan kariotip, dok FISH ustanovljena del 13 i trisomija 12 koje su karakteristične za B-KLL. CT-om nije ustanovljena značajna limfadenopatija niti splenomegalija. Odnosno maligni B-KLL klon je bio prisutan u značajnoj mjeri samo u koštanoj srži. Po sanaciji pneumonije započeto je liječenje AML azacitidinom. Nakon 2 ciklusa dolazi do produbljivanje citopenije uz porast broja mijeloblasta i B-KLL limfocita te je suudružen venetoklaks u dozi od 800 do 400mg.

Tijekom nekoliko ciklusa koji su bili povremeno zbog neutropenije dolazi do postupnog oporavka hemoglobina, uz pad broja blasta <5% te značajno smanjivanje B-KLL klona. Tijekom zadnje kontrole u 6.mj.2020 ponovno produbljivanje citopenije – učinjena obrada ne ukazuje na porast broja blasta, dok je B-KLL klon nije bio detektabilan.

Zaključak: Ovdje je prikazan slučaj sporo progredirajuće AML suudružene s B-KLL klonom s dominantnom infiltracijom KS. U biologiji 2 bolesti u kojima je moguće prisutno značajno međudjelovanje 2 klona terapijsko ciljanje samo jednog može imati i negativne učinke u cjelini. Uvođenje bcl-2 antagonista koji cilja oba klona u našem slučaju je pokazalo pozitivan učinak.

PRIKAZ SLUČAJA POJAVE AUTOIMUNE HEMOLITIČKE ANEMIJE I IZOLIRANE APLAZIJE CRVENE LOZE U BOLESNIKA NA TERAPIJI B-STANIČNE KRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE

GROHOVAC D.¹, Franjić N.^{1,2}, Petranović D.^{1,2}, Host I.¹, Grubešić A.^{1,2}, Duletić-Načinović A.^{1,2}, Valković T.^{1,2}

¹Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Hrvatska

²Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska

dzdrijeka@gmail.com

Ključne riječi: B-kronična limfocitna leukemija; autoimuna hemolitička anemija; izolirana aplazija crvene loze; liječenje, ibrutinib

Uvod: B stanična kronična limfocitna leukemija (CLL) je klonalna bolest karakterizirana nakupljanjem zrelih limfocita. Iako se smatra bolešću starije životne dobi (medijan dobi pri dijagnozi je oko 72 godine) do jedne trećine bolesnika čini populacija mlađa od 65 godina starosti, sa oko 10% bolesnika mlađih od 50 godina života. Autoimuni fenomeni povezani sa CLL evidentiraju se i do u 25% slučajeva, a najčešće manifestacije su auto-

imuna hemolitička anemija i imuna trombocitopenija dok se Evansov sindrom, izolirana aplazija crvene loze, autoimuna neutropenija i bolest hladnih aglutinina dijagnosticiraju rjeđe.

Prikaz slučaja: 59-godišnji muškarac javlja se na kontrolu te se po učinjenoj obradi dokaže relaps B stanične CLL (inicijalno liječen 2011. godine). U osnovnim laboratorijskim nalazima vrijednosti hemoglobina su uredne. Liječenje se započne ponovnom primjenom fludarabina, ciklofosfamida i rituksimaba ali nakon drugog ciklusa razvija se izrazita normocitna anemija uz značajno povišenje laktat dehidrogenaze. Imunohematološkim ispitivanjem dokazan je pozitivan direktni antiglobulinski test te su identificirana topla ali i hladna protutijela. Započeta je standardna kortikosteroidna terapija (1 mg/kg TM) uz intermitentnu primjenu intravenskih imunoglobulina te potom i primjenu rituksimaba u jednotjednim intervalima (4 ciklusa) bez značajnih kliničkih niti laboratorijskih poboljšanja. Uslijed refrakternosti stanja učinjena je biopsija kosti kojom se utvrdi izolirana aplazija crvene loze (PRCA) te se u terapiju dodatno uključuje ciklosporin, a potom i ibrutinib. Osam dana po uvođenju ibrutiniba prati se poboljšanje krvne slike sa postizanjem transfuzijske neovisnosti.

Zaključak: Iako je anemija jedan od potencijalnih znakova CLL u slučaju pogoršanja iste mora se posumnjati na autoimune fenomene. Liječenje istih može biti dugotrajno i terapijski zahtjevno.

IBRUTINIB KOD BOLESNIKA SA KRONIČNOM LIMFOCITNOM LEUKEMIJOM – ISKUSTVO KBC ZAGREB

DRETA B.¹, Bašić-Kinda S.¹, Dujmović D.¹, Batinić J.¹, Radman I.¹, Rončević P.¹, Vodanović M.¹, Aurer I.^{1,2}

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

²Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

bdreta@gmail.com

Ključne riječi: ibrutinib, KLL

Ibrutinib je oralni ireverzibilni BTK-ihibitor čija je oralna primjena i djelotvornost kod p53 pozitivne mutacije promijenila terapijski pristup u bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom. Djelotvornost terapije proučena je i nuspojavama kao što su pojačana sklonost krvarenju i srčane aritmije koje mogu značajno utjecati na mogućnost liječenja pogotovo u starije populacije bolesnika.

Metode: Retrospektivno smo analizirali bolesnike sa KLL-om kod kojih je primijenjena terapija ibrutinibom.

Rezultati: Ukupno je liječeno 47 bolesnika, od toga 31 muškarac i 16 žena. Medijan dobi bolesnika bio je 62g (35–86g) kod postavljanja dijagnoze te 65 g (37–86g) kod početka terapije. Rai 0 imalo je 2%, I 32%, II 30%, III 13% i IV 23%, Binnet A 19%, B 51% i C 30% bolesnika. 17 bolesnika imalo je del 17p, a preostale citogenetske promjene bile su prisutne u 30 bolesnika. U 1. liniji liječeno je 45% bolesnika, 2. 23% te u više od 2. 32%. 18 bolesnika je bilo u ranom relapsu. Prethodnu terapiju bendamustinom je primilo 8 bolesnika, FC-om 14 te rituksimabom 25.

Medijan trajanja liječenja ibrutinibom je 12 mj (1–36 mj). Odgovor na liječenje nakon inicijalnih 6 mjeseci procijenili smo u 34 bolesnika, odgovorilo je ukupno 97% bolesnika, PRL 50%, PR 47%. Nakon medijana praćenja od 12 mj PFS iznosi 86%. 5 bolesnika ušlo je u relaps bolesti i liječenje je kod svih nastavljeno venetoklaxsom od toga 1 bolesnik je imao transformaciju u Richterov sindrom.

Zbog nuspojava terapiju je prekinulo 8 bolesnika, dok je u 8 bolesnika smanjena doza. Kod 4 bolesnika javila su se krvarenja, od toga dva životno ugrožavajuća (subduralni hematom i retroperitonealni hematom). Do razvoja FA dolazi u 1, gljivične infekcije javile su se u 2, a 1 bolesnik je razvio JC virusni encefalitis. Sveukupno 6 bolesnika je preminulo.

Iskustva liječenja ibrutinibom u našem centru pokazuju u ovom trenu visoku efikasnost u liječenju uz dobro toleriranje terapije usprkos prisutnim ranije već opisanim nuspojavama.

INVAZIVNA MUKORMIKOZA KOD DJEVOJČICE SA AKUTNOM LIMFOBLASTIČNOM LEUKEMIJOM – PRIKAZ SLUČAJA

BILIĆ E.^{1,3}, Pavlović M.¹, Mucavac L.¹, Petrović Gluščić A.¹, Mareković I.², Jandrlić M.², Jelić M.¹

¹Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Klinički bolnički centar Zagreb

²Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

³Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

matejjelic1@gmail.com

Ključne riječi: akutna limfoblastična leukemija, invazivna gljivična bolest, plijesni, mukormikoza, isavukonazol

Uvod: Invazivne gljivične bolesti jedna su od najtežih komplikacija liječenja hematoloških malignih s visokim postotkom mortaliteta. Ispravan terapijski pristup, pogotovo za invazivnu aspergilozu i mukormikozu, predstavlja veliki izazov u liječenju. Isavukonazol je novi triazol s antifungalnom aktivnošću širokog spektra koji je, kroz klinička ispitivanja kod odraslih, pokazao jednaku djelotvornost u odnosu na vorikonazol uz manje prijavljenih nuspojava liječenja. Klinička istraživanja u pedijatrijskoj populaciji su u tijeku uz nekoliko prikaza slučajeva koji pokazuju povoljan odgovor na rezistentnu invazivnu gljivičnu bolest uzrokovanu plijesnima.

Prikaz slučaja: Djevojka, u dobi od 14 godina, liječena je od akutne limfoblastične leukemije te je tijekom liječenja (Protokol I – indukcija remisije) kompliciran pojavom destruktivne gljivične pneumonije koja je pokazala parcijalni odgovor na terapiju vorikonazolom i liposomalnim amfotericinom. Učinjena je lobektomija donjeg režnja lijevog plućnog krila te je PHD analizom potvrđena plijesan uz visok postotak sumnje da se radi o mukormikozi. Liječenje je nastavljeno liposolubilnim amfotericinom B te reduciranim protokolom M (1 g MTX – konsolidacija) uz što je došlo do kliničkog pogoršanja, a na MR abdomena bilo je vidljivo širenje infekcije u lijevi bubreg i okolno masno tkivo. Multidisciplinarni tim odlučio je da je indicirano učiniti nefrektomiju lijevog bubrega te je istovremeno uveden isavukonazol uz povećanu dozu liposolubilnog amfotericina B (10 mg/kg). Reducirana je protokolom predviđena terapija, te je pacijentica primila značajno manje doze kemoterapije (indukciju: IA i IB protokol u potpunosti, reduciranu konsolidaciju – mM protokol (1 g MTX/m), a od intenzifikacije samo 500 mg ciklofosfamida/m² i 4 x 75 mg ARA-C/m²). Kemoterapijsko liječenje je nastavljeno terapijom održavanja remisije (intratekalno – 9 Th metotreksata, Ara-C i prednizolon). U vrijeme pisanja ovog sažetka, prošlo je 8 mjeseci od početka uzimanja isavukonazola. Prvih 6 mjeseci, pacijentica je primala isavukonazol 1 x 200 mg peroralno svaki dan. Doza je zatim smanjena na 1 x 200 mg peroralno svaki drugi dan, a zadnjih mjesec dana pacijentica prima 1 x 200 mg peroralno svaki treći dan. Tijekom liječenja nisu zabilježeni gastrointestinalne nuspojave koje su najčešće opisivane. Primjećeno je jedino prolazno povišenje razine ureje i kreatinina uz krvi bez klinički vidljivih promjena.

Zaključak: Rastuća incidencija i visok mortalitet invazivnih gljivičnih bolesti kod imunokompromitiranih pacijenata razlog je sve većeg broja kliničkih studija koje proučavaju efikasnost i toksičnost novih lijekova. Isavukonazol, kao novi lijek u pedijatrijskoj populaciji, kroz nekoliko prikaza slučaja pokazuje obećavajuće rezultate kod rezistentne mukormikoze te dobar sigurnosni profil, ali potrebne su kliničke studije koje će potvrditi njegovu učinkovitost u liječenju pedijatrijskih pacijenata.

UZROCI SMRTI KOD PEDIJATRIJSKIH PACIJENATA OBOLJELIH OD AKUTNE LIMFOBLASTIČNE LEUKEMIJE

BILIĆ E.^{1,2}, Pavlović M.¹, Mucavac L.¹, Petrović Gluščić A.¹, Jelić M.¹

¹ Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Klinički bolnički centar Zagreb

² Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

matejjelic1@gmail.com

Ključne riječi: akutna limfoblastična leukemija, uzrok smrti, povrat bolesti, infekcije

Cilj: Akutna limfoblastična leukemija (ALL) je najčešća maligna bolest dječje dobi. Uz nove protokole liječenja, ukupno preživljenje je 80%–90%. Najčešći razlog neuspjeha terapije je povrat bolesti koji se javlja u 10%–20% djece uz nepovoljan ishod (preživljenje 20%–40%). Imunokompromitiranost tijekom intenzivnog kemoterapijskog liječenja predisponira pojavu životno ugrožavajućih infekcija koje su drugi najčešći uzrok smrti. Cilj ovog rada je prikazati uzroke smrti pedijatrijskih pacijenata oboljelih od akutne limfoblastične leukemije.

Metode: U ovom radu retrospektivnom analizom obuhvaćena su djeca oboljela od akutne limfoblastične leukemije liječena na Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2001. do 31. prosinca 2015. godine. Ispitivana skupina sastojala se od 301 pacijenta.

Rezultati: Od 301 ispitanika (177 dječaka i 124 djevojčice), 5-godišnje preživljenje je bilo 83,7% (252 ispitanika). Najčešći uzrok neuspjeha terapije je povrat bolesti koji se javio kod 12,96% ispitanika (39 ispitanika). Preživljenje nakon povrata bolesti je bilo 23,06% (9 ispitanika). Od 30 pacijenata koji su umrli nakon povrata bolesti, uzrok smrti kod 22 ispitanika (73,3%) je bila rezistentna bolest, 5 ispitanika (12,82%) je umrlo kao posljedica infekcije, dok su 3 ispitanika (7,7%) imala neki drugi uzrok smrti.

19 ispitanika (7,3% od 262 ispitanika koji nisu imali povrat bolesti) je umrlo tijekom intenzivnog kemoterapijskog liječenja. Tijekom Protokola I – indukcija remisije, umrlo je 8 ispitanika (7 – posljedica infekcije, 1 – drugi razlozi). Tijekom Protokola M/HR – konsolidacija, umrlo su 3 ispitanika (2 – posljedica infekcije, 1 – drugi razlozi). Tijekom Protokola II – intenzifikacija (nakon 22. dana Protokola), umrlo je 8 ispitanika (svi kao posljedica infekcije).

Zaključak: Napretkom medicine, došlo je do značajnog poboljšanja u preživljenju djece oboljele od akutne limfoblastične leukemije, ali povrat bolesti i dalje predstavlja veliki problem te je glavni uzrok smrtnosti u našem istraživanju. Također, uočena je povećana smrtnost zbog infekcija tijekom Protokola I – indukcije remisije te tijekom Protokola II – intenzifikacije s naglaskom na posebno kritičan period kada se smanjuje doza kortikosteroida (22. – 29. dan protokola). Zaključno, potrebno je unaprijediti liječenje povrata bolesti, a suportivnom terapijom i redovitim praćenjem nadzornih kultura na vrijeme prepoznati razvoj infekcije te spriječiti pojavu invazivne bakterijske ili gljivične infekcije.

ISHOD NEUTROPENIJA RANE DJEČJE DOBI

BILIĆ E.^{1,2}, Lujčić K.², Femenić R.¹, Petrović-Gluščić A.¹, Mucavac L.¹, Matić T.¹, Turudić D.¹, Jelić M.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Zagreb, Hrvatska

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

lujic.kristijan@gmail.com

Ključne riječi: neutropenija, apsolutni broj neutrofila, agranulocitoza, infekcije, protutijela

Cilj: Neutropenije su čest razlog dolaska pacijenata u pedijatrijsku hematološku ambulantu. Cilj ovog rada je prikazati zastupljenost pojedine vrste neutropenije te ishod u ovisnosti o najnižjoj vrijednosti apsolutnog broja neutrofila (ANC), razdoblju tijekom kojeg je $ANC < 1,0 \cdot 10^9/l$ te infekcijama tijekom neutropenije.

Materijali i metode: U studiju je uključeno 288 pacijenata s postavljenom dijagnozom neutropenije ili agranulocitoze u dječjoj dobi u Zavodu za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb.

Rezultati: Od ukupnog broja ispitanika njih 139 (48,26%) bilo je ženskog spola, a 149 (51,74%) muškog. Najveći broj ispitanika, njih 175 (60,76%), imalo je postavljenu dijagnozu unutar 1. godine života, a sveukupno

265 (92,01%) imalo je postavljenu dijagnozu prije 7. rođendana. Retrospektivnom analizom podataka pokazali smo da je od ukupnog broja ispitanika njih 281 (97,57%) imalo stečenu neutropeniju, a njih 7 (2,51%) neki od oblika kongenitalne neutropenije (od čega 3 teške kongenitalne neutropenije, 2 cikličke neutropenije, 1 Shwachman-Diamond sindrom te 1 metilmalonska acidurija). Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze je bila 19,6 mjeseci. Prosječno trajanje neutropenije je bilo 6,43 mjeseca. Njih 227 (78,82%) se oporavilo od neutropenije dok se prilikom istraživanja njih 34 (11,81%) još uvijek pratilo, a njih 27 (9,38%) nije imalo poznat ishod neutropenije. 56,25% neutropenija bilo je kronično, a 39,24% akutno. Raspodjela ispitanika prema težini neutropenije bila je 60,42% – 26,39% – 12,85% (teška, umjerena, blaga). Kod ispitanika s teškom neutropenijom ($ANC < 0,5 \cdot 10^9/l$) prosječno je trajanje neutropenije bilo 9,14 mjeseci, kod ispitanika s umjerenom neutropenijom ($ANC = 0,5-1,0 \cdot 10^9/l$) 4,09, a kod ispitanika s blagom neutropenijom ($ANC > 1,0 \cdot 10^9/l$) 1,64. 213 (73,96%) ispitanika je imalo učinjenu analizu protutijela u krvi te je njih 123 (42,71%) imalo pozitivna protutijela. 88 (30,56%) ispitanika imalo je prisutne infekcije prije nastupa neutropenije, a njih 232 (80,56%) je imalo zabilježenu infekciju tijekom neutropenije.

Zaključak: Rezultati su ohrabrujući jer je čak 97,57% neutropenija benigno, a njih 78,82% je tijekom ovog istraživanja bilo okončano ozdravljenjem. Također, prosječno trajanje neutropenije bilo je kraće kod ispitanika s blažim oblicima neutropenije te kod onih bez zabilježenih infekcija tijekom neutropenije. Zaključno, najveći dio neutropenija rane dječje dobi je benigno i ima odličan krajnji ishod.



Druge kronične mijeloproliferativne bolesti

KARAKTERISTIKE BOLESNIKA SA SEKUNDARNOM ERITROCITIZOM I USPOREDBA S POLICITEMIJOM VEROM

HOLIK H.^{1,2}, Krečak I.³, Coha B.¹, Vučinić Ljubičić I.¹, Kovač Peić A.¹, Rajkovača Latić I.¹, Miškić B.^{1,2}

¹ Opća bolnica dr. Josip Benčević Slavonski Brod, Slavonski Brod, Hrvatska

² Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska

³ Opća bolnica Šibenik, Šibenik, Hrvatska

hholik@gmail.com

Glavne riječi: eritrocitoza, policitemija rubra vera, arterijska hipertenzija, KOPB, pušenje

Cilj: Prikazati karakteristike bolesnika sa sekundarnom eritrocitozom (SE) i usporediti ih s policitemijom verom (PV).

Metode: Retrospektivno su identificirani novodijagnosticirani bolesnici sa SE i PV u Općoj bolnici dr. Josip Benčević, Slavonski Brod. Bilježeni su klinički, demografski i laboratorijski podaci. Dijagnoza PV revidirana je prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2016., dok su kao SE definirani oni bolesnici koji su imali vrijednosti eritrocita i/ili hemoglobina iznad referentnih vrijednosti bolničkog laboratorija, a nisu zadovoljili kriterije SZO za PV. Karakteristike bolesnike uspoređene su s hi-kvadrat testom, Mann-Whitney U testom ili ANOVA testom. Statistički značajnom smatrana je p vrijednost <0.050.

Rezultati: Uključena su 66 bolesnika sa SE i 46 bolesnika s PV; nije bilo razlike u spolu ($p=0.795$), no bolesnici sa SE su bili značajno mlađi (53vs65god.; $p<0.001$). Kod bolesnika sa SE, 15 (23%) ih je imalo kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB), 13 (20%) pušenje, a 12 (18%) srčanu bolest kao uzrok SE. Kod 26 (39%) bolesnika nije nađen uzrok SE. Od tih bolesnika, šest su bili dobrovoljni darivatelji krvi, a četiri su imala pozitivnu obiteljsku anamnezu za eritrocitozu i/ili policitemiju. U odnosu na PV, bolesnici sa SE su imali značajno niže vrijednosti eritrocita [srednja vrijednost(SV) 5,8vs6,7 $\times 10^{12}/L$; $p<0.001$], hemoglobina (medijan 172vs183g/L; $p=0.001$), hematokrita(SV 51vs55.9%; $p<0.001$), leukocita (medijan 8.4vs11.3 $\times 10^9/L$; $p<0.001$), trombocita (SV 256vs500 $\times 10^9/L$; $p<0.001$) i eritropoetina (SV 9.65vs2.16 IU/L; $p=0.013$), više vrijednosti serumskog željeza (medijan 19vs8.7 $\mu\text{mol}/L$; $p=0.028$) i feritina (medijan 115vs69 $\mu\text{g}/L$; $p=0.017$), rjeđe arterijsku hipertenziju (59vs84%; $p=0.003$) i preboljelu trombozu (6vs30%; $p<0.001$), a nijedan nije imao uvećanu slezenu ($p=0.021$).

Zaključak: Najčešći uzrok SE su KOPB/pušenje (43%), a potom srčana oboljenja. U odnosu na PV, bolesnici sa SE imaju značajno niži broj eritrocita, leukocita i trombocita, te nižu koncentraciju hemoglobina i hematokrita, što ukazuje na "panmijelozu" prisutnu u PV. S druge strane, niže vrijednosti serumskog željeza i feritina upućuju na povećane metaboličke potrebe PV. Bolesnici sa SE su mlađi, nemaju splenomegaliju, a rijetko i raniji trombotski događaj. Očekivano, bolesnici s PV češće imaju arterijsku hipertenziju, no čini se da obje skupine bolesnika imaju veću učestalost u odnosu na opću populaciju (~45%). Dodatna obrada potrebna je kod bolesnika sa SE i pozitivnom obiteljskom anamnezom.

PLK1 AND CDC25C mRNA EXPRESSION IN PATIENTS WITH MYELOFIBROSIS ARE PROGNOSTIC OF WORSE SURVIVAL

GALUSIC D.¹, Lucijanic M.², Livun A.³, Radman M.^{4,5}, Blaslov V.¹, Vicelic Cutura L.¹, Petric M.¹, Miljak A.¹, Lucijanic J.⁶, Drmic Hofman I.^{5,7}, Kusec R.^{2,3,8}

¹Department of Hematology, University Hospital of Split, Split, Croatia

²Hematology Department, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

³Clinical Institute of Laboratory Diagnosis, Division of Molecular Diagnosis and Genetics, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

⁴Department of Endocrinology, University Hospital of Split, Split, Croatia

⁵School of Medicine, University of Split, Split, Croatia

⁶Health care center Zagreb-West, Zagreb, Croatia

⁷Department of Pathology, Forensic Medicine and Cytology, University Hospital of Split, Split, Croatia

⁸School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

davorgalusic@net.hr

Ključne riječi: myelofibrosis; myeloproliferative neoplasm; survival; cell cycle control

Background: Polo-like-kinase-1 (PLK1) and Cell-division-cycle-25c (CDC25c) are genes coding a phosphatases which serve as a key regulators of cell division. CDC25c activation through PLK1 is required for transition from G2 to M phase of cell cycle. These genes were reported to be dysregulated in some malignant diseases, but their role in myelofibrosis has not yet been elucidated.

Methods: We have retrospectively investigated PLK1 and CDC25c mRNA expression and their clinical correlations in unfractionated bone-marrow aspirates of 43 patients with myelofibrosis (28 primary- /PMF, 15 secondary-myelofibrosis /SMF) and 12 controls.

Results: PLK1 mRNA expression did not significantly differ between PMF, SMF and controls (median Δ CT -0.58 vs -1.23 vs -0.56 for PMF, SMF and controls, respectively; $P=0.103$). Patients presenting with high PLK1 mRNA expression had statistically significantly inferior overall survival compared to low expression group (HR=5.87; $P=0.003$). Median overall survival in patients with low and high PLK1 mRNA expression was 70 and 25 months respectively. CDC25c mRNA expression did not significantly differ between PMF, SMF and controls (median Δ CT 3.08 vs 2.86 vs 2.29 for PMF, SMF and controls, respectively; $P=0.162$). Patients presenting with higher CDC25c mRNA expression had statistically significantly higher white-blood-cells ($P=0.017$), larger liver size ($P=0.022$), higher absolute neutrophil ($P=0.010$), monocyte ($P=0.050$), basophil ($P=0.012$), and eosinophil counts ($P=0.013$). Patients presenting with high CDC25c mRNA expression had statistically significantly inferior overall survival compared to low expression group (HR=2.99; $P=0.049$). Median overall survival was not reached in patients with low and was 44 months in patients with high CDC25c mRNA expression.

Conclusion: Our data suggest that higher PLK1 and CDC25c mRNA expression are prognostic of worse survival and that CDC25c expression is associated with more proliferative phenotype of myelofibrosis. Future studies investigating these interesting associations are warranted.

MUTACIJA V617F U GENU ZA JAK2 U MIJELOPROLIFERATIVNIM NEOPLAZMAMA DIJAGNOSTICIRANIM U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU OSIJEK

GAJDAŠIĆ I.¹, Periša V.^{1,2}, Suver-Stević M.³, Sinčić-Petričević J.²

¹Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska

²Klinički bolnički centar Osijek, Zavod za hematologiju, Osijek, Hrvatska

³Klinički bolnički centra Zavod za transfuzijsku medicinu, Osijek, Hrvatska

ivona.gajdasic@gmail.com

Ključne riječi: mutacija JAK2 V617F, mijeloproliferativne neoplazme, policitemija rubra vera, primarna mijelofibroza, esencijalna trombocitemija

Uvod: Brojnim istraživanjima mijeloproliferativnih neoplazmi (MPN); policitemiji rubra vera (PRV), esencijalnoj trombocitemiji (ET) i primarnoj mijelofibrozi (PMF) primijećena je učestalost pojavljivanja mutacije V617F u Janus kinaza 2 genu (JAK2).

Ciljevi istraživanja: Ocijeniti učestalost prisutnosti somatske mutacije V617F u JAK2 genu u skupinama oboljelih od MPN te ispitati postoji li razlika u ekspresiji mutacije između različitih podtipova MPN.

Ispitanici i metode: Istraživanje obuhvaća 64 bolesnika s dijagnozom MPN: PV (34), ET (26) i PMF (4). DNA je izolirana iz uzoraka pune krvi. Detekcija JAK2 V617F učinjena je metodom alel specifičnog PCR.

Rezultati: Somatska mutacija V617F JAK2 gena, prisutna je kod većine ispitanika ($P < 0,001$), kod njih 56 (87,5 %). Pronađena je značajna povezanost između JAK2 statusa i dijagnoze ispitanika ($P = 0,03$). Učestalost mutacije u PMF je 100%, u PRV 97,06%, a u ET 73,08%. Trombozu je imalo 17,2% pacijenata ($P < 0,001$). Od toga broja 72,7 % bila je arterijska tromboza. Prosječna vrijednost značajno je veća kod ispitanika s prisutnom JAK2 mutacijom za slijedeće kliničke parametre; eritrociti, hemoglobin, hematokrit i leukociti ($P < 0,05$). Vrijednost Hb je značajno veća, a vrijednost LDH je značajno manja kod ispitanika s ET i prisutnim JAK statusom ($P < 0,05$).

Zaključak: U objavljenim studijama provedenim u Hrvatskoj i u drugim populacijama podaci za učestalost mutacije JAK2 V617F kod oboljelih od PV, ET i PMF variraju. Naši se rezultati za podtipove PV i ET nalaze u okviru raspona učestalosti mutacije prisutnog u publiciranim studijama. U PMF uključeni broj pacijenata pre-mali je za donošenje konačnih zaključaka baziranih na statističkoj analizi.

PROTROMBOTIČKI RIZIČNI FAKTORI U BOLESNIKA S ESENCIJALNOM TROMBOCITIZOM

HORVAT I.¹, Boban A.^{2,3}, Zadro R.^{4,5}, Radić Antolčić M.¹, Serventi-Seiwerth R.², Rončević P.², Radman I.², Sertić D.², Vodanović M.², Pulanić D.^{2,3}, Bašić-Kinda S.², Zupančić-Šalek S.^{6,7}, Vrhovac R.^{2,3}, Aurer I.^{2,3}, Nemet D.⁸, Labar B.⁹

¹ Klinički zavod za laboratorijsku medicinu, KBC Zagreb

² Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

³ Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

⁴ Specijalna bolnica Sveta Katarina, Zagreb,

⁵ Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

⁷ Medicinski fakultet, Sveučilište u Osijeku

⁸ Međunarodno Sveučilište Libertas

⁹ Centar za ekspertnu medicinu

Email autora: ivanahorvat13@gmail.com

Ključne riječi: ET, tromboza, kardiovaskularni rizični faktori, mutacija V617F, dob

Cilj: Tijekom života 20–30% bolesnika s esencijalnom trombocitozom (ET) razvije trombozu. Pojedini rizični faktori za nastanak tromboze već su dobro poznati dok se doprinos drugih još istražuje. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi koliko nastanku tromboze doprinose neki od najpoznatijih rizičnih faktora u ET bolesnika poput prisutnosti jednog ili više kardiovaskularnih (KV) rizičnih faktora (hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes, pušenje i alkoholizam), mutacije V617F u genu JAK2, dob iznad 60 godina te prethodna tromboza.

Bolesnici i metode: U skupini od 134 ET bolesnika bilo je 94 žena i 40 muškaraca, uz medijan dobi prilikom postavljanja dijagnoze od 55 godina. Zabilježeni su svi trombotički događaji nastali prije postavljanja dijagnoze te nakon postavljanja dijagnoze (uz medijan prospektivnog praćenja bolesnika od 6,2 godine). Dokazivanje mutacije V617F izvedeno je metodom lančane reakcije polimeraze s alel-specifičnim početnicama prema metodi Baxter i sur. Lancet. 2005;365:1054–61. Coxovom regresijskom analizom ispitano je postoji li doprinos istraživanih rizičnih faktora nastanku tromboze te su rezultati prikazani kao omjer rizika (HR) i 95 % interval pouzdanosti.

Rezultati: Tromboza je nastala u 36 bolesnika (26,9%). Bolesnici koji su bili stariji od 60 godina imali su 3,01 puta veći rizik za nastanak tromboze (95% CI= 1,39-6,50, $P = 0,005$), dok je prethodna tromboza povećavala rizik 2,73 puta (95% CI= 1,16-6,44; $P = 0,022$). Prisutnost samo jednog KV rizičnog faktora pokazala se granično statistički značajna uz HR= 2,76 (95% CI= 0,96-7,92; $P = 0,059$). Najutjecajniji rizični faktori bili su prisutnost 2 ili više KV rizičnih faktora koji su povećavali rizik za nastanak tromboze 4,75 puta (95% CI= 1,58-14,21; $P = 0,005$) dok su 3,06 puta veći rizik imali nosioci V617F mutacije u genu JAK2 (95% CI= 1,31-7,14; $P = 0,010$).

Zaključak: Ovim istraživanjem dobili smo značajne rezultate o doprinosu ispitivanih faktora ka nastanku tromboze, te smo pokazali da osim same prisutnosti pojedinog KV rizičnog faktora trombozi značajno više doprinose prisutnost 2 ili više KV rizičnih faktora.

UTJECAJ HIDROKSIUREJE NA OPTEREĆENJE MUTIRANIM ALELOM JAK2V617F KOD BOLESNIKA S KRONIČNIM Ph(-) MIJELOPROLIFERATIVNIM NEOPLAZMAMA

SEDINIĆ M.¹, Lucijanić M.¹, Kušec R.¹, Mitrović Z.¹, Livun A.², Tupek KM.², Sorić E.¹, Pejša V.¹

¹Zavod za hematologiju, KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

²Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

sedinicm@gmail.com

Ključne riječi: hidroksiureja, JAK2V617F, opterećenje mutiranim alelom, mijeloproliferativne neoplazme, policitemija vera

Cilj: Mutacija JAK2V617F prisutna je u gotovo svim slučajevima policitemije vere (PV) te u približno 50% slučajeva esencijalne trombocitemije (ET) i primarne mijelofibroze (PMF). Mnogo je puta istraživana učinak citoreduktivne terapije na mutirani alel JAK2V617F, prvenstveno s idejom stvaranja potencijalno korisnog biomarkera za procjenu učinka liječenja. Učinak hidroksiureje na opterećenje mutiranim alelom ostaje kontradiktoran, dok je primjena interferona i ruksolitiniba snažno povezana s redukcijom mutiranog alela.

Metode: Proveli smo retrospektivnu studiju u koju smo uključili bolesnike koji su imali barem dva puta kvantificiran JAK2V617F u razmaku od najmanje 12 mjeseci, a između dva uzorkovanja nisu primali citoreduktivnu terapiju ili su liječeni hidroksiurejom. Kriterije za uključivanje ispunilo je ukupno 68 bolesnika, u jednakom broju muškarci i žene, od čega 30 bolesnika s PV-om, 28 s ET-om i 10 s PMF-om. Bolesnike smo podijelili u dvije skupine. Prva skupina od 26 bolesnika nije liječena citoreduktivnom terapijom, ali napominjemo da su kod dijela bolesnika provedene periodičke venepunkcije. Druga skupina od 42 bolesnika liječena je hidroksiurejom, bez druge citoreduktivne terapije. Medijan praćenja bio je 28.5, odnosno 29 mjeseci. Količinu JAK2V617F alela izrazili smo kao postotak omjera mutiranog i nemutiranog oblika gena [broj kopija JAK2V617F/(broj kopija JAK2WT + broj kopija JAK2V617F)].

Rezultati: Medijan postotka promjene opterećenja mutiranim alelom u skupini bez citoreduktivne terapije bio je +14.56%, dok je u skupini liječenih hidroksiurejom bio -12.49% ($p=0.005$). Razlika je bila značajna i u skupini bolesnika s PV-om ($p=0.003$), dok skupine bolesnika s ET-om i PMF-om nisu pokazali statistički značajnu redukciju mutiranog alela ($p=0.28$ i $p=0.84$).

Zaključak: Veza između primjene hidroksiureje i JAK2V617F mutiranog alela ostaje kontroverzna. Veće opterećenje mutiranim alelom u literaturi povezano je s agresivnijim oblikom bolesti, odnosno trombotičkim i hemoragijskim komplikacijama te transformacijom bolesti. Hidroksiureja još uvijek ostaje lijek izbora kod velikog broja bolesnika. Prema našim rezultatima, određivanje postotka mutiranog alela može poslužiti kao potencijalni biomarker u procjeni učinka liječenja u skupini bolesnika s PV-om. Prema dostupnim istraživanjima, mogućnost redukcije mutiranog alela kod bolesnika s PV-om i ET-om potencijalno može smanjiti trombotičke i hemoragijske komplikacije, kao i učestalost transformacije bolesti.

REDUCED RENAL FUNCTION AS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF THROMBOSIS AND DEATH IN MYELOFIBROSIS PATIENTS AND POTENTIAL THERAPEUTIC IMPLICATIONS

LUCIJANIĆ M.¹, Galušić D.², Krečak I.³, Sedinić M.¹, Holik H.⁴, Periša V.⁵, Morić Perić M.⁶, Zekanović I.⁶, Štoos-Veić T.¹, Kušec R.¹

¹University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

²University Hospital of Split, Split, Croatia

³General Hospital Šibenik, Šibenik, Croatia

⁴General Hospital Dr. Josip Benčević Slavonski Brod, Slavonski Brod, Croatia

⁵Osijek University Hospital, Osijek, Croatia

⁶General Hospital Zadar, Zadar, Croatia

markolucijanic@yahoo.com

Keywords: myelofibrosis; survival; thrombosis; kidney function; renal insufficiency; ruxolitinib

Aim: We aimed to assess prognostic significance of chronic kidney disease (CKD) in patients with myelofibrosis.

Methods: We retrospectively investigated a cohort of 176 myelofibrosis patients [128 primary-PMF; 48 secondary-SMF] from several hematology centers. Presence of CKD was determined in addition to other disease specific clinical characteristics.

Results: CKD was present in 26.1% of myelofibrosis patients and was significantly associated with older age ($P < 0.001$), higher white blood cells (WBC; $P = 0.015$) and WBC subsets [neutrophil, monocyte and basophil counts], higher platelets ($P = 0.001$), lower albumin ($P = 0.018$), higher serum uric acid ($P = 0.001$), higher lactate dehydrogenase ($P = 0.022$), and presence of cardiovascular risk factors ($P = 0.011$). There was no significant association with driver mutations, degree of bone marrow fibrosis, PMF/SMF or dynamic international prognostic scoring system (DIPSS) risk categories ($P > 0.05$ for all analyses). Presence of CKD was significantly associated with shorter time to arterial (HR=3.49; $P = 0.041$) and venous thrombosis (HR=7.08; $P = 0.030$) as well as with shorter overall survival (HR 2.08; $P = 0.009$). In multivariate analyses, CKD (HR=1.8; $P = 0.014$) was associated with shorter survival independently of the DIPSS (HR=2.7; $P < 0.001$); its effect being more pronounced in lower (HR=3.56; $P = 0.036$) than higher DIPSS risk categories (HR=2.07; $P = 0.023$).

Conclusion: Myelofibrosis patients with CKD should be candidates for active management aimed at improvement of renal function. According to the current pool of evidence, ruxolitinib might be the first therapeutic choice, even in lower DIPSS risk categories.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ELEVATED SERUM URIC ACID IN MYELOFIBROSIS PATIENTS

LUCIJANIĆ M.¹, Krečak I.², Galušić D.³, Sedinić M.¹, Holik H.⁴, Periša V.⁵, Morić Perić M.⁶, Zekanović I.⁶, Štoos-Večić T.¹, Pejša V.¹, Kušec R.¹

¹University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

²General Hospital Šibenik, Šibenik, Croatia

³University Hospital of Split, Split, Croatia

⁴General Hospital Dr. Josip Bencević Slavonski Brod, Slavonski Brod, Croatia

⁵Osijek University Hospital, Osijek, Croatia

⁶General Hospital Zadar, Zadar, Croatia

markolucijanic@yahoo.com

Keywords: myelofibrosis; survival; thrombosis; uric acid; metabolism; myeloproliferative neoplasm

Aim: We aimed to assess serum uric acid (SUA) levels in patients with myelofibrosis, their relationship with clinical features of myelofibrosis and associations with thrombotic and mortality risks in subsets of patients with primary (PMF) and secondary myelofibrosis (SMF).

Methods: We have retrospectively investigated SUA in 173 patients with myelofibrosis (125 PMF; 48 SMF) and 30 controls. SUA was assessed in addition to other disease specific parameters.

Results: PMF patients had significantly higher SUA in comparison to SMF and controls. In both PMF and SMF higher SUA was significantly associated with arterial hypertension and decreased renal function. Among PMF patients, higher SUA was significantly associated with older age, larger spleen, higher white blood cells, higher lactate dehydrogenase, lower Immunoglobulin G levels, allopurinol use and non-smoking. Among SMF patients, higher SUA was associated with male sex. Higher SUA was univariately associated with shorter time-to-thrombosis (TTT; HR=5.05; $P = 0.006$) and inferior overall-survival (OS; HR=2.22; $P = 0.006$) in PMF patients. These associations remained statistically significant in multivariate-models for TTT (HR=4.56; $P = 0.024$) independently of age and for OS (HR=1.8; $P = 0.048$) independently of Dynamic-International-Prognostic-Staging-System/DIPSS (HR=3.07; $P < 0.001$). SUA was not prognostic in SMF.

Conclusion: PMF patients present with higher SUA which is associated with features of more advanced disease and worse prognosis. Whether SUA lowering therapies might affect negative prognostic associations of SUA needs to be clarified in future studies.

RUXOLITINIB TREATMENT IMPROVES MUSCLE MASS IN PATIENTS WITH MYELOFIBROSIS

LUCIJANIĆ M.¹, Galušić D.², Sorić E.¹, Sedinić M.¹, Čubela M.¹, Huzjan Korunić R.¹, Pejša V.¹, Kušec R.¹

¹University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

²University Hospital of Split, Split, Croatia

markolucijanic@yahoo.com

Keywords: myelofibrosis; cachexia; psoas muscle mass; prognosis; survival

Aim: We aimed to assess dynamics in psoas muscle mass in patients treated with ruxolitinib for higher risk myelofibrosis.

Methods: We investigated psoas muscles area (PMA) at vertebra L3 level from CT scans of patients with myelofibrosis that were treated with ruxolitinib due to high or intermediate-2 risk myelofibrosis. Patients were required to obtain start and 6-month CT scans to assess spleen size dynamics to be eligible for ruxolitinib reimbursement by Croatian health insurance company (HZZO). A total of 13 patients from two Croatian hematology centers with available CT data were analyzed. Psoas muscle mass dynamics were investigated during the 6-month period and compared to disease specific characteristics.

Results: We observed statistically significant rise in PMA during 6-month ruxolitinib treatment (median PMA 1287 vs 1365; $P=0.002$) with most patients experiencing a rise in psoas muscle mass and only two patients experiencing a slight decline (among them one immobile due to earlier cervical spine injury). Median PMA improvement after 6-months of ruxolitinib therapy was 6%. A total of 3/11 (23.1%) of patients experienced more than 10% improvement in PMA.

PMA improvement of 10% was associated with higher baseline hemoglobin level (median 117 vs 95 g/L; $P=0.034$) and lower DIPSS score (2 vs 4; $P=0.019$) with all patients achieving 10% PMA improvement belonging to the intermediate-2 DIPSS group (100% vs 20% of patients with and without 10% PMA improvement; $P=0.018$) and being non-transfusion dependent (100% vs 30% of patients with and without 10% PMA improvement; $P=0.033$). Improvement in PMA was significantly correlated with decline in the longest spleen diameter ($Rho=-0.57$; $P=0.042$).

PMA recovery was not significantly associated with etiology of myelofibrosis (primary vs secondary), degree of bone marrow fibrosis, JAK2 V617F status, baseline CRP, absolute lymphocyte count and albumin levels ($P>0.05$ for all analyses).

Conclusion: Our study is the first to provide evidence for muscle mass improvement during therapy with ruxolitinib. Patients with less advanced disease were more likely to achieve better PMA improvement favoring early start of ruxolitinib therapy. Direct mechanisms behind observed associations are yet to be established.

THE IMPACT OF BLOOD LIPIDS ON THROMBOSIS-FREE SURVIVAL IN ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA AND POLYCYTHEMIA VERA

KREČAK I.¹, Gverić-Krečak V.¹, Lucijanić M.²

¹Department of Internal Medicine, General Hospital of Šibenik-Knin County, Šibenik, Croatia

²University Hospital Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, Zagreb, Croatia.

krecek.ivan@gmail.com

Keywords: low-density lipoprotein; thrombosis; survival; JAK2; myeloproliferative neoplasm

Aim: This study analyzed the impact of blood lipids [total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL) and triglycerides (TG)] on thrombosis-free survival (TFS) in essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV).

Methods: This was a single-center, retrospective study. Both diseases were diagnosed according to 2016 WHO criteria. ROC curves were constructed to identify optimal cut-off levels of blood lipids. TFS was measured from diagnosis until death or arterial or venous thrombosis. Survival analyses were performed using the methods of Kaplan and Meier and the Cox regression analysis.

Results: A total of 83 patients (40 ET and 43 PV) were included; median patient age was 66 years (21–92) and 56.6% were female. ROC curves identified optimal cut-off levels of TC, LDL, HDL and TG as >4.7 mmol/L,

>1.8mmol/L, ≤0.9 mmol/L and ≤0.9 mmol/L, respectively. Median follow-up of all patients was 60 months (1–228). Total of 28.9% patients experienced events during the follow-up (11 deaths and 13 thromboses). In survival analyses, Kaplan-Meier curves for the cut-off levels of TC, HDL and TG demonstrated an overall comparable course ($p \geq 0.050$ for all analyses). Conversely, patients presenting with a LDL >1.8mmol/L demonstrated an inferior TFS when compared to patients with LDL ≤1.8mmol/L (HR 3.49, $p=0.003$). These patients were also more likely to be JAK2-mutated ($p=0.042$), with higher TC ($p<0.001$), higher C-reactive protein ($p=0.042$) and higher red cell distribution width ($p=0.032$), whereas no differences were found with respect to disease phenotype, sex, age, blood counts, prior thrombosis, statin use and the presence of splenomegaly, constitutional symptoms and cardiovascular risk (CVR) factors ($p>0.050$ for all analyses). Finally, the negative prognostic impact of higher LDL on TFS remained independently significant in a Cox regression model (HR 5.57; $p=0.018$) when adjusted for sex (HR 0.23; $p=0.626$), age >60 years (HR 4.90; $p=0.026$), JAK2 (HR 0.89; $p=0.343$), prior thrombosis (HR 6.15; $p=0.013$) and CVR factors (HR 0.02; $p=0.893$).

Conclusion: This study suggests that higher LDL levels are associated with inferior outcomes in ET and PV. The most appropriate LDL level for these patients seems to be ≤ 1.8mmol/L, similarly to general population whose total CVR is estimated as “high”.

BENEFICIAL EFFECTS OF STATINS AND ACE INHIBITORS ON KIDNEY FUNCTION IN POLYCYTHEMIA VERA

KREČAK I.¹, Morić Perić M.², Zekanović I.², Holik H.^{3,4}, Coha B.³, Gverić-Krečak V.¹, Lucijanić M.⁵

¹Department of Internal Medicine, General Hospital of Šibenik-Knin County, Šibenik, Croatia

²Department of Internal Medicine, General Hospital Zadar, Zadar, Croatia

³Department of Internal Medicine, “Dr. Josip Benčević” General Hospital, Slavonski Brod, Croatia

⁴School of Medicine, University of Osijek, Osijek, Croatia, ⁵Department of Hematology, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

krecak.ivan@gmail.com

Ključne riječi: statins; ACE inhibitors; JAK2; kidney function; myeloproliferative neoplasm

Aims: Reduced kidney function is associated with worse clinical outcomes in patients with myeloproliferative neoplasms (MPN). Statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-i) have renoprotective properties and their pleiotropic effects might also affect the MPN clone. This study investigated whether concomitant use of statins and ACE-i might have a positive effect on estimated glomerular filtration rate (eGFR) in polycythemia vera (PV).

Methods: This multicenter retrospective study investigated effects of statins and ACE-i on 12-month eGFR dynamics in PV patients. Clinical data was recorded at diagnosis. Cardiovascular risk (CVR) factors were defined as presence of arterial hypertension and/or diabetes. Kidney function was estimated using the Modification of Diet in Renal Disease formula. Chronic kidney disease (CKD) was defined as eGFR <60 mL/min/1.73m² for ≥3 months. The chi-square, the Mann-Whitney U and the ANOVA test were used to compare the clinical and laboratory characteristics between the patient groups. Multiple regression was performed to analyze factors associated with improvements in eGFR ≥10% at 12 months.

Results: A total of 98 JAK2-positive PV patients were included; median age was 68 years, with 48% females. Median eGFR was 71.4 (28.6–153.2 mL/min/1.73m²) and 26.5% patients had CKD. Twenty-five (25.5%) and 32 (32.7%) patients used statins and ACE-i, respectively. Patient groups were well balanced, with no differences according to sex, age, baseline eGFR, blood cell counts, high-risk disease, palpable splenomegaly, frequency of CKD, and hydroxycarbamide use. However, statin-users more often had prior thrombosis (48% vs. 24.7%; $p=0.029$). Expectedly, both statin – and ACE-i users were also more likely to have CVR factors ($p=0.004$ and $p<0.001$, respectively). A total of 24% of patients had an increase in eGFR ≥10%, with a higher proportion of statin – (55.6% vs. 14%; $p<0.001$) and ACE-i users (61.1% vs. 12.3%; $p<0.001$). Statins ($p=0.039$), ACE-i ($p=0.002$) and the absence of CVR factors ($p=0.037$) remained independently associated with improvements in eGFR in the multiple regression model also including hydroxyurea ($p=0.314$), high-risk disease ($p=0.510$), baseline eGFR ($p=0.886$) and hematocrit ($p=0.086$).

Conclusion: Both statins and ACE-i might have renoprotective properties in PV. Further studies are needed to elucidate whether the use of these drugs could also affect other MPN-related outcomes.

CLINICAL OUTCOMES ASSOCIATED WITH BASELINE PLATELET COUNT IN PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

LUCIJANIĆ M., Sorić E., Sedinić M., Kušec R.

Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska
markolucijanic@yahoo.com

Keywords: essential thrombocythemia, leukocytosis, thrombosis, bleeding, survival

Aim: To assess relationship of baseline platelet count with clinical outcomes in our cohort of essential thrombocythemia (ET) patients.

Methods: We retrospectively investigated single institution registry of ET patients from University Hospital Dubrava. We assessed platelet count at the time of diagnosis/referral and associated clinical correlations. Patients were stratified by classical two-tiered risk stratification system (age >60 years or history of thrombosis representing high risk).

Results: We analyzed a total of 132 patients with ET. Majority of patients were female [82/132 (62.1%)]. Median age was 63 years, interquartile range 49–73 years. A total of 81/132 (61.4%) patients had high thrombotic risk. Median follow-up of our cohort was 56 months.

Median platelet count at the time of diagnosis was $746 \times 10^9/L$, interquartile range (600–951). Baseline platelet count did not significantly differ between high and low risk patients, male and female patients nor correlated with age ($P > 0.05$ for all analyses).

We could not establish an optimal cut-off point to discriminate thrombotic risk in the whole cohort of patients. Platelet count <600 which was proposed by some earlier studies had no significant association with time to thrombosis. However, baseline platelets <600 were significantly associated with higher thrombotic risk among patients without leukocytosis (WBC < $11 \times 10^9/L$; 105 patients); HR=6.87, $P=0.009$, and had no significant association with thrombotic risk among patients with leukocytosis (26 patients). Accordingly, patients with platelet count >653 (defined by the ROC curve analysis) had nearly significant association with higher bleeding risk; HR=4.75; $P=0.097$.

Patients with baseline platelet count >790 (defined by ROC curve analysis) had significantly shorter overall survival; HR=3.62, $P=0.001$, phenomenon more pronounced in patients with leukocytosis; HR=8.1, $P=0.003$, but also evident in patients without leukocytosis as well; HR=2.29, $P=0.053$. Shorter survival with platelets >790 was also pronounced among high risk patients; HR=3.53, $P=0.001$, but not evident among low-risk patients.

Conclusion: ET patients with higher platelet count at baseline seem to have lower thrombotic risk in the absence of leukocytosis but might be more prone to bleeding. High baseline platelets are associated with higher mortality, which might not be directly related to thrombotic and bleeding risks and deserves further studies.

PRIKAZ PACIJENTICE SA SUSTAVNOM MASTOCITIZOM PRVOTNO LIJEČENOM KAO METASTATSKI KARCINOM DOJKE

MRĐENOVIĆ S., Periša V., Marković M., Mjeda D., Kotris A., Vidić A., Sinčić-Petričević J.

Zavod za Hematologiju, Klinički Bolnički Centar Osijek, Osijek, Hrvatska
mrdenovic@gmail.com

Ključne riječi: sustavna mastocitoza, karcinom dojke, trombocitopenija, kladribin, pegilirani interferon

Mastocitoza je grupa heterogenih poremećaja koji su posljedica klonalne proliferacije abnormalnih mastocita i njihove akumulacije. Sustavnu mastocitozu odlikuje infiltracija jednoga ili više organa mastocitima. Prikazujemo slučaj pacijentice kojoj je u 02/2008. utvrđena dijagnoza adenokarcinoma lijeve dojke. Učinjena totalna mastektomija uz evakuaciju te provedena adjuvantna hormonska terapija. CT obradom u 09/2018. opisani difuzno brojni uvećani limfni čvorovi abdomena te osteolitičke i osteoplastičke promjene koštanih struktura svih trupova kralježnice, kostiju zdjelice i rebra. Promjene shvaćene u smislu metastaza karcinoma dojke te odlučeno za nastavak liječenja ribociklibom uz letrizol. Nakon IV ciklusa liječenja kontrolnom CT obradom prati se

progresija abdominalne limfadenopatije, te pojava hepatosplenomegalije i ascitesa. Pacijentica zbog progresije trombocitopenije upućena na pregled hematologa kada se uočava i leukocitoza uz monocitozu te periferna limfadenopatija. Citološkom punkcijom čvora suspektne elementi ekstramedularne hematopoeze te se učini ekstirpacija navedenog čvora i biopsija kosti. U međuvremenu kod pacijentice brzo dolazi do razvoja jetrene lezije uz hipoalbuminemiju, opsežan ascites i pleuralne izljeve i potrebu za tjednom evakuacijom 10 litara ascitesa, progresiju trombocitopenije, razvoj periorbitalnih edema, eritematoznih promjena kože lica i trupa uz svrbež, povišenu tjelesnu temperaturu i tešku malignu kaheksiju. PHD analiza ekstirpiranog limfnoga čvora i biopsije kosti potvrdi da pacijentica nije bolovala od metastatskog karcinoma dojke već postavljena dijagnoza sustavne mastocitoze uz C nalaze infiltracije mastocitima koštane srži, jetre, slezene, crijeva limfnih čvorova, pluća, skeleta kao i simptoma aktivacije mastocita. Određena razina serumske triptaze > 125 ng/mL, IPSM Score 5. Obzirom da midostaurin nije na listi nacionalnog zdravstvanog osiguranja odlučeno za liječenje kladribinom od 5 mg/m². Uz primjenu terapije dolazi do brze i gotovo potpune regresije simptoma. Nakon provedenih VI ciklusa postiže se parcijalna remisija bolesti. Odmah nakon ukidanje terapije ponovno dolazi do pojave simptoma aktivacije mastocita no promjene nisu zadovoljile kriterije za gubitak odgovora (LOR). Odlučeno za nastavu liječenja kladribinom kroz još III ciklusa te nakon toga nastavljeno liječenje pegiliranim interferonom uz metilprednizolon u dozi od 45 ug tjedno. Ovaj slučaj ukazuje na stalnu potrebu pažljivog diferencijalno-dijagnostičkog razmatranja i patohistološke verifikacije sumnje na bolest.

Hodgkinov limfom

KOLIKO JE ABVD USPJEŠAN U LIJEČENJU HODGKINOVOG LIMFOMA?

MILUNOVIĆ V.¹, Franić I. K.², Mišura Jakobac K.¹, Kursar M.¹, Aćamović Stipinović B.¹, Divošević S.³, Radić Krišto D.^{1,2}, Ostojić Kolonić S.^{1,2}

¹Zavod za hematologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

²Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatsk

³Poliklinika Medikol, Zagreb, Hrvatska

v_milunov@net.hr

Ključne riječi: Hodgkinov limfom, ABVD, BEACOPPesc

Uvod: Hodgkinov limfom (HL) je najčešći limfom mlade životne dobi s visokom stopom izlječenja.

Cilj: Glavni cilj studije je prikazati iskustvo jednog centra u liječenju HL-a. Kao primarni cilj uzeto je vrijeme bez događaja vezanih uz bolest (EFS), a kao sekundarni cilj ukupno preživljenje (OS).

Metode: Analizirali smo sve bolesnike liječene u našoj ustanovi u razdoblju između 2014. i 2018. godine. Uključni kriterij je bio patohistološki nalaz HL-a prema drugom hrvatskom limfomskom konsenzusu.

Rezultati: U studiju je ukupno uključeno 40 bolesnika. s medijanom dobi od 29 godina. Po AA klasifikaciji većina bolesnika je imalo stadij II (65.8%), a GHSG klasifikaciji intermedijarnu bolest (47.4%). Najčešća prva linija liječenja je bila kemoterapija po shemi ABVD (81.1%) dok je 7 bolesnika primilo terapiju po shemi BEACOPPesc. 86.1% bolesnika je postignulo kompletnu remisiju. Nakon medijana praćenja od 29 mjeseci, trogodišnja stopa EFS-a je iznosila 86%, a stopa OS-a 97%. Niti jedan od kliničkih faktora (AA stadij, GHSG stadij, dob, leukocitoza, limfopenija, hipoalbuminemija, sedimentacija, LDH) nisu bili prediktori EFS-a. Bitno je za napomenuti da nije bilo razlike u EFS-u s obzirom na odabir prve linije terapije ($p=0.825$). Nakon 2 ciklusa terapije, većina bolesnika je postignula kompletnu metaboličku remisiju (87.5%). Usprkos nepostizanju kompletne metaboličke remisije u jednog bolesnika terapija nije eskalirana iz osobnih razloga, a u 2 bolesnika terapija je eskalirana u BEACOPPesc dok je jedan bolesnik već primao BEACOPPesc. Nepostizanje kompletne metaboličke remisije je bio negativan prognostički faktor EFS-a ($p<0.0001$). U daljnjoj analizi smo usporedili ishode s obzirom na reduciran ABVD (69%) i nereduciran ABVD (31%) ovisno o nalazu krvnih brojeva. Nije bilo razlike u ishodu s obzirom na princip liječenja ($p=0.405$). S obzirom na sigurnost u bolesnika s nereduciranim ABVD infektivne nuspojave gradusa I ili II su se javile u 9 slučajeva, a u reduciranom u 13 slučajeva. Nije bilo statistički značajne razlike među grupama.

Zaključak: U našoj kohorti bolesnika, liječenje ABVD-om je omogućilo izlječenje u većine bolesnika s EFS-om koji odgovara literaturnim podacima. Nadalje, nereduciranje ABVD-a ovisno o nalazima krvnih brojeva predstavlja odgovarajuću i sigurnu strategiju, s obzirom da se intezitet i doza terapije ostvaruje u većini slučajeva.

PETOGODIŠNJI REZULTATI LIJEČENJA BOLESNIKA S HODGKINOVOM BOLESTI: ISKUSTVO ZAVODA ZA HEMATOLOGIJU KLINIKE ZA INTERNU MEDICINU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

VALKOVIĆ T., Načinović-Duletić A., Petranović D., Host I., Grohovac D., Franjić N., Grubešić A., Budisavljević I., Stanić-Damić M., Brusić F., Grenko T.

Zavod za hematologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Republika Hrvatska

toni_val@net.hr

Ključne riječi: Hodgkinova bolest, liječenje, rezultati, petogodišnje razdoblje

Cilj: Ovim smo istraživanjem željeli utvrditi kakvi su rezultati liječenja Hodgkinove bolesti (HB) na našem Zavodu u proteklom petogodišnjem razdoblju.

Pacijenti i metode: Istraživanje obuhvaća bolesnike starije od 18 godina u razdoblju od 2015–2019. godine kojima je patohistološki postavljena dijagnoza HB, a koji su cjelokupno liječenje izvršili na našem Zavodu, osim transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS) koja se u našem centru ne izvodi.

Rezultati: Od 2015 do 2019. na Zavodu je liječeno 29 bolesnika s HB, 28 slučajeva klasične HB, 1 slučaj nodularne limfocitne predominacije (NLP), ukupno 16 žena i 13 muškaraca. Medijan dobi bio je 43, a raspon 19–78 godina. 11 bolesnika imalo je ograničenu, a 18 proširenu bolest. 10 bolesnika imalo je ekстранodalno zahvaćanje, a 4 „bulky“ oblik. Ograničeni oblik bolesti liječen je ABVD protokolom uz radioterapiju (RT) u 6 bolesnika, kombinacijom eBEACOPP i ABVD protokola te RT u 4 bolesnika, a 1 stariji bolesnik s primarnom lokaliziranom ekстранodalnom bolesti je liječen samo RT. Bolesnici s proširenom bolešću liječeni su ABVD protokolom (5 bolesnika), eBEACOPP protokolom (11 bolesnika) te kombinacijom eBEACOPP i ABVD protokola (1 bolesnik). Bolesnica s NLP liječena je R-CHOP protokolom. Nakon uvodnog liječenja 26 bolesnika postiglo je kompletnu remisiju (KR), parcijalnu remisiju 1 bolesnica, progresivnu bolest imalo je 2 bolesnika, dok je jedna bolesnica doživjela rani relaps nakon što je postigla KR. U 2. liniji liječenja 1 bolesnik liječen je AVD protokolom, 1 bolesnica RT te dvije bolesnice DHAP protokolom. Spomenute 2 bolesnice liječene DHAP protokolom postigle su KR te je u obje učinjena autologna TKMS, no obje su zbog ranog relapsa u 3. liniji liječene kombinacijom brentuksimaba i bendamustina na što su postigle KR te podvrgnute alogeničkoj TKMS. 1 bolesnik (3,4%) je preminuo zbog upale pluća nastale u vremenu postkemoterapijske neutropenije. Ukupno preživljenje u našoj grupi iznosi 96,6%, 26 bolesnika (89,7%) je u KR, a 2 bolesnika (6,9%) se trenutno liječe 2. linijom terapije.

Zaključak: Rezultati liječenja HB u našem centru obilježeni su visokom stopom KR i ukupnog preživljenja. Mišljenja smo da je to rezultat sve češće upotrebe eBEACOPP protokola u proširenoj bolesti uz kvalitetno potporno liječenje te dostupne nove spasonosne protokole i TKMS.

PSOAS MUSCLE INDEX AT THE TIME OF DIAGNOSIS REFLECTS ON PROGNOSIS OF CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA PATIENTS

LUCIJANIĆ M.¹, Ivić M.¹, Fazlić Džankić A.², Jonjić Ž.¹, Prka Ž.¹, Mitrović Z.¹, Jakšić O.¹, Aralica G.¹, Tomasović-Lončarić Č.¹, Pejša V.¹

¹University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

²General Hospital Sisak, Sisak, Croatia

markolucijanic@yahoo.com

Keywords: Hodgkin lymphoma; cachexia; psoas muscle; prognosis; progression

Aim: To investigate clinical associations and potential prognostic properties of psoas muscle index (PMI) in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma (cHL).

Methods: We retrospectively analyzed a single institution cohort of newly diagnosed cHL patients from University Hospital Dubrava. There were a total of 49 patients with available data to calculate baseline PMI. PMI was calculated as total psoas-muscle area at L3 vertebra level in cm² obtained from baseline CT scans, divided by squared height of patients in m².

Results: Median age was 36 years, with similar proportion of male (51%) and female patients (49%), majority of patients had nodular sclerosis histologic subtype (77%). Median PMI was 572.5 cm²/m². PMI was significantly higher in male patients (median 667 vs 443 for males and females, respectively; $P < 0.001$) and in patients with higher BMI ($Rho = 0.49$; $P < 0.001$), but was not associated with age ($P = 0.774$), nor with histologic subtypes ($P = 0.136$).

Regarding disease features, PMI did not show significant association with Ann-Arbor disease stage, presence of constitutional symptoms, number of affected regions, bulky disease, erythrocyte sedimentation rate, albumin, CRP, white blood cells count, ECOG status ($P > 0.05$ for all analyses). However, lower PMI was observed in patients presenting with extranodal disease ($P = 0.037$), lower absolute lymphocyte count ($P = 0.037$), lower hemoglobin ($P = 0.010$) and higher LDH ($P = 0.050$). There was no significant difference in PMI between patients with early, intermediate and advanced disease stage as defined by GHSG criteria (median 650 vs 472 vs 594; $P = 0.321$). PMI did not correlate with International Prognostic Score neither in the whole cohort ($P = 0.854$), nor among advanced stage patients ($P = 0.843$). PMI was not predictive of response rates at the end of treatment ($P = 0.969$).

Using the ROC curve analysis we determined optimal cut-off level for PFS (< 582). Patients with lower PMI had significantly worse PFS (HR 4.91; $P = 0.009$) which persisted in the multivariate model (HR=4.55; $P = 0.050$) adjusted for IPS ($P = 0.248$). PMI was not prognostic for overall survival.

Conclusion: Psoas muscle mass adjusted for patient height might aid in prognostication of patients with cHL, but no firm conclusion can be made at the moment. Mechanisms behind observed associations also remain unclear. Further studies are planned.

EPIDEMIOLOŠKA RETROSPEKTIVNA ANALIZA PACIJENATA LIJEČENIH OD HODGKINOVOG LIMFOMA U KBC OSIJEK

SINČIĆ-PETRIČEVIĆ J., Periša V., Marković M., Mjeda D., Kotris A., Vidić A., Mrđenović S.

Zavod za Hematologiju, Klinički Bolnički Centar Osijek, Osijek, Hrvatska
sincicpetricevic@yahoo.com

Ključne riječi: Hodgkinov limfom, epidemiološka analiza, incidencija, retrospektivna analiza

Cilj: Hodgkinov limfom je rijetka limfoidna neoplazma čija incidencija značajno ovisi o dobi, spolu, geografskoj distribuciji i socioekonomskom statusu. Obzirom na bimodalnu distribuciju incidencije u dobnim skupinama od 15–34 godine i >55 godina, ravnomjernog omjera između oba spola te rijetkoj incidenciji nodularnog limfocitnog predominantnog podtipa usporedili smo postojanje li odstupanja u populaciji stanovnika u našoj regiji.

Metode: Retrospektivno smo analizirati pacijente kojima je u vermenskom slijedu od 15 godina (od 2005. – 2020. godine) u Kliničkom bolničkom centru Osijek utvrđena dijagnoza Hodgkinovog limfoma.

Rezultati: U navedenom razdoblju u našoj ustanovi utvrđena je dijagnoza Hodgkinovog limfoma u 107 pacijenata (49 je ženskog, a 58 muškog spola). Omjer muškaraca i žena M/F je 1/1.18. Medijan dobi pri dijagnozi iznosio je 37 godina (raspon 18–82 godine). Najveća incidencija bila je 2018. godine s 12 novodijagnosticiranih pacijenata. Kod 10 pacijenata (9%) utvrđen je nodularni limfocitni predominantni podtip. 32 (30%) pacijenata je pri dijagnozi bilo starije od 55 godina. 40% pacijenata pri dijagnozi bilo je u IV. kliničkom stadiju bolesti. 77% pacijenata liječeno je ABVD protokolom, 34% uz RT. Od 2015. do 2020. godine 33 % pacijenata primilo je e BEACOPP protokol. Kod 89 % pacijenata nakon I linije liječenja postignuta je kompletna remisija bolesti. U II i daljnim linijama pacijenti su primali DHAP, ICE, BV-B, BV-ICE, LVPP, pembrolizumab, a kod 6 pacijenata u relapsu je provedena autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica koštane srži. 5 pacijenata je primilo brentuksimab vedotin u terapiji održavanja. U praćenom 15-o godišnjem vremenu ukupno preživljenje bez progresije (PFS) iznosilo je 63%, a ukupno preživljenje (OS) 88%. Medijan praćenja iznosio je 62 mjeseca (2–180 mjeseci). Multivarijantnim Coxovim regresijskim testom uočena je statistički značajna razlika preživljenja pacijenata ≥ 55 godina ($P = 0.031$).

Zaključak: Naša studija pokazala je da u odnosu na podatke iz literature imamo veći broj pacijenata s nodularnim limfocitnim predominantnim podtipom bolesti, nešto veći postotak starijih bolesnika te više onih s proširenom bolesti. Uprkos napretku u liječenju Hodgkinova limfoma, liječenje kod starijih pacijenata i dalje predstavlja izazov.



Indolentni limfomi

OBOSTRANA NEUROPATIJA MANDIBULARNIH ŽIVACA KAO JEDNA OD NUSPOJAVA LIJEČENJA BENDAMUSTINOM I RITUKSIMABOM

VLASAC GLASNOVIĆ J.¹, Mitrović Z.¹, Čolak Romić Z.², Glasnović A.³, Pejša V.¹

¹Zavod za hematologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

²Zavod za neurologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

³Zavod za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

josipa.vlasac@gmail.com

Ključne riječi: bendamustin, neuropatija, mandibularni živac, atrofija temporalnog mišića, folikularni limfom

Cilj: Bendamustin u kombinaciji s rituksimabom (B-R) je standardni protokol za liječenje folikularnog ne-Hodgkinovog limfoma (FL). Kao jedna od rjeđih komplikacija liječenja bendamustinom u literaturi se spominje i polineuropatija, a ovdje donosimo još uvijek neopisan slučaj neuropatske atrofije temporalnih mišića kod bolesnice liječene B-R-om u drugoj liniji liječenja FL.

Opis slučaja: Bolesnica u dobi od 67-godina liječena je B-R-om zbog relapsa FL-a nakon što je šest godina ranije liječena R-CHOP-om u prvoj liniji liječenja i postigla kompletnu remisiju. Relaps se očitovao infiltracijom obje parotidne žlijezde i limfadenopatijom na vratu. Jedan od simptoma tijekom evaluacije relapsa bio je i oslabljen vid na lijevom oku. B-R je primijenjen u standardnim dozama, a između 3. i 4. ciklusa liječenja, bolesnica je primijetila da joj se smanjio osjet okusa na vršku jezika te da ne osjeti slano, a navela je i da je uočila “rupe sa obje strane čela” i slabost mišića nogu. Učinjeni CT pokazao je značajnu regresiju limfnih čvorova. Zbog neuobičajene manifestacije atrofije temporalnih mišića učinjen je i EMNG koji je pokazao denervaciju oba temporalna mišića, odnosno aksonalnu leziju obje mandibularne grane trigeminalnog živca te aksonalnu neuropatiju na rukama i nogama, bez miopatije. Obzirom na dobar terapijski odgovor te pojavu navedenih nuspojava doza bendamustina smanjena je za 30%. Zbog prolongirane neutropenije koja je vjerojatno posljedica rituksimaba, dobila je ukupno pet ciklusa terapije (umjesto šest) i postigla kompletnu remisiju, bez primjene terapije održavanja rituksimabom.

Zaključak: Prema našem saznanju, ovo je prvi opisan slučaj obostranog zahvaćanja mandibularnih živaca i posljedične atrofije oba temporalna mišića kao posljedice liječenja bendamustinom. Ovakva bizarna prezentacija neuropatije ukazuje na potrebu za pomnijim praćenjem simptoma i znakova neuropatije kod bolesnika koji su na terapiji bendamustinom, posebno ako su u prvoj liniji liječenja dobivali vinkristin. Ukoliko se i elektrofiziološkom evaluacijom objektivizira neurotoksičnost, potrebna je prilagodba doze bendamustina.

BENDAMUSTIN U LIJEČENJU LIMFOPROLIFERATIVNIH BOLESTI – ISKUSTVO KBC ZAGREB

DRETA B.¹, Živković N.², Bašić-Kinda S.², Dujmović D.², Radman I.¹, Rončević P.¹, Vodanović M.¹, Desnica L.¹, Batinić J.¹, Aurer I.^{1,2}

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

²Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

bdreta@gmail.com

Ključne riječi: bendamustin, indolentni limfomi

Uvod: Bendamustin se recentno počeo koristiti u liječenju indolentnih limfoproliferativnih bolesti. Postoje dvojbe o njegovoj toksičnosti i u manjoj mjeri učinkovitosti.

Metode: Retrospektivno smo analizirali primjenu imunokemoterapijskih protokola temeljenih na bendamustinu kod bolesnika s limfoproliferativnim bolestima.

Rezultati: Od siječnja 2013. do srpnja 2020.g. 223 bolesnika liječena su bendamustinom (119 muškaraca, 104 žene). Medijan dobi bio je 68 g (raspon 30–88g). 124 bolesnika su imala indolentni nonHodgkinov limfom

(iNHL), 55 kroničnu limfocitnu leukemiju (KLL), 33 limfom plaštene zone (MCL) a 11 agresivni limfom. Monoterapiju bendamustinom primila su 3, kombinaciju s monoklinalnim protutijelom 207 a R-BAC 13 bolesnika. U prvoj liniji je liječeno 134 bolesnika, u drugoj liniji 58 a u trećoj i kasnijim linijama 28. Medijan praćenja je 22 mjeseca. Na terapiju u prvoj liniji odgovorilo je 88% bolesnika s iNHL, 71% MCL, 93% KLL, dok je u kasnijim linijama odgovorilo 83% iNHL, 74% MCL, 83% KLL, te 36% s agresivnim limfomom. PFS na 3 godine bio je za iNHL 78%, MCL 40%, KLL 65% te agresivne limfome 27%.

U prvoj liniji liječenja neutropeniju gr 3–4 imalo je 35% a u drugoj ili kasnijim linijama 23% bolesnika, anemiju gr 3–4 3% u prvoj liniji i 3% u kasnijim linijama a trombocitopenije gr 3–4 nije bilo u prvoj liniji dok je u drugoj i kasnijim linijama bila 3%. 3 bolesnika su razvila ITP. Infekcije su se javljale u 64% bolesnika u prvoj liniji i 51% u kasnijim linijama liječenja. 61% svih infekcija su bile respiratorne a 12% neutropenične vrućice i sepe. Rizik od infekcije nije ovisio o liniji liječenja (p 0,25), dobi bolesnika, vrijednosti IgG na početku ili kraju liječenja, niti antibiotskoj profilaksi. Sekundarnu malignu bolest razvilo je 18 bolesnika. Preminulo je ukupno 47, od toga 34 zbog progresije bolesti, 10 od infektivnih komplikacija i 3 od drugih bolesti.

Zaključak: Učinkovitost liječenja bendamustinom odgovara podacima iz dosada objavljenih studija no uz prisutnu toksičnost terapije dominantno u vidu respiratornih infekcija ali i produžene neutropenije.



Kronična mijeloična leukemija

JESMO LI SPREMNI ZA ERU BEZ LIJEČENJA U KRONIČNOJ MIJELOIČNOJ LEUKEMIJI? SERIJA SLUČAJEVA

MILUNOVIĆ V.¹, Hanžek A.², Penić-Grgaš H.², Mišura Jakobac K.¹, Bogeljić Patekar M.¹, Mandac Rogulj I.¹, Zadro R.², Radić-Krišto D.^{1,2}, Ostojčić Kolonić S.^{1,2}

¹ Zavod za hematologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

² Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

v_milunov@net.hr

Ključne riječi: Kronična mijeloična leukemija, inhibitori tirozin kinaze, TFR,

Uvod: Povijesno gledano kronična mijeloična leukemija (CML) je bila smrtonosna bolest u kojoj je jedino alogeneična transplantacija bila kurativna opcija. Pivotalna IRIS studija je promijenila ishode ovih bolesnika s uvođenjem imatiniba, inhibitora tirozin kinaze (TKI). S razvojem liječenja CML-a, u ovo područje implementirani su TKI druge i treće generacije. S obzirom da je CML postala kronična bolest s preživljenjem sličnim općoj populacija, iz multiplih razloga pojavilo se pitanje da li ovi bolesnici mogu biti uspješno praćeni bez samog liječenja (TFR prema engleskom „treatment-free remission“). Postoje multiple studije u ovom području (STIM, ENE-STfreedom, DADI) koje su pokazale da je TFR iznosi oko 50% s platom u krivulji. Bitno je za naglasiti da u slučaju gubitka odgovora, ovi bolesnici s uvođenjem TKI-a postižu adekvatan odgovor.

Cilj: Cilj ove serije slučajeva je bio definirati koji su bolesnici kandidati za ovu praksu u jednom centru.

Metode: Elektronički smo pretražili sve bolesnike koji boluju od CML-a. Kao kriterij za TFR strategiju koristili smo NCCN smjernice koje preporučaju pokušaj prestanak terapije TKI-om u bolesnika s dubokim molekularnim odgovorom definiranim kao MR4.0 u trajanju od 2 godine uz korišten TKI minimalno kroz tri godine. ELN smjernice nismo koristili jer u trenutku rada, one još nisu bile publicirane.

Rezultati: U našem se centru liječi 52 bolesnika u periodu od 1998. i 2019. godine. Većina bolesnika nisu kandidati za prestanak terapije. Identificirali smo ukupno 6 bolesnika koji su kandidati za ovu strategiju. Troje bolesnika uzima imatinib, dvoje nilotinib dok jedan bolesnik uzima dasatinib. Neki od ovih bolesnika su prestali uzimati TKI terapiju te ćemo njihove ishode prikazati na samom kongresu.

Zaključak: TFR strategija je sigurna strategija koja može poboljšati kvalitetu života bolesnika, smanjiti financijski pritisak ove bolesti i kroničnu bolest pretvoriti u funkcionalno izliječene.

SUCCESSFUL PREGNANCY IN CHRONIC MYELOID LEUKAEMIA PATIENTS

SERTIĆ Z.¹, Radić Antolic M.², Horvat I.², Zadro R.³, Sertić D.²

¹ School of Medicine University of Zagreb, Zagreb, Croatia

² University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

³ St. Catherine Specialty Hospital, Zagreb, Croatia

zsertic@hotmail.com

Keywords: chronic myeloid leukaemia, pregnancy, tyrosine kinase inhibitors, treatment-free remission

Aim: Treatment success in chronic myeloid leukaemia (CML) with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has shifted long-term management efforts from improving CML-specific survival to improving overall quality of life. Potential TKI embryotoxicity and teratogenicity and disease control upon treatment discontinuation create a dilemma in parenthood planning in female CML patients. We present the course of pregnancy in three patients.

Case presentations: A 33-year-old woman was diagnosed with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) CML in 2008 and had maintained MR5 with imatinib for 10 years. Imatinib was intentionally stopped in January 2019 for pregnancy planning. QT-PCR and a complete blood count (CBC) were performed monthly. She became

pregnant in May 2019 and was started on interferon-alpha (IFNa) following an upsurge in BCR-ABL1/ABL1(IS)>0.01% at 12 weeks' gestation. She delivered a healthy infant via spontaneous vaginal delivery at 39 weeks, re-started imatinib and underwent ablactation. A 29-year-old woman with Ph+ CML since 2004 treated with imatinib became pregnant in October 2019. Imatinib was stopped 4 weeks after the first day of her last menstrual period (LMP) and MR4.5 was maintained throughout the pregnancy. She gave birth via spontaneous vaginal delivery at 38 weeks. The infant had neonatal jaundice but is otherwise healthy. She is breastfeeding and maintains MR4.5 treatment-free. A 29-year-old woman who was diagnosed with Ph+ CML in 2006 with poor disease control, side effects and compliance issues with all TKI generations except original imatinib (Glivec) stopped treatment in December 2019 for an unplanned pregnancy, 5 weeks after her LMP. She maintained only complete haematological response (CHR) at the time, was followed-up with weekly CBCs and was started on IFNa at 9 weeks' gestation. In week 19 IFNa was stopped and imatinib re-started after a haematoma at IFNa application site. She currently maintains complete cytogenetic response; her anomaly scan and regular obstetrical follow-up are unremarkable.

Conclusion: Treatment-free remission before pregnancy is recommended since insufficient experience with embryo-fetal exposure to TKIs discourage their use during gestation. If necessary, BCR-ABL1 levels can be safely controlled with IFNa. An individualized approach with close haematological and obstetrical follow-up and careful screening for fetal anomalies is essential for optimal outcomes.



Mijelodisplastični sindromi

IMMUNOEXPRESSION OF BONE MARROW HAEMATOPOIETIC CELLS 5-METHYLCYTOSINE (5-mC) AND CYTOGENETICS IN PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROMES

SUČIĆ M.¹, Ljubić N.¹, Županić Krmek D.², Ivanović D.¹, Perković L.³, Magazin M.³, Frković Solomun G.²

¹Division of Cytology, Department of Pathology and Cytology, Clinical Hospital "Sveti Duh", Zagreb, Croatia

²Division of Haematology, Clinical Department of Internal Medicine, Clinical Hospital "Sveti Duh", Zagreb, Croatia

³Special Hospital AGRAM – Polyclinic Zagreb, Zagreb, Croatia

mirna.sucic@yahoo.com

Keywords: myelodysplastic syndromes, cytogenetics, DNA methylation, 5-methylcytosine (5-mC), immunocytochemistry

Although both DNA hypermethylation and hypomethylation are associated with tumors, hypermethylation of DNA is essential for the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes (MDS). Immunostaining score of 5-methylcytosine (5-mC) in bone marrow (BM) haematopoietic mononuclear cells (HMCs) is higher in MDS patients than in normal control group and prognosis of the disease correlated with global DNA methylation.

The aim of this study was to analyse immunocytochemical expression of 5-mC in BM HMCs in 13 MDS patients and in the control group – 13 patients with anaemia of chronic disease (ACD), as well as cytogenetics in MDS patients.

Results of our study revealed that immunopositivity of 5-mC BM HMCs was statistically significantly higher in our MDS patients than in patients with ACD and in most of MDS patients (11 out of 13) a higher 5-mC immunopositivity of BM HMCs (above 10%) was found. However, in the subgroup of MDS patients with a higher risk, one of our MDS-EB-2 patients had a lower percentage of 5-mC BM immunopositive HMCs (8%) probably related to DNA hypomethylation that could be also found in MDS. In 5 of 13 MDS patients, cytogenetic analysis was done and two MDS patients (1 MLD, 1 EB-2) with normal karyotype were in the good prognostic subgroup, one EB-2 patient in the intermediate prognostic subgroup had 8 trisomy and two patients (1 RS-SLD, 1 MLD) were in the very poor prognostic subgroup due to more than 3 complex cytogenetic abnormalities found. Although these 5 patients were in different cytogenetic prognostic subgroups, they all had intermediate 5-mC immunopositivity of BM HMCs ranging from 12% to 19%.

In conclusion, immunopositivity of 5-mC BM HMCs was statistically significantly higher in our MDS patients than in patients with ACD. However, lower 5-mC immunopositivity does not exclude the diagnosis of MDS and also could be found in higher risk MDS patients. Moreover, some of our MDS patients had different outcomes although they were in the same cytogenetic prognostic subgroup. Thus, many other prognostic factors including BM blast percentage, number of cytopenias, mutated genes, global DNA methylation and specific DNA methylation patterns influence on the prognosis of MDS

IZRAŽAJ CIRKULIRAJUĆIH MIKRORNA U BOLESNIKA S MIJELODISPLASTIČNIM SINDROMOM

MANDAC I.¹, Kardum-Paro M. M.¹, Milunović V.¹, Rinčić G.², Martinović M.¹, Radić Krišto D.¹, Ostojčić Kolonić S.¹

¹Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Republika Hrvatska

imandac@yahoo.com

Ključne riječi: MDS, mikroRNA

Uvod: Mijelodisplastični sindrom (MDS) je skupina heterogenih klonskih hematoloških poremećaja hematopoetskih matičnih stanica, praćenih neučinkovitom hematopoezom jedne ili više staničnih linija uz pojavu posljedičnih citopenija s povišenim rizikom od progresije u akutnu mijeloičnu leukemiju.

Mikroglasničke ribonukleinske kiseline (miRNA) kratke su, nekodirajuće molekule duljine 18 do 25 nukleotida, koje imaju važnu ulogu u regulaciji razvoja i metabolizma stanica, njihovoj diferencijaciji i proliferaciji, regulaciji staničnog ciklusa i stanične smrti. U literaturi se genska ekspresija miRNA dovodi u vezu s dijagnozom, klasifikacijom i progresijom različitih bolesti.

Provedena su istraživanja o molekularnim mehanizmima i epigenetičkim putovima u MDS te njihovu prognostičkom i terapijskom značenju, ali je ograničen broj studija dokazao važnost miRNA u dijagnostici MDS.

Cilj: Ispitivanje razine promjene genskih ekspresija specifičnih miRNA (miR-125a, miR-99b, miR-126, miR-125b, miR-let-7a) u plazmi zdravih dobrovoljaca (20) i ispitanika s dijagnozom MDS (41).

Metode: Dijagnoza MDS postavljena je na temelju laboratorijskih parametara, citomorfološke analize stanica periferne krvi i koštane srži te citogenetičke analize stanica koštane srži sukladno hrvatskim smjernicama Radne skupine za MDS Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (KROHEM). Genske ekspresije specifičnih miRNA (125a, 99b, 126, 125b i let7a) određene su u laboratoriju za molekularnu dijagnostiku Kliničkog zavoda za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu Kliničke bolnice Merkur, akreditiranom prema normi EN ISO 15189:2012.

Rezultati: Analiziran je ukupno 41 bolesnik s MDS. Medijan dobi bio je 70 godina, većina analiziranih bolesnika bili su muškarci (70,7%). Najčešći podtip MDS bio je MDS s unilinijskom displazijom (29,2%).

Dokazana je značajna razlika između ispitivane skupine i zdrave kontrole u razini miR-99b, gdje se kod normaliziranih vrijednosti u odnosu na miR-126, uočava povećana razina kod ispitanika u odnosu na kontrolu za 4,521 puta ($P=0,004$).

Uočena je dijagnostička, ali i prognostička važnost miR-125a koji negativno korelira s brojem eritrocita i razinom hemoglobina kod dijagnoze MDS.

Zaključak: Unatoč malom broju MDS bolesnika, rezultati ovog rada ukazuju na klinički važnost miR-99b te dijagnostičku i prognostičku važnost miR-125a.

Cirkulirajuća miRNA može biti dodatni parametar koji će doprinijeti većoj osjetljivosti i specifičnosti neinvazivnih dijagnostičkih testova. Praćenje razine promjene miRNA u plazmi pomoglo bi na neinvazivan način u praćenju MDS bolesnika niskog ili intermedijarnog rizika.

LIJEČENJE LIJEKOVIMA KOJI STIMULIRAJU ERITROPOEZU U BOLESNIKA S MIJELODISPLASTIČNIM SINDROMOM I ANEMIJOM – REZULTATI KBC-A ZAGREB NAKON PRODUŽENOG PRAĆENJA

RONČEVIĆ P.¹, Ostojić A.¹, Bašić Kinda S.¹, Aurer I.^{1,2}, Vodanović M.¹, Serventi Seiwerth R.¹, Sertić D.¹, Mikulić M.¹, Dujmović D.¹, Desnica L.¹, Batinić J.¹, Dreta B.¹, Vrhovac R.^{1,2}, Pulanić D.^{1,2}, Boban A.^{1,2}, Duraković N.^{1,2}, Perić Z.^{1,2}, Krečak I.³, Holik H.⁴, Zekanović I.⁵, Radman I.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

² Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

³ Opća bolnica Šibenik

⁴ Opća bolnica "Dr. J. Benčević" – Slavonski Brod

⁵ Opća bolnica Zadar

Kronac@gmail.com

Ključne riječi: MDS, ESA, anemija

Cilj: Opisati karakteristike bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom (MDS) i anemijom na terapiji lijekovima koji stimuliraju eritropoezu (ESA), te ishode liječenja nakon produženog praćenja.

Metode: Retrospektivna analiza bolesnika s MDS-om liječenih u KBC Zagreb od 1/2015. do Obilježja bolesnika prikazana su klasičnim deskriptivnim metodama, kontinuirane varijable prikazane su medijanom i rasponom, udjeli postocima. Procjena terapijskog odgovora provedena je prema Chesonovim kriterijima (Blood, 2000./2006.). Kontinuirane varijable u različitim vremenskim točkama analizirane su Wilcoxon-Prat testom. Ukupno preživljenje (OS) i preživljenje bez događaja (EFS; događaji: izostanak ili gubitak prethodno postignutog odgovora, te smrt) analizirani su Kaplan-Meier metodom uz usporedbe grupa log-rank testom.

Rezultati: U navedenom razdoblju 33 bolesnika s MDS-om liječeni su ESA-om (epoetin beta [n=14] i darbopoetin alfa [n=19]). Medijan dobi pri početku liječenja bio je 74 godine (21–86), a muških bolesnika bilo je 19.

Laboratorijski parametri pri dijagnozi bili su: Lkc $5.1 \times 10^9/L$ (1,3–9,7), Hb 83 g/L (40–118), Trc $210 \times 10^9/L$ (39–845), blasti u koštanoj srži 2% (0–8%), eritropoetin 55 IU/L (1–390). Prema R-IPSS-u, bolesnici su bili vrlo niskog (n=5), niskog (n=22), intermedijarnog (n=3) i visokog (n=3) rizika bolesti; 61% bilo je ovisno o transfuzijama. Nakon 76 dana (40–112) terapije, eritroidni odgovor (EI) postiglo je 55% [37–72%] bolesnika. Treći i 6. mjesec od početka ESA, Hb je porastao na 99 (51–131, $p < 0,001$) i 92 (53–147, $p = 0,002$) g/L. U istim vremenskim točkama bolesnici s EI su imali porast Hb na 115 (89–131, $p < 0,001$), odnosno 101 (89–147, $p < 0,001$) g/L. Medijan praćenja od početka terapije iznosio je 559 (48–1925) dana, a vrijeme trajanja terapije 281 (42–1221) dan. Medijan EFS iznosio je 308 dana (95%CI 112-ND), a EFS na 6 mjeseci, 1 i 2 godine 61% (46–80%), 43% (29–65%) i 39% (24–61%). U univarijatnoj analizi niži R-IPSS ($p = 0,036$) povezan je sa statistički značajno dužim EFS. Medijan OS iznosio je 1236 (803-ND) dana, uz 6-mjesečno, 1- i 2-godišnje OS 90% (82–100%), 85% (74–98%) i 68% (52–88%). Bolesnici s EI su imali statistički značajno duži medijan OS (ND [ND-ND] prema 551 [207-ND], $p < 0,0001$).

Zaključak: Naši rezultati su u skladu s onim već publiciranim te upućuju da bolesnici s nižim R-IPSS-om bolje odgovaraju na ESA uz mogući povoljan učinak na OS.

Plazma stanični tumori

INICIJALNA LABORATORIJSKA OBILJEŽJA PACIJENATA S MULTIPLIM MIJELOMOM DIJAGNOSTICIRANIH U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU OSIJEK

PETRIK F.¹, Periša V.^{1,2}, Sinčić-Petričević J.²

¹ Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska

² Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Hrvatska

filip.petrik610@gmail.com; vlatkaperisa@gmail.com; sincicpetricevic@yahoo.com

Ključne riječi: inicijalna laboratorijska obilježja; multipli mijelom; renalno oštećenje; anemija; hiperkalcijemija

Cilj istraživanja: Ispitati inicijalna laboratorijska obilježja novodijagnosticiranih pacijenata s multiplim mijelomom i pojavnost različitih tipova multiplog mijeloma.

Ustroj istraživanja: Presječna studija na povijesnim podacima

Ispitanici (materijal) i metode: Presječna studija obuhvatila je 31 pacijenta kojima je u razdoblju od 1. 12. 2017. godine do 30. 11. 2019. godine dijagnosticiran multipli mijelom u Kliničkom bolničkom centru Osijek. Obrađene su vrijednosti laboratorijskih obilježja pri utvrđivanju dijagnoze multiplog mijeloma.

Rezultati: Muških pacijenta bilo je 16 (52 %). Medijan dobi iznosi 66 (40 – 81) godina. Samo je jedan pacijent (3 %) bio mlađi od 45 godina, dok je 13 (42 %) pacijenata bilo starije od 70 godina u vrijeme dijagnosticiranja multiplog mijeloma. 14 (45 %) pacijenata pokazuje znakove anemije. Snižena vrijednost trombocita uočena je u 12 pacijenata (39 %), dok je širina distribucije eritrocita povišena u 18 (58 %) pacijenata. Ostale serumske analize pokazale su hiperproteinemiju u 51 % pacijenata, nizak omjer albumina i globulina u 58 % pacijenata, hiperkalcijemiju (> 2,75 mmol/L) u 19 % pacijenata, dok je serumski kreatinin (> 177 μmol/L) bio povišen u 23 % pacijenata. Od 26 pacijenata kod kojih je poznata koncentracija beta2-mikroglobulina prilikom dijagnoze, čak 14 (45 %) pacijenata nalazilo se u stadiju III bolesti prema Internacionalnom sustavu stupnjevanja. Prisutnost Bence-Jones proteina bila je u 20 (65 %) pacijenata. Najčešći je tip multiplog mijeloma bio klase IgG (62 %), potom laki lanci (19 %), klase IgA (13 %), dok je 1 pacijent imao multipli mijelom klase IgD, a jedan je imao nesekretorni multipli mijelom.

Zaključak: Istraživanje je pokazalo da demografski i laboratorijski nalazi novodijagnosticiranih pacijenata s multiplim mijelom u Kliničkom bolničkom centru Osijek se znatno ne razlikuje od multiplih mijeloma dijagnosticiranih na drugim područjima u svijetu. Bolest nešto češće zahvaća muškarce u starijoj životnoj dobi. Potreban je veći broj istraživanja kako bi se utvrdilo stvarno stanje multiplog mijeloma na području Republike Hrvatske.

ISHODI POVEZANI S BOLESNICIMA U MULTIPLIM MIJELOMU: ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

MILUNOVIĆ V.¹, Zalac K.², Brcić H.³, Zimak R.⁴, Mišura Jakobac K.¹, Mandac Rogulj I.¹, Kursar M.¹, Martinović M.¹, Radic Krišto D.^{1,5}, Ostojić Kolonić S.^{1,5}

¹ Zavod za hematologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

² Zavod za hitnu medicinu Karlovačke županije, Karlovac, Hrvatska

³ Ministarstvo obrane Republike Hrvatske, Zagreb, Hrvatska

⁴ Dom zdravlja Zapad, Zagreb, Hrvatska

⁵ Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

v_milunov@net.hr

Ključne riječi: Multipli mijelom, ishodi povezani s bolesnicima, kvaliteta života

Uvod: Multipli mijelom (MM) je neizlječiva plazmastična diskrazija s utjecajem na multiple organe. Pokazano je da ovi bolesnici imaju smanjenu kvalitetu života i skloni su psihijatrijskim komorbiditetima.

Cilj: Glavni cilj ove studije je bio pokazati ishode povezane s bolesnicima (PRO prema eng. „Patient Oriented Outcome“) u jednom centru.

Metode: Elektronski smo provjerili medicinsku dokumentaciju svih bolesnika koji su u jednom trenutku bili u našem centru. Nakon toga, svi bolesnici su bili kontaktirani poštom s različitim upitnicima. Upitnici su se sastojali od općeg upitnika, upitnika EORTC QLQ-C30 verzija 3 koji mjeri kvalitetu života, EORTC QLQ-MY20 koji mjeri kvalitetu života u MM, CESD-R upitnika koji mjeri depresivnu simptomatologiju te upitnika GAD koji mjeri anksioznost. Kao glavni ishod je uzet ukupni QLQ-C30 skor.

Statističke metode: Povezanost QLQ C30 i ostalih varijabli ispitana je generalnim linearnim modelom (ANOVA i linearna regresija). Prilagođeni R2 je iskazan kao snaga povezanosti između varijabli.

Rezultati: Kontaktirano je ukupno 235 bolesnika. Stopa odgovora je bila 40% te je završni broj ispitanika iznosio 95. Medijan dobi je iznosio 65 godina s medijanom dobi pri dijagnozi od 59 godina. Većina ispitanika je u mirovini (74,74%) s prosječnim hrvatskim primanjima. Bitno je za napomenuti da je većina bolesnika u jednom trenutku transplantirana (65,26%) te je u trenutku studije primala neki oblik antimijelomske terapije (70,54%).

Medijan QLQ-C 30 iznosio je 72,09 (Min= 36,02, Max=100). CESD-R kao mjera depresije bila je značajno povezana sa samim glavnim ishodom ($R^2=0,508$) kao i GAD kao mjera anksioznosti ($R^2=0,358$). Što se tiče QLQ-C MY20, svi parametri skala funkcioniranja su bili povezani s glavnim ishodom. Od skala simptoma QLQ-C30 najveću povezanost su imali skala boli ($R^2=0,658$) i skala umora ($R^2=0,722$). Od ostalih skala, skala „simptoma“ ($R^2= 0,564$) i skala „ nuspojava liječenja“ ($R^2= 0,415$) su bili klinički relevantno povezani s glavnim ishodom.

Zaključak: PRO u multiplom mijelomu je konstrukt više varijabli. Te varijable mogu biti intrinzične samom bolesniku te vanjske, odnosno one povezane s liječenjem. Potrebno je više istraživanja da bi se definirali ključni prediktori zbog interdisciplinarnе intervencije na kvalitetu života ove vulnerabilne skupine bolesnika.

ISTOVREMENO DIJAGNOSTICIRANI MULTIPLI MIJELOM I KRONIČNA LIMFOCITNA LEUKEMIJA – PRIKAZ BOLESNIKA I PREGLED LITERATURE

MIŠURA JAKOBAC K.¹, Friščić Mutić T.², Milunović V.¹, Zatezalo V.¹, Mandac Rogulj I.¹, Kursar M.¹, Radić-Krišto D.^{1,3}, Ostojić Kolonić S.^{1,3}

¹Zavod za hematologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

²Zavod za opću internu medicinu, internističku onkologiju i hematologiju, Opća bolnica Karlovac, Karlovac, Hrvatska

³Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

karlamisura@gmail.com

Ključne riječi: Multipli mijelom, Kronična limfocitna leukemija, poremećaji B limfocita

Uvod: Iako multipli mijelom (MM) i kronična limfocitna leukemija/limfom malih stanica (KLL/SLL) potječu iz zrelih B limfocita te imaju određene zajedničke karakteristike, istovremena dijagnoza ova dva entiteta kod istog pacijenta rijetka je pojava, stoga je malo podataka o liječenju i ishodima u tim slučajevima. Prema literaturnim podacima, u većini slučajeva dijagnoza KLL/SLL bude postavljena prije dijagnoze MM te se najčešće radi o bolesti niskog rizika. Sukladno tome u liječenju se najčešće koriste kemoterapijski protokoli za MM. Također, prevalencija KLL/SLL veća je kod pacijenata koji boluju od MM u usporedbi s općom populacijom.

Razrada: Prikazat ćemo tijek bolesti i liječenje bolesnika kojemu je istovremeno verificiran MM IgA kappa (ISS 2) s ekstramedularnom prezentacijom i KLL/SLL male tumorske mase (TTM 2, RAI 1, Binet B). 66-godišnji muškarac prezentirao se bolovima duž kralježnice zbog čega je učinjena radiološka obrada kojom je opisana generalizirana limfadenopatija te dvije velike tumorske mase u području 9. torakalnog kralješka (Th9) lijevo te desne ilijačne kosti, veličine 80×31 mm i 77×50 mm. Citološkom analizom tumorske tvorbe uz ilijačnu kost dokazano je da se radi o MM, dok je citološka, imunofenotipska i patohistološka analiza uzorka limfnog čvora i koštane srži ukazivala na KLL/SLL. Bolesnik je liječen kemoterapijom baziranoj na bortezomibu (VCD protokol) uz rituksimab te mjesečne aplikacije zolendronične kiseline. Također je provedena radioterapija tvorbe uz Th9. Nakon 4 ciklusa utvrđena je parcijalna remisija MM te je liječenje nastavljeno s još 2 ciklusa iste terapije. Reevaluacijom nakon 6 ciklusa verificirana je vrlo dobra parcijalna remisija MM uz morfološku i metaboličku regresiju ekstramedularnih tvorbi te je odlučeno liječenje nastaviti tandem autolognom transplantacijom perifernih krvotvornih matičnih stanica. Postupak transplantacije te faza posttransplantacijske neutropenije protekle su bez značajnijih komplikacija oba puta. Reevaluacijom bolesti nakon 2. transplantacije utvrđena je kompletna remisija MM uz i dalje prisutnu minimalnu infiltraciju koštane srži stanicama KLL/SLL. Radiološka reevaluacija

pokazala je daljnju regresiju veličine te potpunu metaboličku remisiju ekstramedularnih tvorbi. Liječenje je nastavljeno terapijom održavanja lenalidomidom.

Zaključak: Istovremena pojava MM i KLL/SLL kod istog pacijenta predstavlja dijagnostički i terapijski izazov koji zahtjeva pažljivu analizu kliničkih, radioloških, morfoloških i laboratorijskih parametara obje bolesti, kako u liječenju tako i u praćenju bolesnika.

LEPTOMENINGEALNA INFILTRACIJA PLAZMA STANICAMA KAO IZOLIRANI ZNAK PROGRESIJE MULTIPLOG MIJELOMA NA TERAPIJI KARFILZOMIBOM – PRIKAZ SLUČAJA

IVIĆ M.¹, Mitrović Z.¹, Štoos T.¹, Gizdić B.¹, Đerek L.¹, Franić Šimić I.², Cvetnić Lj.³, Pejša V.¹

¹KB Dubrava, Zagreb Hrvatska

²KBC Zagreb, Zagreb Hrvatska

³OB "Ivo Pedišić", Sisak Hrvatska

marijai559@gmail.com

Ključne riječi: multipli mijelom, leptomeningealna infiltracija plazma stanicama, relaps multiplog mijeloma, karfilzomib, intratekalna terapija

Cilj: Infiltracija središnjeg živčanog sustava (CNS) je rijedak događaj u multiplom mijelomu (MM) s incidencijom manjom od 1%. Ovdje prikazujemo bolesnika koji je doživio progresiju u CNS – infiltraciju likvora plazma stanicama pod terapijom karfilzomibom na koju je imao dobar sistemski odgovor.

Prikaz slučaja: Bolesniku u dobi od 57 godina je krajem 2016. god. postavljena dijagnoza MM-a IgG kappa u kliničkom stadiju ISS 3 sa 70% infiltracijom koštane srži i multiplim osteolizama. U prvoj liniji liječen je po CTD (ciklofosamid, talidomid, deksametazon) odnosno VTD (ciklofosamid zamijenjen bortezomibom) uz koji je postignuta remisija bolesti. Potom je učinjena tandem autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica te konsolidacija bortezomibom nakon čega se prati kompletna remisija. U 7/2019 je dokazan prvi relaps bolesti te je započeto liječenje po DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) protokolu. Nakon četiri ciklusa dolazi do progresije bolesti s preko 90% plazma stanica u koštanoj srži. Stoga je započeto liječenje po Kd protokolu (karfilzomib, deksametazon) i do sada je primio ukupno sedam ciklusa. Revizijom nakon četvrtog ciklusa je dokazana vrlo dobra parcijalna remisija bolesti. U 7/2020 bolesnik se na redovitoj hematološkoj kontroli prezentira distaksijom, desnostranom hemiparezom i smetenošću. Heteroanamnestički se saznaje da je unazad tjedan dana dezorijentiran i gotovo afunkcionalan u svakodnevnim aktivnostima. CT-om i MR-om mozga isključen je akutni cerebrovaskularni inzult. Učinjena je lumbalna punkcija, a biokemijskom analizom likvora verificiraju se visoke vrijednosti proteina i LDH te monoklonski šiljak IgG-a. Citološkom i imunofentipskom analizom likvora nađu se brojne atipične klonске plazma stanice. Citogenetika pokazuje kompleksne promjene strukture i broja kromosoma. Revizijom sistemske bolesti i dalje se potvrđi dobar odgovor na terapiju Kd-om (7% plazma stanica u koštanoj srži, uredan IgG i vrijednosti serumskih lakih lanaca, ali pozitivna imunofiksacija). Obzirom na iscrpljene mogućnosti sistemske terapije, a uzevši u obzir penetraciju lijekova u CNS, kod bolesnika je započeto liječenje benadmustinom, pomalidomidom i deksametazonom (BDP protokol), uz intratekalnu primjenu metilprednizolona, citarabina i metotreksata 3x tjedno.

Zaključak: Infiltracija CNS-a je rijetka i prognostički vrlo nepovoljna komplikacija MM-a. Terapijske mogućnosti su vrlo ograničene i ne postoje jasne preporuke za liječenje. Ovaj slučaj je specifičan zbog leptomeningealne progresije MM-a tijekom terapije karfilzomibom, a bez znakova sistemskog relapsa.

PRIKAZ BOLESNICE SA SEKUNDARNIM OBLIKOM SISTEMSKE AMILOIDOZE I PRIMARNIM HIPERPARATIREOIDIZMOM

MATIJACA H., Gačina P., Deak D., Brblić T.

KBC "Sestre milosrdnice", Zagreb, Hrvatska
hanamatijaca@gmail.com

Ključne riječi: sekundarna, sistemska, amiloidoza, primarni, hiperparatireoidizam

Bolesnica u dobi od 70 godina inicijalno je upućena nakon biopsije ciste orofarinksa čiji je patohistološki nalaz odgovarao amiloidozi. U osobnoj anamnezi je zbog osteoporoze u periodu od pet godina dobivala antiresorptivnu terapiju inicijalno alendronatom, a kasnije denosumabom. Od ranije su se pratile konstantno povišene vrijednosti PTH uz interval vrijednosti ukupnog kalcija od 2.4 do 2.65 mmol/L i nisko normalnu razinu fosfata. Serumske vrijednosti vitamina D su bile uredne uz nadomjesnu terapiju. Osim navedenog bolesnica je u tri navrata liječena zbog nefrolitijaze. Rutinski laboratorijski nalazi, uključujući bubrežnu funkciju, sedimentaciju i NT pro BNP su bili uredni. Analizom 24 h urina isključena je patološka proteinurija. Elektroforezom bjelancevina nije dokazana monoklonska komponenta. Imunofiksacija seruma i urina je bila negativna, razina slobodnih lakih lanaca je bila uredna kao i njihov omjer. Elektrokardiografski i ehokardiografijom nije bilo znakova srčanog oštećenja. Radiološkim snimkama aksijalnog skeleta nije vizualizirano jasnih osteoliza. Dodatno je učinjena biopsija kosti kojom su verificirane blago umnožene plazma stanice (do 10%) dominantno intersticijski, a u području periosta metodom Kongo red dokazane su nakupine amiloida, međutim imunohistokemijom bioptata i protočnom citometrijom koštane srži nije dokazana klonalnost plazma stanica. Dodatno je učinjen PET CT, UZV štitnjače i paratireoideja, te scintigrafija SESTAMIBI-jem kojim nije vizualizirano patoloških promjena. Temeljem navedene obrade mišljenja smo da se kod bolesnice radi o normokalcemičnom primarnom hiperparatireoidizmu, bez jasno dokazanog adenoma ili zloćudne novotvorine endokrinog ili drugog podrijetla praćenog sekundarnom sistemskom amiloidozom. Amiloidoza je rijetka bolest koju karakterizira nakupljanje patoloških netopivih amiloidnih fibrila u različitim tkivima i organima ometajući njihovu funkciju. Postoji više oblika amiloidoze, a najčešći oblici su primarna (AL) vezana uz plazmastaničnu diskraziju s pretjeranom produkcijom lakih lanaca imunoglobulina, sekundarna (AA) povezana s odlaganjem fragmenata serumskog amiloida u kroničnim upalnim i autoimunim bolestima, te transtiretinska (senilna i obiteljska) amiloidoza. U literaturi se najčešće sekundarna amiloidoza povezuje s kroničnim upalnim i autoimunom bolestima, a od endokrinoloških neoplazmi medularnim karcinomom štitnjače. Ovaj prikaz pokazuje i druga moguće stanja praćena sekundarnom amiloidozom te ostavlja prostor za daljnje rasvjetljavanje patofizioloških mehanizama njihove povezanosti i terapijskih mogućnosti.

ISKUSTVA KBC SESTRE MILOSRDNICE U LIJEČENJU RR BOLESNIKA S MULTIPLIM MIJELOMOM IRD PROTOKOLOM

RINČIĆ G., Novaković Coha S., Gačina P., Genzić Z.

KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska
grincic@yahoo.com

Ključne riječi: mijelom, relapsno refraktoran, IRD, nuspojave

Multipli mijelom karakterizira neoplastična proliferacija klonalnih plazma stanica uz sekreciju monoklalnog imunoglobulina ili samo njegovih dijelova (laki odnosno teški lanci imunoglobulina). Neoplastične stanice najčešće proliferiraju u koštanoj srži dok se bolest najčešće prezentira koštanom destrukcijom, zatajivanjem bubrega, anemijom, hiperkalcemijom te sklonosti infekcijama. Bolest karakteriziraju brojni relapsi koji najčešće traju sve kraće i kraće. Na Zavodu za hematologiju KBC SM smo analizirali bolesnike s relapsno/refraktornim mijelomom liječenim po Iksazomib Lenalidomid dexametazon protokolu u periodu od 14 mjeseci. Medijan dobi liječenih bolesnika iznosi 75.5 god (raspon 61–82 godine). 50% bolesnika ima >75 godina. 50% bolesnika je muškog spola. Medijan vremena od dijagnoze do početka IRD protokola je 43 mjeseca. Medijan prethodnih linija je 2 (raspon 1–4). Ukupno je 25% bolesnika primalo IRD kao 2. liniju, 37.5% kao 3. te 37.5% kao 4. ili višu liniju liječenja. 18.7% bolesnika je prethodno liječeno autolognom transplantacijom koštane srži. Prethodne

linije su uključivale bortezomib u 100% slučajeva, talidomid u 43.7%, lenalidomid u 31.2%, daratumumab u 18.7% i pomalidomid u 0.6%. Nijedan bolesnik liječen po IRD protokolu nije primarno refraktoran na bortezomib. 87.5% bolesnika prima punu dozu iksazomiba, dok su 3 bolesnika (18.7%) liječeni reduciranom dozom uslijed nuspojava i renalne insuficijencije. Medijan liječenja iznosi 4 mjeseca. 10 bolesnika i dalje se liječi po IRD protokolu, dok je 6 bolesnika umrlo (2 od pneumonije, 2 uslijed drugih komorbiditeta, 2 uslijed progresije bolesti). ORR iznosi 50% (31.2% PR, 18.7% VGPR) uz napomenu da su 3 bolesnika recentno počeli s liječenjem te nemaju nalaze reevaluacije. 12.5% ima SD, 12.5% PD, a jedna bolesnica je preminula nedugo nakon početka liječenja uslijed drugih komorbiditeta. Najčešće hematološke nuspojave su bile anemija (25%), trombocitopenija (18.7%) i neutropenija (12.5%). Od nehematoloških nuspojava su bile zabilježene periferna neuropatija (25%), pneumonija (12.5%), dijareja gr. 1–2 (18.7%) te dijareja gr.4 koja je zahtijevala hospitalizaciju (0.6%). Kod nijednog bolesnika nije zabilježen herpes zoster niti kardijalna dekompenzacija.

Poznato je da su uključni i isključni kriteriji u kliničkim studijama ponekad dosta strogi te ne odgovaraju našim bolesnicima u svakodnevnoj kliničkoj praksi koji se liječe određenim terapijskim protokolima. Stoga se i naši rezultati razlikuju od rezultata kliničke studije Tourmaline. Razlog za to je što je naša populacija starija. Medijan dobi je 75 naspram 66 g u Tourmalinu te nešto veći broj ranijih linija liječenja čime su očekivano i rezultati nešto slabiji. Usporedba: ORR 50% naspram 78 % te VGPR 18.7% naspram 36%.

Učestalost hematoloških i nehematoloških nuspojava bila je otprilike podjednaka.

LIJEČENJE BOLESNIKA S RELAP SOM MULTIPLOG MIJELOMA DARATUMUMABOM – ISKUSTVA HRVATSKE KOOPERATIVNE GRUPE ZA HEMATOLOŠKE BOLESTI (KROHEM)

BATINIĆ J.¹, Radić Krišto D.², Blaslov V.³, Jakić Bubalo M.³, Ivić M.⁴, Piršić M.⁴, Deak D.⁵, Rinčić G.⁵, Periša V.^{6,14}, Sinčić Petričević J.⁶, Holik H.⁷, Vučinić Ljubičić I.⁷, Morić Perić M.⁸, Zekanović I.⁸, Krečak I.⁹, Berneš P.¹⁰, Romić I.¹¹, Kužat L.¹², Valković T.¹³, Dujmović D.¹, Bašić-Kinda S.¹, Aurer I.¹

¹ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički Centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

² Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

³ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

⁴ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

⁵ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb, Hrvatska

⁶ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

⁷ Odjel za hematologiju i onkologiju, Opća bolnica "dr. Josip Benčević", Slavonski Brod, Hrvatska

⁸ Odjel za hematologiju, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska

⁹ Odjel za hematologiju, Opća bolnica Šibenik, Šibenik, Hrvatska

¹⁰ Odjel internističke onkologije s hematologijom, Opća bolnica Pula, Pula, Hrvatska

¹¹ Služba za internističke djelatnosti, Opća bolnica Dubrovnik, Dubrovnik, Hrvatska

¹² Odjel za internističku onkologiju i hematologiju, Županijska bolnica Čakovec, Čakovec, Hrvatska

¹³ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

¹⁴ Medicinski fakultet Osijek

batinic.josip@gmail.com

Ključne riječi: multipli mijelom, daratumumab

Cilj: multipli mijelom (MM) je i dalje neizlječiva zloćudna bolest koštane srži iako je u posljednje vrijeme postignut značajan napredak u postizanju dubljih i dugotrajnijih odgovora. Jedan od lijekova koji su značajno unaprijedili liječenje MM je i daratumumab. Cilj ovog rada je pokazati rezultate liječenja bolesnika s relapsom MM daratumumabom iz svakodnevne kliničke prakse.

Metode: provedena je retrospektivna analiza bolesnika s relapsom MM liječenih daratumumabom, u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom (DvD) ili lenalidomidom (DRd) i deksametazonom, u 13 hrvatskih hematoloških centara u periodu od lipnja 2019. do veljače 2020. godine.

Rezultati: uključeno je 96 bolesnika s relapsom MM. Medijan dobi na početku terapije daratumumabom je bio 66,5 godina (raspon 41 – 86). U grupi bolesnika bilo je 41 muškarac i 57 žena. Medijan broja prethodnih linija liječenja je bio 3 (raspon 2 – 8). 49 (51%) bolesnika je liječeno transplantacijom autoloških krvotvornih matičnih stanica (12 bolesnika tandem transplantacijom) u prvoj liniji liječenja te još 16 (17%) bolesnika u drugoj liniji liječenja (6 bolesnika tandem transplantacijom). Prethodno liječenih bortezomibom je bilo 57 (59%), a lenalido-

midom 31 (32%). Bolesnici su liječeni kombinacijom daratumumaba s bortezumibom i deksametazonom (DVd shema) 36 (38%) ili lenalidomidom i deksametazonom (DRd shema) 60 (62%). U grupi liječenoj s DVd kombinacijom dostupno analizi su bili podaci za 25 bolesnika i stopa ukupnog odgovora (odgovor bolji ili jednak parcijalnoj remisiji) je bila 72%, a u grupi liječenoj s DRd analizirano je 42 bolesnika i stopa ukupnog odgovora je bila 76%. Nakon medijana praćenja od 6 mjeseci, medijan preživljenja bez progresije bolesti nije dosegnuti niti u DVd niti u DRd grupi. Anemija je prijavljena u 30, trombocitopenija u 27 te neutropenija u 26 bolesnika od svih bolesnika liječenih daratumumabom. Infektivne komplikacije su prijavljene u 21 bolesnika. Samo 12 bolesnika je imalo smrtni ishod.

Zaključak: analiza podataka iz svakodnevne prakse potvrđuje da je daratumumab učinkovit lijek s visokom stopom odgovora čak i u bolesnika prethodno liječenih s većim brojem linija terapija, što je u skladu s podacima iz literature. U naše grupe bolesnika potrebno je daljnje praćenje radi točnijih podataka o preživljenju bez progresije bolesti i ukupnom preživljenju.

Poremećaji koagulacije

USPJEŠNI PRIJELAZ NA ROMIPLOSTIM NAKON GUBITKA DUGOGODIŠNJEG ODOGOVORA NA ELTROMBOPAG U KRONIČNOJ IMUNOSNOJ TROMBOCITOPENIJI – PRIKAZ SLUČAJA

RANKOVIĆ E., Pulanić D.

Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska
enarankovic@yahoo.com

Ključne riječi: imunosna trombocitopenija, eltrombopag, romiplostim

Uvod: Imunosna trombocitopenija (ITP) je autoimunosna bolest koju karakterizira smanjeni broj trombocita zbog imunološki posredovanih poremećaja. Eltrombopag i romiplostim su agonisti trombopoetinskih receptora (TPO-R) koji povećavaju produkciju trombocita te su značajna novost u liječenju ITP-a. To su dvije različite molekule, s različitim veznim mjestima na receptoru za trombopoetin, stoga se u slučaju terapijskog neuspjeha jednim od tih lijekova može pokušati liječiti s drugim. U ovom radu prikazujemo bolesnicu s kroničnim ITP-om koja je dugi niz godina bila u kompletnoj remisiji uz primanje eltrombopaga da bi nakon gubitka odgovora i relapsa ITP-a ponovno postigla kompletnu remisiju uz romiplostim.

Prikaz slučaja: Bolesnici rođenoj 1948.g. je u dobi od 43 godine dijagnosticiran ITP. Liječena je kortikosteroidima, intravenskim imunoglobulinima (IVIg), azatioprinom te potom i splenektomijom 1994.g., da bi kasnije primala ponovno kortikosteroide s azatioprinom. U 10./2013.g. u dobi od 65 godine dolazi do progresije bolesti s izraženom trombocitopenijom i blažim mukokutanim krvarenjima uz postizanje kratkotrajnog odgovora kombinacijom kortikosteroida i IVIg-a. Učinjena je reevaluacija kojom se ponovno potvrdila dijagnoza ITP-a. U 12./2013.g. započeto je liječenje eltrombopagom u dozi od 50 mg/dan uz postupno tiranje doze do 75 mg/dan čime se postigla kompletna remisija, bez znakova krvarenja i bez potrebe za primanjem drugih lijekova za ITP. Nakon 5,5 godina nastupa gubitak odgovora na eltrombopag s relapsom ITP-a, u podlozi novodijagnosticiranog sistemskog eritematoznog lupusa (SLE)/miješane bolesti vezivnog tkiva. Primala je kortikosteroide i IVIg s kratkotrajnim porastom vrijednosti trombocita. Ponovna hematološka reevaluacija potvrdila je ITP (50% celularnost koštane srži uz prisutne morfološki normalne megakarocite, bez fibroze, uredne citogenetike) uz prisutna slobodna antitrombocitna protutijela u serumu. U 07./2019.g. započeta je primjena romiplostima supkutano 1x tjedno uz redukciju i postupno ukidanje steroida, s postizanjem kompletne remisije. Za liječenje SLE/miješane bolesti veziva uveden je kasnije po imunologu hidroksiklorokin, te kratkotrajno steroid s brzom redukcijom doze. Doza romiplostima je titrana do doze održavanja od 4 mcg/kg tjelesne težine jednom tjedno uz postizanje stabilne kompletne remisije, bez znakova krvarenja.

Zaključak: Literaturno je već opisano da se u slučaju nemogućnosti postizanja ili gubitka odgovora na jedan TPO-R agonist može pokušati s primjenom drugog TPO-R agonista u liječenju ITP-a. U ovom prikazu bolesnice s kroničnim ITP-om takav prijelaz na romiplostim bio je uspješan nakon gubitka odgovora na eltrombopag koji je prethodno trajao čak 5,5 godina.

REZULTATI LIJEČENJA BOLESNIKA SA STEČENOM HEMOFILIJOM – ISKUSTVO JEDNOG CENTRA, KBC ZAGREB

VODANOVIĆ M.^{1,2}, Pulanić D.^{1,3}, Boban A.^{1,3}, Miloš M.⁴, Coen Herak D.⁴, Zadro R.^{5,6}, Zupančić Šalek S.^{3,7}

¹ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

² Zdravstveno veleučilište, Zagreb, Hrvatska

³ Medicinski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

⁴ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb

⁵ Specijalna bolnica Sveta Katarina

⁶ Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu

⁷ Medicinski fakultet, Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku, Hrvatska

marijo.vodanovic@gmail.com

Ključne riječi: stečena hemofilija, autoprotutijela, inhibitori, krvarenje, faktor VIII

Cilj: Stečena hemofilija A (SHA) je rijetki stečeni poremećaj zgrušavanja zbog pojave autoprotutijela, najčešće na FVIII i potencijalno smrtonosan ukoliko se rano ne prepozna i liječi. Cilj je prikazati rezultate liječenja stečene hemofilije tijekom desetogodišnjeg razdoblja u KBC Zagreb.

Metode: Analizirani su retrospektivno rezultati liječenja bolesnika sa SHA u Zavodu za hematologiju, KBC Zagreb od 2010–2020. O

Rezultati: Liječeno je 19 bolesnika, 11 muškaraca (58%) i 8 žena (42%). Medijan dobi iznosio je 68 godina (raspon 33–81 godina), medijan aktivnosti FVIII 5% (raspon 1–15%), inhibitora 6,8 BIU/dL (raspon 1–2000 IU/dL). Transfuziju eritrocita trebalo je 14 bolesnika (73,7%). Kod 58% bolesnika bio je poznat uzrok SHA (oligodendrogliom, B-CLL i AIHA toplih protutijela, AIHA toplih protutijela, AIHA hladnih protutijela, reumatoidni artritis kod 2 bolesnika te pemfigus kod jedne bolesnice, polimijalgija reumatika u 3 bolesnika, i jedna postpartalna SHA). Hemostatsku terapiju primilo je 17 bolesnika (89,4%). APCC (FEIBA) primalo je 12 bolesnika (70,6%), rFVIIa (NovoSeven) 5 bolesnika (29,4%). Svi su bolesnici primali eradikacijsku terapiju, ciklofosamid i kortikosteroid 17 bolesnika (89,4%), 2 bolesnika kortikosteroid (10,6%), a rituksimab 3 bolesnika u 2. liniji (15,8%).

Medijan eradikacije inhibitora iznosio je 18 dana (raspon 3–300), a za postizanje KR 32,5 dana (raspon 15–300). Medijan preživljenja od trenutka dijagnoze je 21,5 mjeseci (1–90 mj). Prva linija liječenja dovela je do KR u 18 bolesnika (94,4%) bolesnika. Troje bolesnika (15,8%) doživjelo je relaps (dvoje bolesnika 1. relaps, a jedna bolesnica 2. relaps) te su ponovno postigli KR kombinacijom kortikosteroida i ciklofosamida (2 bolesnika) a jedna bolesnica na rituksimab. U praćenju je umrlo 6 bolesnika (31,5%). Nitko nije umro od posljedica krvarenja. Uzroci smrti su sepsa kod 2 bolesnika, pneumonija, kardiogeni šok, kardiorespiratorni arrest te infarkt miokarda kod ostala 4 bolesnika. Viša aktivnost inhibitora bila je povezana s poznatim predležućim uzrokom te je uz dob, komorbiditete nepovoljno utjecala na preživljenje, a infekcije su uz komorbiditet (kardiovaskularne bolesti) glavni neposredni uzrok smrtnosti.

Zaključak: Rezultati 10-godišnjeg liječenja stečene hemofilije u KBC Zagreb u skladu su s rezultatima europskih registara uz visoku stopu kompletnog odgovora (>80%) ali i uspješno liječenje relapsa.

A CROSS-NATIONAL SURVEY OF PEOPLE LIVING WITH HAEMOPHILIA: PATIENT EDUCATIONAL NEEDS IN CENTRAL EUROPE

ZUPANČIĆ-SALEK S.¹, Banchev A.², Batorova A.³, Faganel-Kotnik B.⁴, Puras G.⁵, Zapotocka E.⁶, and the Patient Advocacy Group⁷

¹National Referral Haemophilia and Thrombophilia Centre, University Hospital Centre, Zagreb, Croatia

²Department of Paediatric Haematology and Oncology, University Hospital Tzaritza Giovanna – ISUL, Sofia, Bulgaria

³National Haemophilia Centre, Department of Haematology & Transfusion Medicine, Faculty of Medicine of Comenius University and University Hospital, Bratislava, Slovakia

⁴Department of Oncology and Haematology, University Children's Hospital, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

⁵Swedish Orphan Biovitrum AG (Sobi™), Switzerland

⁶University Hospital Motol, Department of Paediatric Haematology/Oncology, Prague, Czech Republic

⁷Patient Advocacy Group: Uros Brezavscek, Nikolay Conev, Martin Židek, Bogdan Necoara, Ivan Paclik, Martin Sedmina

silva.zupancic-salek@zg.htnet.hr

Keywords: Haemophilia, education, patient needs

Background: Until now, information about the impact of haemophilia on daily living and information preferences for both patients and their caregivers in Central Europe has been limited.

Methods: This cross-national survey was conducted between April 1st 2020 and May 31st 2020 and utilised a self-administered questionnaire to collect data (Typeform®) from people living with haemophilia in Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Slovakia and Slovenia. The questionnaire was originally designed in English, translated to each of the 5 local languages, and included 23 questions regarding challenges in daily life and preferences for receiving haemophilia related information. Respondents were stratified into two main groups, haemophilia patients or caregivers of haemophilia patients.

Results: Of the 314 respondents, 195 were haemophilia patients (62.1%) and 119 were caregivers (37.9%). In total, 71% of haemophilia patients/caregivers responded that they are kept sufficiently informed about life with haemophilia, with 72%, 61% and 56% of respondents obtaining information from their doctors, haemophilia societies and via digital media, respectively. However, 97.8% of respondents expressed an interest in additional information, particularly new haemophilia treatment options (63%), which in contrast to other topics was indicated most frequently by both patients and caregivers in all 5 countries. During the 2020 COVID-19 pandemic, 53% of respondents reported that they did not experience any major change in relation to their haemophilia.

Conclusions: Although the majority of respondents to this Central European survey reported being sufficiently educated about haemophilia, additional information was sought by most patients and caregivers.

Disclosure: This research was funded by Sobi.

Conflict of interest: SZS received honoraria for consultancy and lecturing from Roche, Novo Nordisk, Pfizer and Sobi; AB (Banchev) received honoraria for consultancy and lecturing from Bayer and Sobi; AB (Batorova) received honoraria for consultancy and lecturing from Roche, Novo Nordisk, Takeda and Sobi; BFK received honoraria for consultancy and lecturing from Roche, Bayer, Novo Nordisk, Takeda and Sobi; GP is employee of Sobi; and EZ received honoraria for consultancy and lecturing from Roche, Novo Nordisk, Takeda and Sobi.

PROFILKSA EMICIZUMABOM U BOLESNIKA S HEMOFILIJOM A I INHIBITORIMA – SERIJA BOLESNIKA

ZUPANČIĆ ŠALEK S.^{1,2}, Zadro R.^{2,3,4}, Miloš M.⁴

¹Medicinski fakultet Sveučilišta J.J. Strossmayer, Osijek, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu Hrvatska

³Specijalna bolnica Sv. Katarina, Zagreb, Hrvatska

⁴Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

silva.zupancic.salek@gmail.com

Ključne riječi: hemofilija A, inhibitori, emicizumab, profilaksa, faktor VIII

Uvod: Emicizumab je bispecifično, terapijsko, monoklonsko protutijelo koje uspostavlja funkciju nedostatnog FVIIIa. Na Listi lijekova HZZO-a je od 30.3.2019. u indikaciji: za kućno liječenje kroničnih bolesnika s hemofilijom A i inhibitorima faktora VIII. Kako su objavljeni rezultati liječenja emicizumabom („real world data“) ograničeni, prikazat ćemo vlastita iskustva u sedam bolesnika na kućnom liječenju emicizumabom.

Cilj: Analizirati profilaktičku primjenu emicizumaba u seriji bolesnika s hemofilijom A i inhibitorima.

Materijali i metode: Retrospektivna analiza podataka bolesnika s hemofilijom A i inhibitorima liječenih emicizumabom u Zavodu za hematologiju KBC Zagreb od prosinca 2017. do srpnja 2020. Laboratorijsko praćenje profilakse emicizumabom provedeno je uporabom kromogene metode za određivanje aktivnosti FVIII reagensima ljudskog porijekla (Biophen FVIII:C, Hyphen BioMed, Francuska).

Rezultati: Ukupno 7 bolesnika s hemofilijom A i inhibitorima liječeno je emicizumabom. Medijan dobi svih bolesnika je 46,5 godina s rasponom 27 do 66. Medijan trajanja liječenja emicizumabom iznosi 17,5 mjeseci s rasponom 3 do 31 mjesec. Najduže primanje lijeka je 32 mjeseca u bolesnika koji je lijek započeo primati programom milosrdne donacije lijeka. U 71% bolesnika lijek je primijenjen duže od 12 mjeseci. Shema doziranja emicizumaba: u 5/7 bolesnika lijek se primjenjuje jednom tjedno, u 2/7 bolesnika jednom u dva tjedna. Od ukupno 94,5 mjeseci profilakse emicizumabom u svih sedam bolesnika bilo je samo jedno liječeno krvarenje (iskašljaj tingiran krvlju u jednom aktu). Medijan izmjerenih aktivnosti FVIII bio je 24 % (raspon 14 – 44 %). Niti u jednog bolesnika nisu evidentirane neželjene reakcije.

Zaključak: Profilaksa emicizumabom u bolesnika s hemofilijom A i inhibitorima povezana je s dramatičnom redukcijom stupnja krvarenja. U 86% bolesnika nije bilo niti jedno krvarenje koje bi zahtijevalo primjenu lijekova koji zaobilaze aktivnost FVIII što je impresivna učinkovitost. Lijek ima odličnu podnošljivost bez neželjenih nuspojava. Emicizumab u profilaksi krvarenja u bolesnika s hemofilijom A i inhibitorima predstavlja do sada najveći napredak u njihovom liječenju.

POSTPARTALNA STEČENA HEMOFILIJ A – PRIKAZ SLUČAJA

ZUPANČIĆ ŠALEK S.^{2,3}, Bilić E.⁴, Vodanović M.¹, Pulanić D.^{1,2}, Boban A.^{1,2}, Coen D.¹, Miloš M.¹

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb, Republika Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Republika Hrvatska

³Medicinski fakultet Osijek Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

⁴Zavod za hematologiju i onkologiju Pedijatrijske Klinike KBC Zagreb

⁵Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

silva.zupancic.salek@gmail.com

Ključne riječi: postpartalna stečena hemofilija A; krvarenje, carski rez

Uvod: Postpartalna stečena hemofilija A je rijetak poremećaj. Nastaje uslijed pojave protutijela na koagulantni FVIII i uzrokuje pad aktivnosti FVIII i krvarenje. Opisani su slučajevi i transplacentarnog prijelaza protutijela u novorođenče pa dovodi do pada aktivnosti FVIII (kao u našem slučaju) a može i do krvarenja.

Cilj: U ovom radu prikazujemo mladu babinjaču s razvojem, postpartalne stečene hemofilije A.

Rezultati: Bolesnica u dobi od 34. godine prvorođena trudnica urednog tijeka trudnoće osim blage hipertenzije. Pred porod zamijećeni obostrani pleuralni izljevi. Porod se dovršava carskim rezom da bi po zahvatu nastupilo teško krvarenje. Bolesnica je stabilizirana primjenom brojnih transfuzija eritrocita i trombocita, rFVIIa, plazme. Po stabilizaciji krvarenja premješta se u našu ustanovu i pri dolasku se dijagnosticira postpartalna stečena hemofilija A. Titar inhibitora iznosi je 33 BU a aktivnost FVIII 5%. Započinje se liječenje aPCC uz imunosupresiju. Dva dana kasnije ulazi u hemoragijski šok uslijed krvarenja u trbušnu šupljinu i uterus. Pristupi se eksplorativnoj laparotomiji s postavljanjem novih šavi na mjestu dehiscencije ranijih. Postoperacijski i dalje krvari uz kontinuirane nadoknade eritrocita i trombocita, rFVIIa, traneksamičnu kiselinu. Kako se krvarenje ne zaustavlja bolesnica je ponovno podvrgnuta detamponadi, histerektomiji te endovaskularnoj embolizaciji ogranaka obje AII. Posoperativno se zbog prisutnog krvarenja primjenjuje sekvencijska terapija (rFVIIa i aPCC), imunoglobulinima i visokim dozama kortikosteroida na što krvarenje prestaje. Zbog nižih vrijednosti FXIII isti je nadoknađivan. Kontrolni CT abdomena nalazi regresiju hemoragiziranog sadržaja i parcijalnu trombozu 8 mm na utoku desne renalne arterije u donju šuplju venu. Mjesec dana od carskog reza inhibitori nestaju i normalizira se aktivnost FVIII. Deset dana po otpustu iz bolnice ponovno dolazi zbog rektoralne krvarenja i pada aktivnosti FVIII i pojavu inhibitora (30 BU). Liječi se imunosupresivnom terapijom (rituximabom), gamaglobulinima uz kortikosteroide i rFVIIa i kroz 10 dana dolazi do normalizacije aktivnosti FVIII i nestanka inhibitora.

Zaključak: Postpartalna, stečena hemofilija A je teško stanje s intraktabilnim krvarenjem. Operativni zahvati u toj situaciji predstavljaju poseban izazov za uspostavljanje hemostaze. Bilateralni izljevi su često prvi znaci ovog teškog poremećaja koagulacije.

LIJEČENJE KRVARENJA BEVACIZMABOM U SERIJI BOLESNIKA S OSLER WEBER RENDU SINDROMOM

ZUPANČIĆ ŠALEK S.^{2,3}, Vodanović M.¹, Dujmović D.¹, Rončević P.¹, Bašić Kinda S.¹, Boban A.^{1,2}, Perić Z.^{1,2}, Ranković E.¹, Dreta B.¹, Batinić J.^{1,2}, Mikulić M.¹

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb, Republika Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Republika Hrvatska

³Medicinski fakultet Osijek Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

silva.zupancic.salek@gmail.com

Ključne riječi: Bevcizumab, Osler Weber Rendu sindrom, hemoragijska teleangiiektazija, epistaksa, angiogeneza

Uvod: Sindrom Osler Weber Rendu je nasljedna hemoragijska teleangiiektazija (HHT). Rijedak je nasljedni poremećaj angiogeneze. Bolest se nasljeđuje autosomno dominantno, manifestira se uglavnom teškim, opetovanim krvarenjima tipa epistaksi i krvarenjem iz probavnog takta. Epistakse su najčešći simptom u bolesnika s HHT, a terapijske mogućnosti ograničene. Posljednjih godina inhibitor VEGF, bevcizumab u malim dozama snižuje slobodni VEGF u serumu bez značajnih nuspojava i dobro kontrolira krvarenja u HHT bolesnika.

Cilj rada: prikazati rezultate liječenja krvarenja u Osler Weber Rendu sindroma bevcizumabom.

Materijali i metode: Retrospektivna analiza podataka bolesnika s Osler Weber Rendu sindromom u Zavodu za hematologiju KBC Zagreb od veljače 2017 do srpnja 2020. godine.

Rezultati: Ukupno je 10 bolesnika s HHT primalo bevcizumab i to su bolesnici koji su bili ovisni o transfuzijama eritrocita. Medijan dobi bolesnika bio je 65 godina (raspon 49–81), a 6 je bilo ženskog spola (60%). U praćenom periodu dvoje bolesnika je preminulo – muškarac od terminalne bolesti jetre koji je primao bevcizumab sporadično kao i žena, koja je umrla od komplikacija osnovne bolesti. Medijan doze bevcizumaba je 4,6 mg/kg TM (raspon 4,2 do 5 mg/kg TM). Medijan ukupne doze bevcizumaba je 365 mg (280–450 mg/dozi). Odgovor na liječenje postignut je u 7 bolesnika (70%) porastom CKS i smanjenjem ili prestankom krvarenja. Jedan bolesnik nije ogovorio na terapiju i dvoje je preminulo. Nije bilo opaženih neželjenih nuspojava. U svih 7 bolesnika više nije bilo potrebe za transfuzijom eritrocita. Dva bolesnika nemaju više epistaksi dok u ostalih 5 su vrlo rijetke i značajno slabije. Nije bilo opaženih neželjenih nuspojava

Rezultati: Naši rezultati ukazuju na učinkovitost liječenja bevcizumabom u HHT bolesnika (70%). Učinak bevcizumaba ima značajan utjecaj i na kvalitetu života tih bolesnika.

INTERFERENCIJA BIOKEMIJSKIH TESTOVA U BOLESNIKA LIJEČENOG ELTROMBOPAGOM

GAČINA P., Rinčić G., Matijaca H., Agejev A., Novaković Coha S.

KBC Sestre Milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

pgacina6@gmail.com

Ključne riječi: imuna trombocitopenija, eltrombopag, biokemijski testovi, interferencija, lipidi

46 godišnji bolesnik s ranije dijagnosticiranom imunom trombocitopenijom (ITP) hospitaliziran je zbog laboratorijskih i kliničkih znakova trombocitopenije tj. hematoma i hematurije.. Prethodno je liječen metilprednizolonom, imunoglobulinom, rituksimabom i romiplostinom. Ovog puta smo se odlučili za liječenje eltrombopagom, peroralnim agonistom tromboetinskih receptora u dozi od 50mg dnevno prema smjernicama koje se koriste kao trajna terapija u drugoj ili kasnijoj liniji liječenja bolesnika s ITP-om.

Prije početka liječenja eltrombopagom rutinski biokemijski nalazi su bili uredni izuzev vrijednosti triglicerida (3,5 mmol/L). Nakon primjene eltrombopaga ponavljali smo biokemijske nalaze svaka 2 tjedna, ukupno pet puta. Iz ponovljenih nalaza zapažamo značajan porast lipidograma i to kolesterola s 4,4 na 6–8,1 mmol/L, HDL-a s 1,1 na 1,1–1,6 mmol/L, LDL-a s 1,6 na 2,9–3,9 mmol/L i triglicerida s 3,5 na 5,0–8,9 mmol/L. Napominjemo da je isključen mogući utjecaj drugih lijekova te nije bilo promjena u količini i učestalosti konzumiranja masnoća i alkohola. Također nije bilo laboratorijskih niti kliničkih znakova oštećenja jetre ili poremećaja rada štitnjače. Isto tako, nije bilo promjena vrijednosti ukupnog bilirubina i kreatinina kao što se navodi u uputstvima lijeka. Prema

navedenom kao i podatku iz laboratorija da serum ni u jednom slučaju nije bio lipemičan, smatram da je interferencija lijeka s biokemiskim testovima bio uzrok hiperlipidemije.

Eltrombopag je inače vrlo obojena molekula zbog čega postoji interferencija s biokemijskim testovima. Do sada u literaturi nije bilo opisanog slučaja o utjecaju eltrombopaga na vrijednosti lipida. U svrhu dobivanja valjanih rezultata biokemijskih nalaza preporuča se korelacija s kliničkom slikom, ponovno testiranje, primjena drugih biokemijskih testova kao i metoda razrjeđivanja.

Potporna terapija

TRANSFUZIJSKE REAKCIJE U HEMATOLOŠKIH BOLESNIKA – NEKAD I DANAS

BOJANIĆ I.¹, Lukić M.¹, Plenković F.¹, Raos M.¹, Medenjak M.², Golubić Čepulić B.^{1,2}

¹ Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, KBC Zagreb

² Zdravstveno veleučilište Zagreb

ines.bojanic@kbc-zagreb.hr

Ključne riječi: transfuzijsko liječenje, transfuzijske reakcije, hematološki bolesnici

Cilj: Rizik pojave transfuzijskih reakcija (TR) ovisi o obilježjima primatelja i kvaliteti krvnih pripravaka. Cilj rada je analizirati utjecaj promjena u kvaliteti krvnih pripravaka na učestalost transfuzijskih reakcija (TR) u hematoloških bolesnika liječenih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb.

Metode: U radu su analizirane TR prijavljene u razdoblju od 1993. do 2019. god. Pripravci sa smanjenim brojem leukocita su od 1993. do 2004. god. korišteni samo u rizičnim skupinama bolesnika (transplantirani bolesnici, trudnice, djeca, prethodne TR), a od 2005. god. u liječenju svih hematoloških bolesnika. Od 2016. god. u proizvodnji koncentrata trombocita (KT) koristi se aditivna otopina pa sadrže manje plazme.

Rezultati: U analiziranom razdoblju prijavljeno je 1096 TR kod 827 hematoloških bolesnika (46% muškaraca i 54% žena). Medijan dobi bio je 45 godina (raspon 18–93). Najčešći simptomi su bili porast temperature (54,5%), zimica (54,4%) i tresavica (51,7%). Najučestalije su bile febrilne nehemolitičke transfuzijske reakcije (FNHTR) (70%) i alergijske reakcije (21%).

Tijekom godina učestalost TR se smanjuje: od 1993. do 2004. medijan TR/god. bio je 69 (raspon 31–96), od 2005.–2015. medijan TR/god. 20 (raspon 11–36), a od 2016. do 2019. medijan TR/god. 11 (6–15).

Najviše TR prijavljeno je na KT (65,8%). Učestalost TR na KT iznosi 0,2%, a najčešće su bile FNHTR (70,6%) i alergijske reakcije (24,5%). Primjenom KT sa smanjenim brojem leukocita u aditivnoj otopini incidencija TR smanjena je s 43,8/1000 na 2/1000 transfundiranih doza KT.

Učestalost TR na koncentrate eritrocita (KE) iznosi 0,3%; najčešće su bile FNHTR (70,9%), alergijske (11,7%) i odgođene serološke reakcije (10,7%). Primjenom KE sa smanjenim brojem leukocita incidencija TR smanjena je s 8,4/1000 na 1/1000 transfundiranih doza KE.

Na transfuziju svježe smrznute plazme najčešće su se javile alergijske (61,9%) i anafilaktoidne reakcije (9,5%), a u analiziranom razdoblju nije bilo značajne promjene incidencije TR.

Zaključak: Unatoč povećanju potrošnje krvnih pripravaka, broj TR u hematoloških bolesnika se smanjuje. FNHTR na transfuzije KE i KT se najvjerojatnije smanjuju zbog poboljšanja kvalitete krvnih pripravaka koji danas zbog promjene u proizvodnji sadrže manje leukocita i plazme. Opažen je i trend smanjenja alergijskih TR, ali s obzirom da su one često blage, moguće je i da ih se neredovito prijavljuje.

L. DONOVANI INFECTION MIMICKING HAEMOPHAGOCYTIC SYNDROME AND AUTOIMMUNE HEPATITIS

ŠIMUNIĆ M., Miljak A., Dobričić A., Vujčić M., Vicelić-Čutura L., Petrić M., Galušić D.

Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska
msimunic@kbsplit.hr

Ključne riječi: kala-azar, *Leishmania donovani*, autoimune bolesti, parazitne infekcije, sekundarna hemokromatoza

Visceral leishmaniasis, (synonym: kala-azar) is a serious, potentially lethal, protozoan infection caused by members of genus *Leishmania*. It is often associated with autoimmune phenomena. In parallel with the common symptoms (intermittent fever, weight loss, hepatosplenomegaly, anemia), published data indicate a tendency of this disease to mimic, trigger or exacerbate autoimmunity-related diseases, such as systemic lupus erythematosus, serum sickness, rheumatoid arthritis, and autoimmune hepatitis (AIH), among others. Herein we report a case of a 53-year-old male patient who presented to the Emergency, and was hospitalized in the Haematology unit due to fatigue, night sweats and weight loss >10 kg in a year. Clinical examination revealed 38.4 °C axillary temperature, cervical and inguinal lymphadenopathy, hepatomegaly and borderline splenomegaly. Initial laboratory workup revealed: a mildly impaired liver function, iron overload, nephrotic syndrome, a positive direct antiglobulin test, borderline IIF-Ab and positive ASMA. Bone marrow cytologic and pathohistologic analyses detected up to 17% of plasma cells and highly positive iron staining. Hilar, periaortal, pericaval, hepatogastric and hepatoduodenal lymphadenopathy with nodes' diameter of up to 36 mm were visualized in an MSCT scan of the chest, abdomen and pelvis. We ruled out plasmacytoma due to non-clonality of plasma cells in hypergammaglobulinaemia. Empiric antibiotic therapy yielded no betterment of symptoms. Determining parasite-specific immunoglobulin titer and a liver biopsy led to the correct diagnosis of visceral leishmaniasis, confirmed by a pathohistological analysis of a liver biopsate. This allowed for initiating an adequate treatment in an Infectology unit.

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica

INFUZIJE DARIVATELJEVIH LIMFOCITA I NJIHOV UTJECAJ NA ISHOD LIJEČENJA TRANSPLANTACIJOM

ĐAKOVIĆ AM.¹, Duraković N.^{1,2}, Perić Z.^{1,2}, Desnica L.², Serventi Seiwert R.², Vrhovac R.^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

² KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

annamarijadakovic@gmail.com

Ključne riječi: DLI, GVHD, profilaksa, kimerizam, relaps

Uvod: Posttransplantacijska primjena infuzije darivateljevih limfocita (DLI prema eng. donor lymphocyte infusion) postupak je koji se uspješno primjenjuje u liječenju i profilaksi relapsa bolesti nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica (KMS). Najznačajnija nuspojava takvog terapijskog pristupa, koja se javlja u otprilike 70% pacijenata, je razvoj GVHD-a.

Cilj: Analiza ishoda primjene DLI-a kod pacijenata liječenih u Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb u razdoblju 2016.–2018. godine.

Metode: Retrospektivno su analizirani podaci 40 pacijenata koji su u navedenom razdoblju liječeni primjenom DLI-a. Prikupljeni su podaci o spolu i dobi pacijenata, osnovnoj dijagnozi, datumu i značajkama alogenične transplantacije KMS-a, indikacijama za primjenu i značajkama DLI-a, razvoju GVHD-a, razlozima prestanka te ishodu terapije.

Rezultati: Najveći broj pacijenata uključenih u istraživanje bolovao je od ALL-a i AML-a. Srednje vrijednosti primijenjenih početnih doza DLI-a iznosile su $0,47 \times 10^7$ CD3+ stanica nakon haploidentične transplantacije, $0,61 \times 10^7$ CD3+ stanica nakon srodne te $0,50 \times 10^7$ CD3+ stanica nakon nesrodne HLA podudarne transplantacije. Indikacija za primjenu DLI-a kod glavnine pacijenata (57,5%) bio je relaps bolesti. Kod ostatka pacijenata DLI je bio indiciran zbog prisutnosti nepotpunog darivateljevog kimerizma (32,5%) te profilaktički zbog visokorizične bolesti (10,0%). Medijan ukupnog broja primljenih doza DLI-a nakon srodne i nesrodne HLA podudarne transplantacije iznosio je 3 doze po pacijentu, a nakon haploidentične transplantacije 2 doze po pacijentu. Primjenom DLI-a kod 22,5% pacijenata postignut je uspjeh u uspostavi kompletne remisije, a stopostotni darivatelj kimerizam postignut je kod 15,0% pacijenata. Željeni terapijski odgovor nije postiglo 62,5% pacijenata. GVHD je evidentiran kod 46,2% pacijenata liječenih zbog nepotpunog kimerizma, kod 50% liječenih profilaktički te kod 39,1% liječenih zbog relapsa, ali nije bio uzrokom smrti nijednog pacijenta u ovom istraživanju. Medijan praćenja pacijenata bio je 471 dan od prvog DLI-a. Kod pacijenata liječenih DLI-om zbog relapsa, preživljenje je iznosilo 43,5%, u onih liječenih zbog nepotpunog kimerizma 61,5%, a kod pacijenata liječenih profilaktički 75,0%.

Zaključak: Unatoč značajnom riziku od razvoja GVHD-a, DLI predstavlja učinkovito oruđe u kontroli bolesti u poslijetransplantacijskom razdoblju. Uspjeh terapije u istraživanju bio je nešto bolji u slučajevima kada se DLI primijenio profilaktički i zbog nepotpunog kimerizma u odnosu na primjenu u liječenju relapsa, no ta razlika nije bila statistički značajna ($p > 0,05$).

HLA-A~B~C~DRB1 HAPLOTYPE FREQUENCY STUDIES CONTRIBUTE TO UNRELATED DONOR SEARCH OUTCOMES IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

MASKALAN M.¹, Grubic Z.¹, Stingl Jankovic K.¹, Burek Kamenaric M.¹, Vrhovac R.², Serventi Seiwerth R.², Mikulic M.², Durakovic N.², Zunec R.¹

¹Tissue Typing Centre, Clinical Department for Transfusion Medicine and Transplantation Biology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

²Department of Hematology, Internal Clinic, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

mmaskala@kbc-zagreb.hr

Keywords: HLA, hematopoietic stem cell transplantation, HLA haplotypes, matched unrelated donor, Croatian population

Aim: The aim of the present study was to validate current donor selection strategies analyzing the distribution of HLA haplotypes among a group of patients who underwent unrelated hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Croatia in order to evaluate the probability of finding a matched unrelated donor (MUD) in the national or international registry. Namely, recent studies about HLA haplotype polymorphism in the Croatian population revealed frequent (rank 1–100), less frequent (rank 101–1000) and rare (rank >1000) HLA-A~B~C~DRB1 haplotypes based on their frequencies.

Methods: All patients (N=261) were tested for HLA-A, -B, -C and -DRB1 alleles at high resolution by Polymerase Chain Reaction – Sequence Specific Oligonucleotide probes (PCR-SSO) and Sequence Specific Primers (PCR-SSP) methods.

Results: Patients carrying two frequent haplotypes are significantly more often finding a national donor (n=66) than international donor (n=195) (12.64% vs. 5.37%, $P<0.0001$), while patients carrying two rare haplotypes significantly more often find an international donor (11.11% vs. 0.77%, $P=0.0079$). The same states for the patients carrying one frequent and one rare HLA haplotype, which was observed in 45 patients (17.23%) that found international donor and in just seven patients (2.68%) with a national donor ($P=0.0320$). Looking at the HLA matching between patients and their MUDs, both patients with two frequent HLA haplotypes as well as patients with one frequent and one less frequent HLA haplotype more often found 8/8 HLA matched MUD than HLA mismatched donor (24.73% vs. 1.33%, $P<0.0001$ and 36.56% vs. 6.67%, $P<0.0001$, respectively). Patients with one less frequent and one rare HLA haplotype or two rare HLA haplotypes more often found a donor with a single mismatch at any of the analyzed HLA loci (29.33% vs. 8.06%, $P<0.0001$ and 28.01% vs. 5.38%, $P<0.0001$, respectively).

Conclusion: The presence of at least one frequent HLA haplotype represents a positive predictive factor for finding a HLA fully matched donor in our national registry while patients bearing less frequent or rare HLA haplotypes will mostly benefit from finding a donor worldwide.

SEDAM GODINA MULTIDISCIPLINARNOG TIMA ZA KRONIČNU BOLEST PRESATKA PROTIV PRIMATELJA I DRUGE KASNE KOMPLIKACIJE NAKON TRANSPLANTACIJE KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA U KBC ZAGREB

PULANIĆ D.¹, Desnica L.², Serventi-Seiwerth R.², Duraković N.¹, Perić Z.¹, Lelas A.², Mravak Stipetić M.³, Petriček I.⁴, Bilić E.⁵, Čević R.⁶, Vukić T.⁷, Ljubas Kelečić D.⁸, Mazić S.⁹, Bojanić I.⁹, Zadro R.¹⁰, Batinić D.¹⁰, Bilić E.¹¹, Vrhovac R.¹, Nemet D.¹, Pavletić S.Ž.¹²

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

²Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

³Zavod za oralnu patologiju, Klinika za stomatologiju KBC Zagreb i Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

⁴Klinika za oftalmologiju KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

⁵Klinika za neurologiju KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

⁶Klinika za dermatologiju KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

⁷Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedsku pomagala KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

⁸Odjel za kliničku prehranu Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

⁹Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

¹⁰Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

¹¹Zavod za hematologiju i onkologiju Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

¹²National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, SAD

dpulanic@yahoo.com

Ključne riječi: kronična bolest presatka protiv primatelja, alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica, kasne komplikacije transplantacije

Cilj: Kronična bolest presatka protiv primatelja (eng. chronic Graft-versus-Host disease, cGvHD) je kompleksna aloimunosna i autoimunosna bolest koja je najvažnija kasna komplikacija nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS). Bolest zahvaća različite organske sustave (kožu, oči, usta, jetru, gastrointestinalni sustav, pluća, muskuloskeletni sustav i genitourinarni sistem), te zahtijeva multidisciplinarni pristup. Cilj ovog rada je prikazati rezultate Multidisciplinarnog tima za cGvHD i druge kasne komplikacije nakon TKMS osnovanog 2013. godine u KBC Zagreb.

Metode: Prikazana je analiza bolesnika nakon alogenične TKMS koji su evaluirani u Multidisciplinarnom timu od 6/2013. do 7/2020., kao i ostale aktivnosti tima.

Rezultati: Detaljno je evaluirano 158 bolesnika nakon alogenične TKMS, od kojih je u 104 (dob 47 (9–71) godina, 51% muški) potvrđena dijagnoza cGvHD prema NIH kriterijima. U cGvHD bolesnika najčešća osnovna bolest bile su akutne leukemije (69,2%) i kronične mijeloproliferacije (17,3%), 73,1% primilo je periferne matične stanice a 65,4% imalo je prethodni akutni GvHD. Vrijeme od alogenične TKMS do evaluacije bilo je 366 (61–9478) dana, vrijeme od alogenične TKMS do dijagnoze cGvHD-a 266 (54–6036) dana. 83,7% imali su klasični cGvHD, 49,0% umjereni a 43,3% teški ukupni cGvHD. Najčešće zahvaćeni organi s cGvHD-om bili su usta (55,8%), oči (54,8%) i koža (54,8%). cGvHD bolesnici su longitudinalno evaluirani 3 (1–10) puta. Tim je imao potporu projekta fonda „Jedinstvo uz pomoć znanja“ (engl. Unity Through Knowledge Fund) (2013.–2015.) i projekta Hrvatske zaklade za znanost IP-2016-06-8046 (2017.–2021.). Članovi tima aktivno sudjeluju u europskom COST projektu cGvHD Eurograft (od 2018.), te u najnovijem NIH cGvHD konsenzusu (2020. godina). Znanstveno-istraživačke i edukacijske aktivnosti očitovale su se i kongresnim priopćenjima i publikacijama u časopisima, izradom više doktorskih disertacija i diplomskih radova, pokretanjem predmeta o cGvHD-u na Poslijediplomskom studiju hematologije Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, edukacijom članova tima u inozemnim centrima te organizacijom četiri međunarodna simpozija o cGvHD-u u Zagrebu (2013., 2015., 2016. i 2018. godine).

Zaključak: Multidisciplinarni tim za cGvHD i druge kasne komplikacije nakon TKMS s više od 35 kliničkih i laboratorijskih specijalista različitih profila pruža preciznu interdisciplinarnu evaluaciju i napredak u liječenju cGvHD-a, te pozicioniranje zagrebačkog centra na jedno od vodećih mjesta u Europi u ovom važnom biomedicinskom području.

ALOGENIČNA TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA BOLESNIKA S MIJELOFIBROZOM U KBC ZAGREB OD 2010. DO 2020. GODINE

VRHOVAC R., Serventi-Seiwerth R., Duraković N., Perić Z., Desnica L., Mikulić M., Bojanić I., Grubić Z.

Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska
rvrhovac@mef.hr

Ključne riječi: mijelofibroza, alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica

Cilj i metode: Retrospektivno analizirati ishode 39 bolesnika s mijelofibrozom liječenih alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica u KBC Zagreb od 2010. do 2020. godine.

Rezultati: Transplantirano je 13 žena i 26 muškaraca, raspona dobi od 31 do 64 godina (medijan 54). Njih 29 (74,4%) imalo je primarnu, a 10 (25,6%) sekundarnu mijelofibrozu. Za značajan broj bolesnika, osobito onih transplantiranih na početku ovog razdoblja nedostaju podaci za izračun prognostičkog indeksa prije transplantacije, no većina ih je pripadala u skupinu visoko-srednjeg rizika. Deset bolesnika (25,6%) primilo je matične stanice od srodnog, 27 (69,2%) od nesrodnog, a 2 (5,1%) od haploidentičnog darivatelja. Osim 5 bolesnika koji su primili mijeloablativno kondicioniranje (MAC), svi su ostali (34 bolesnika, 87,2%) primili kondicioniranje smanjenog intenziteta (RIC), u najvećem broju slučajeva FluBu3ATG. Samo su 2 bolesnika primila matične stanice iz koštane srži, dok su ostali primili periferne krvotvorne matične stanice. Medijan broja infundiranih CD34+ stanica iznosio je $6,36 \times 10^6/\text{kg TT}$ (raspon 1,9–28,65). Kumulativno ukupno preživljenje (OS) svih bolesnika nakon medijana praćenja od 546 dana (raspon 18–3353) iznosi 57,9%. Jedan bolesnik transplantiran od haploidentičnog donora umro je od sepse u prvim tjednima nakon transplantacije, a drugi godinu dana nakon transplantacije nakon niza infektivnih komplikacija. Iako na ovom broju bolesnika razlike nisu dosegle razinu statističke značajnosti bolesnici transplantirani od srodnih darivatelja imali su bolji ishod od onih koji su primili transplantat od nesrodnih donora (OS 75% vs 55,9%, $p=0,31$), oni bez splenomegalije prije kondicioniranja od onih s palpabilnom slezenom (OS 75% vs 53,6%, $p=0,11$) te bolesnici koji su mogli primiti mijeloablativno kondicioniranje u odnosu na većinu koja je primila RIC (OS 100% vs 49,7%, $p=0,07$). Broj infundiranih CD34+ stanica viši ili niži od medijana od $6,36 \times 10^6/\text{kg TT}$ nije imao osjetnog utjecaja na ishod (OS 61,2% vs 54,5%, $p=0,9$) kao niti dijagnoza, primarna ili sekundarna mijelofibroza (OS 58,7% vs 56%, $p=0,85$).

Zaključak: Alotransplantacija i dalje predstavlja jedinu kurativnu opciju za bolesnike s mijelofibrozom. Šira dostupnost donora i novi lijekovi, prije svih ruksolitinib omogućuju ovaj vid liječenja sve većem broju bolesnika. Kandidate za transplantaciju treba pažljivo birati, a terapijske postupke prije i nakon transplantacije optimizirati na temelju suvremenih saznanja.

MIDOSTAURIN U TERAPIJI ODRŽAVANJA FLT3-ITD+ AML NAKON ALOGENIČNE TRANSPLANTACIJE.

DURAKOVIĆ N.^{1,2}, Desnica L.², Perić Z.^{1,2}, Serventi Seiwerth R.², Radić Antolčić M.³, Zadro R.³, Vrhovac R.^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

² Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

³ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb,

nadira.durakovic@mef.hr

Ključne riječi: AML, midostaurin, alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica, održavanje, FLT3-ITD

Mutacije u genu za FMS-sličnu tirozin kinazu 3 (FLT3) javljaju se u 30% oboljelih od AML. Interna tandem duplikacija (ITD), najčešći tip mutacije, prisutna je u 25% svih pacijenata s AML i povezana s lošom prognozom. U ovih bolesnika je indicirana alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica (aloTKMS) u prvoj kompletnoj remisiji ali je relaps bolesti nakon transplantacije čest. Recentno je pokazano da terapija održavanja sorafenibom donosi bolje ukupno i preživljenje bez relapsa. Podaci za midostaurin još uvijek nisu dostupni.

Cilj: Analiza primjene FLT3 inhibitora midostaurina u terapiji održavanja nakon aloTKMS kod pacijenata liječenih u KBC-u Zagreb.

Metode: Retrospektivna analiza ishoda 10 pacijenata koji su primali midostaurin u terapiji održavanja nakon aloTKMS. Prikupljeni su podaci o tijeku bolesti, primjeni FLT3 inhibitora prije transplantacije, značajkama aloTKMS-a, terapiji održavanja i ishodu liječenja.

Rezultati: Ukupno 10 bolesnika, 6 žena i 4 muškaraca (medijan dobi 52 godine, raspon 27–69) primalo je midostaurin u terapiji održavanja nakon transplantacije. Šest bolesnika (60%) je primalo FLT3 inhibitor (midostaurin) prije transplantacije. U trenutku transplantacije je 8 bolesnika (80%) bilo u kompletnoj molekularnoj remisiji, jedna bolesnica je bila molekularno a jedna imunofenotipski pozitivna. Terapija održavanja je započela 141 dan (medijan, raspon 63–368) nakon transplantacije, medijan trajanja terapije bio je 278 dana (raspon 41–365). Četiri bolesnika (40%) su dovršili planiranih godinu dana terapije, 3 bolesnika su prekinula liječenje (2 radi gastrointestinalnih nuspojava, 1 radi citopenija te razvoja GVHD). Nakon medijana praćenja od 14 mjeseci jedna bolesnica je (10%) imala relaps bolesti (bolesnica je imala rezidualnu bolest trenutku transplantacije), a jedna bolesnica je umrla radi razvoja GVHD.

Zaključak: Temeljem našeg iako limitiranog iskustva čini se da je opravdano u terapiji održavanja koristiti i midostaurin, obzirom na ograničenu dostupnost sorafeniba u ovoj indikaciji. Nuspojave su moguće, no većina bolesnika dobro tolerira lijek, a incidencija relapsa u ovoj maloj skupini bolesnika je niža od očekivane. Dodatna tri bolesnika su u našem centru primala i sorafenib u održavanju, dva radi prethodnog relapsa bolesti tijekom terapije midostaurinom. Prospektivno randomizirano istraživanje je nužno kako bi se potvrdila jednaka djelotvornosti, no dostupnost sve više FLT3 inhibitora na tržištu će svakako doprinijeti boljem ishodu liječenja ove skupine bolesnika.

LETERMIVIR (PREVYMIS) U PROFILAKSI CMV INFEKCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE ALOGENIČNIH KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA-DOSADAŠNJA ISKUSTVA U ZAVODU ZA HEMATOLOGIJU KBC ZAGREB

DESNICA L., Duraković N., Perić Z., Serventi Seiwert R., Sertić D., Mikulić M., Rončević P., Vrhovac R.

KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

ldesnica@kbc-zagreb.hr

Ključne riječi: CMV, alogenična, transplantacija, profilaksa, reaktivacija

Cilj: Budući da je CMV reaktivacija predstavlja značajan klinički problem u populaciji pacijenata koji su primili alogenične krvotvorne matične stanice (aloTKMS) te da se u KBC Zagreb od sredine 2019. koristi letermovir u profilaksi ove infekcije, cilj je analizirati populaciju bolesnika koja je primila ovaj lijek i prikazati naša dosadašnja iskustva. Do prije godinu dana u Zavodu za hematologiju provodilo se preemtivno liječenje.

Pozitivan CMV staus (IgG+) prije aloTKMS važan je rizični faktor za CMV infekciju i bolest. CMV infekcija se pojavljuje u otprilike 60–80% slučajeva nakon aloTKMS bez CMV profilakse. CMV se reaktivira rano nakon aloTKS, a u 30% slučajeva u prvih 30 dana. Bilo koja razina CMV viremije je povezana s povećanim mortalitetom u prvih godinu dana nakon aloTKMS. Rezultati: Od sredine 2019. do danas 86 pacijenta (50% žena); medijan godina 50, većinom transplantiranih od nesrodnog donora (62%) i zbog akutne leukemije (53%), nakon kondicioniranja reduciranog intenziteta (81%) započela su terapiju letermovirom, a s primjenom lijeka počeli su unutar 30 dana nakon aloTKMS. Svi su bili CMV IgG pozitivni. Od imunosupresivne terapije primali su većinom ciklosporin zbog čega su primali dozu od 240 mg, a dvoje ih je primalo takrolimus te letermovir u dozi od 480 mg. Od 86 pacijenta 16 (18.6%) pacijenta reaktiviralo je CMV, medijan reaktivacije bio je 44 dana; 9 rano unutar 100 dana, a 7 nakon 100-tog dana. Kod 14 pacijenata započeto je liječenje valganciklovirom, dvoje su imali vrlo mali broj kopija virusa. Kod jedne pacijentice primjetili smo moguće nuspojave povezane s lijekom; bolovi u zglobovima i mišićima.

Zaključak: Dosadašnja iskustva pokazala su da je letermovir efikasan lijek, uz siguran profil primjene, bez većih nuspojava, te da je promjena paradigme s preemtivne terapije u profilaksu opravdana; bilježimo manje CMV reaktivacija u razdoblju opservacije, bez utjecaja na engraftment. Letermovir je novi lijek, iskustva su kratka i ograničena, te su potrebne daljnje studije na većem broju bolesnika.

ISKUSTVO KBC ZAGREB U PRIKUPLJANJU KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA UZ PRIMJENU PLERIKSAFORA U PERIODU OD 2009.–2019.

MAZIĆ S., Bojanić I., Burnać I.L., Bašić Kinda S., Mikulić M., Pulanić D., Boban A., Vodanović M., Sertić D., Serventi Seiwert R., Batinić J., Dujmović D., Rončević P., Aurer I., Golubić Čepulić B.

Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska
smazic@kbc-zagreb.hr

Ključne riječi: pleriksafor, loš mobilizator, preemtivna primjena

Cilj: Pleriksafor se koristi za mobilizaciju krvotvornih matičnih stanica (KMS) samostalno ili u kombinaciji s faktorom rasta granulocita (G-CSF), nakon neuspjelog mobilizacijskog ciklusa ili preemtivno. Cilj ovog rada je prikazati 11 godina iskustva u primjeni pleriksafora u KBC Zagreb.

Metode: Retrospektivno su analizirani ishodi postupaka mobilizacije i prikupljanja KMS u periodu od siječnja 2009. do prosinca 2019.g. Rezultati u prvih 5 g., kada je pleriksafor uglavnom korišten za ponovljene mobilizacije, uspoređeni su periodom od 2014.g. do danas kada se počeo koristiti preemtivno u loših mobilizatora (definirano kao broj CD34+ stanica u perifernoj krvi <10 x 10⁶/L).

Rezultati: U razdoblju od 2009.–2013., od 434 pacijenata koji su prikupljali autologne KMS kod 55 je trebalo ponoviti mobilizaciju (12,7%). Kod 39 pacijenata primjenjen je samo G-CSF a kod 16 (29%) je dodan i pleriksafor. U ovoj skupini bilo je 10 muškaraca i 6 žena s dijagnozama Non-Hodgkin (NHL, n13) i Hodgkin limfoma (MH, n3). Zabilježeno je 37 neuspjelih mobilizacija (67,3% kod ponovljenih, 8,5% ukupno) od kojih jedna i uz pleriksafor (6,3%).

Od 2014. do kraja 2019.g., kod ukupno 524 pacijenta je učinjeno prikupljanje perifernih KMS, a u 48 loših mobilizatora je primjenjen pleriksafor u prvom mobilizacijskom ciklusu. Od 13 pacijenata kod kojih je ponovljena mobilizacija (2,5%) 10 je bilo iz pleriksafor grupe. Ukupno su 53 pacijenta primila pleriksafor; 26 žena i 27 muškaraca, medijan dobi 58 (8–71) s dijagnozama: 32 NHL, 5 MH, 10 MM, 1 neuroblastom, 1 nefroblastom, 2 sarcoma Ewing, 1 seminom i 1 solidni tumor. U ovom razdoblju imali smo 3 neuspjele mobilizacije (23% u ponovljenim ciklusima, 0,57% ukupno). Od 10 ponovljenih mobilizacija s pleriksaforom, 3 pacijenta (23%) i dalje nisu prikupila adekvatan transplantat (1M/2Ž, medijan dobi 42 (33–58), dijagnoza NHL, učinjene po 4 leukaferoze). Medijan broja leukaferoze za adekvatno prikupljanje transplantata bio je 2 kod preemtivne primjene te 4 u ponovljenim mobilizacijama.

Zaključak: Naše iskustvo pokazuje da preemtivna upotreba pleriksafora u loših mobilizatora povećava uspjeh prikupljanja perifernih KMS, međutim treba dodatno rasjasniti razloge neuspjele mobilizacije unatoč njegovoj primjeni. Ustanove bi trebale izraditi vlastiti algoritam za postupanje s lošim mobilizatorima uz evši u obzir financijski utjecaj na ukupne troškove mobilizacije.

DUGOTRAJNO PREŽIVLJENJE BOLESNIKA S MULTIPLIM MIJELOMOM (MM) NAKON TRANSPLANTACIJE AUTOLOGNIH KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA (ASCT) U ODNOSU NA DOSTUPNOST NOVIH LIJEKOVA

JAKŠIĆ O., Prka Ž., Piršić M., Mitrović Z., Sorić E., Čičić D., Vasilj T., Jonjić Ž., Lucijanić M., Maričić I., Džepina G., Kušec R., Pejša V.

KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska
ojaksic@kdb.hr

Ključne riječi: multipli mijelom, transplantacija, bortezomib, lenalidomid

ASCT nakon kondicioniranja visokim dozama melfalana (Mel200) značajno produljuje preživljavanje bolesnika s MM-om i u doba novih lijekova (inhibitori proteasoma i IMiDs). Obzirom na relativno nisku toksičnost, može se provesti više ASCT-a, a pokazalo se da dvostruka (tandem) ASCT u početnom dijelu liječenja može značajno produbiti odgovor i produljiti preživljenje.

U doba novih lijekova, s novim mogućnostima konsolidacije i održavanja, postoji tendencija liječenje pojedinačnom ili odgođenom drugom transplantacijom. U RH, bortezomib, iako je bio dostupan za liječenje u 2. i 3.

liniji, tek je nedavno (2/2018) postao dostupan u 1. liniji, dok je lenalidomid dostupan od 10/2014 u 3. liniji a od 2/2018 u 2. liniji.

U analizu su uključeni svi bolesnici s MM-om transplantirani između 7/2007 i 12/2019. Ukupno je transplantiran 101 bolesnik s MM, 54 muškarca i 47 žena. Obzirom na dostupnost novih lijekova za konsolidaciju i održavanje, plan našeg tima je bio ako je izvedivo, tandem transplantacija (unutar 6mj.).

Tijekom navedenog razdoblja učinjeno je ukupno 165 transplantacija, odnosno 61 tandem, 34 jednostrukih, 1 dvostruka i 1 trostruka (takozvano odgođene – u relapsu), a druga ASCT je planirana kod 4 bolesnika. Medijan dobi bolesnika nakon 1 ASCT iznosio je 58 godina (raspon 28–69). Ukupno 69 (60%) bolesnika liječeno bortezomibom prije ASCT-a. Medijan praćenja je 36 mjeseci (0–133 mjeseci). Medijan ukupnog preživljenja nakon 1. transplantacije je 89 mjeseci. Ukupna smrtnost povezana s transplantacijom je <3%, dok je ukupni odgovor nakon posljednje transplantacije >90%. Nisu utvrđene značajne razlike u preživljenju u odnosu na spol, dob, ISS, Ig tip, tip lakih lanaca, bubrežnu funkciju, početno liječenje ili održavanje poslije transplantacije. Kod bolesnika koji su uspješno prošli dvostruku transplantaciju, postoji trend boljeg preživljenja ($p = 0,05\%$), ali s korekcijom rane smrtnosti koja je isključila mogućnost druge ASCT, trend je izgubljen. Također nema razlike u preživljavanju između bolesnika transplantiranih prije 2014. te poslije (različita dostupnost novih lijekova).

Prema našem iskustvu, ASCT je učinkovita i sigurna metoda u liječenju MM. Potencijalne koristi od ranog liječenja novim lijekovima mogu biti umanjene nedostatkom učinkovitih mogućnosti liječenja kasnije. Povećana dostupnost novih lijekova prije i nakon transplantacije, može dovesti do novog pozicioniranja ove važne metode liječenja.

POKAZATELJI INFLAMACIJE U RAZLIČITIM KLINIČKIM FENOTIPSKIM SKUPINAMA OBOLJELIH OD KRONIČNE BOLESTI PRESATKA PROTIV PRIMATELJA

ZELIĆ KEREPA.1, Sabol I.2, Desnica L.1, Lelas A.1, Babić A.3, Kurić L.3, Perić Z.1,4, Duraković N.1,4, Serventi Seiwerth R.1, Batinić D.3,4, Kušec V.3,4, Vrhovac R.1,4, Pavletić S.Ž.5, Pulanić D.1,4

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb, Hrvatska

²Zavod za molekularnu medicinu, Laboratorij za molekularnu virologiju i bakteriologiju, Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, Zagreb, Hrvatska

³Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb, Hrvatska

⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata ul. 2, Zagreb, Hrvatska

⁵Immune Deficiency Cellular Therapy Program, Center for Cancer Research (CCR), National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD, USA

azelic987@gmail.com

Ključne riječi: kronična bolest presatka protiv primatelja, biomarkeri, pokazatelji inflamacije, klinički fenotipi, inflamatorni fenotip, sklerotični fenotip

Cilj: Prema prijedlogu Cooke i suradnika (BBMT,2017) kliničke manifestacije kronične bolesti presatka protiv primatelja (engl. chronic graft versus host disease – cGVHD) mogu se grupirati ovisno o dominantnom fenotipu (inflamatorni i sklerotični) te sukladno tome imaju i distinktnu podležu patofiziološke procese. Cilj ovog istraživanja jest ispitati odražavaju li laboratorijski pokazatelji inflamacije koje koristimo u svakodnevnoj kliničkoj praksi imunološke procese pojedinog fenotipa.

Metode: Pedeset sedam bolesnika (78 uzoraka) liječenih alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (aloTKMS), obrađeno je u Multidisciplinarnom cGVHD timu u KBC Zagreb (4/2017. – 12/2019., HRZZ projekt IP-2016-06-8046), od kojih je u 46 potvrđen cGVHD, a preostalih 11 su bile kontrole (bolesnici nakon aloTKMS a bez cGVHD-a). Prema kliničkim manifestacijama, bolesnici su razvrstani su u inflamatorni (n=16), sklerotični (n=15) i mješoviti fenotip (n=15) cGVHD-a (prilagođeno prema Cooke i sur., BBMT, 2017). Bolesnici s istovremenim sklerotičnim i inflamatornim manifestacijama su mješovitog fenotipa. Laboratorijska obrada je uključila pokazatelje inflamacije povezane s cGVHD-om (Grković i sur. Leukemia, 2011).

Rezultati: U cGVHD skupini je medijan dobi 47 godina, 59% je bilo ženskog spola; 71% liječeno je zbog AML/MDS/ALL, a 47% bolesnika u trenutku pregleda nije primalo imunosupresivnu terapiju. Nije bilo značajne razlike prema dobi, spolu i imunosupresiji među fenotipskim skupinama cGVHD-a. Ukupni leukociti ($p=0,003$), monociti ($p=0,016$), neutrofilii ($p=0,007$), eozinofili ($p=0,007$) i trombociti ($p=0,018$) bili su statistički značajno viši u cGVHD skupini nego u kontrola, dok razlike u navedenim pokazateljima nisu nađene između fenotipskih skupina cGVHD-a. Nije bilo razlike u bazofilima, limfocitima, albuminu i ukupnim proteinima, komplementu,

te sedimentaciji eritrocita između cGVHD skupina kao niti u odnosu na kontrolnu skupinu. Feritin je bio statistički značajno snižen u sklerotičnoj skupini ($p=0,005$), kao i u odnosu na kontrole, dok je CRP neočekivano bio značajno najniži u inflamatornom obliku cGVHD-a (medijan 2,1 mg/L vs. miješoviti 4,9 mg/L i sklerotični 5,4 mg/L; kontrola 7,3 mg/L, $p=0,013$). Osjetljivost (78,3% AUC) i specifičnost (65,9% AUC) prema CRP-u su nedostatne za diskriminaciju cGVHD-a i ne-cGVHD-a, kao i između fenotipskih skupina cGVHD-a.

Zaključak: Ispitivani laboratorijski pokazatelji inflamacije u našem istraživanju nisu se pokazali dostatnim za diskriminaciju različitih kliničkih fenotipskih skupina cGVHD-a te su potrebna daljnja istraživanja specifičnih biomarkera za pojedini fenotip.

PRIKUPLJANJE AUTOLOGNIH MONONUKLEARNIH STANICA POSTUPKOM LEUKAFEREZE ZA POTREBE PROIZVODNJE CAR-T STANICA

BOJANIĆ I., Mazić S., Golubić B., Pavlović M., Bilić E., Bašić Kinda S., Dujmović D., Perić Z., Duraković N., Vrhovac R., Aurer I.

Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska
ines.bojanic@kbc-zagreb.hr

Ključne riječi: stanična terapija, CAR-T stanice, leukaferaza, DLBCL, ALL

Cilj: Prvi korak u proizvodnji CAR-T stanica je prikupljanje mononuklearnih stanica (MNS) postupkom leukaferaze. Od prosinca 2019. godine u Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju prikupljaju se MNS za proizvodnju tisagenlekleucela (Kymriah, Novartis). za potrebe liječenja bolesnika Zavoda za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti i Zavoda za hematologiju i onkologiju Klinike za dječje bolesti KBC Zagreb.

Metode: Tim za liječenje CAR-T stanicama KBC Zagreb upućuje bolesnike koji ispunjavaju kriterije za liječenje CAR-T stanica na leukaferazu. Stanice se prikupljaju CMNC procedurom na staničnom separatoru Spectra Optia i ukupan volumen krvi bolesnika obrađuje se 2 puta. Cilj je prikupiti $TNC \geq 2 \times 10^9$, $CD3+ \text{ limfocita} \geq 1 \times 10^9$ i $\geq 3\% CD3+ \text{ limfocita}$. Nakon prikupljanja kontrolira se kvaliteta pripravka leukaferaze, stanice se krioprezerviraju i pohranjuju do transporta. Krioprezervirane stanice se upućuju u pogon u kojem se proizvode CAR-T stanice koje se potom vraćaju u KBC Zagreb i na raspolaganju su za liječenje bolesnika.

Rezultati: U razdoblju od prosinca 2019. do kolovoza 2020. u Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju KBC Zagreb prikupljene su MNS za proizvodnju CAR-T za 6 bolesnika s difuznim B-velikostaničnim limfomom i 2 bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom. Medijan dobi bolesnika je 46 godina (raspon 13–69). Venski pristup je kod 5 bolesnika ostvaren putem perifernih vena, a kod 3 bolesnika korišten je centralni venski kateter. Kod svih bolesnika jednim postupkom afereze prikupljen je dovoljan broj stanica: medijan $TNC 11,2 \times 10^9 \times 10^9$ (raspon 7,2–20,8), $CD3+ \text{ stanica } 3,8 \times 10^9$ (raspon 2,3–11,1) i postotak $CD3+ \text{ stanica } 44,3\%$ (raspon 19,1–65,8). Medijan učinkovitost prikupljanja MNS stanica bio je 24,9% (5,79–31,2), što je značajno manje nego kod prikupljanja limfocita zdravih darivatelja. Kod 2 bolesnika je zbog zgrušavanja krvi tijekom prikupljanja uz standardnu antikoagulantnu otopinu citrata ACD-A trebalo dodati i heparin. Od neželjenih reakcija samo su se u jednog bolesnika javili simptomi hipokalcemije. Svi prikupljeni pripravci su uspješno krioprezervirani, a iz 5 koji su upućeni u proizvodni pogon uspješno je proizveden pripravak CAR-T stanica sa zadovoljavajućim brojem stanica: medijan CAR-T stanica $2,4 \times 10^8$ (raspon 1,5–3,8).

Zaključak: Prikupljanje autolognih mononuklearnih stanica postupkom leukaferaze sigurna i učinkovita metoda koja omogućuje prikupljanje dovoljnog broja stanica za potrebe proizvodnje CAR-T stanica.

Kazalo autora / Author' index

A

Aćamović Stipinović B. 44
 Agejev A. 64
 Andabak Rogulj A. 23
 Aralica G. 4, 45
 Aurer I. 3, 5, 15, 17, 26, 27, 31,
 37, 47, 52, 58, 73, 75

B

Babić A. 74
 Banchev A. 62
 Bardak A. 14
 Bašić-Kinda S. 3, 5, 22, 26, 27,
 31, 37, 47, 52, 58, 64, 73, 75
 Batinić D. 70, 74
 Batinić J. 5, 26, 31, 47, 52, 58,
 64, 73
 Batorova A. 62
 Berneš P. 29, 58
 Bilić E. 7, 14, 32, 33, 63, 70, 75
 Blaslov V. 17, 36, 58
 Boban A. 17, 18, 37, 52, 61, 63,
 64, 73
 Bogeljić Patekar M. 2, 21, 49
 Bojanić I. 66, 70, 71, 73, 75
 Brailo V. 23
 Brblić T. 57
 Brcić H. 54
 Brusić F. 10, 44
 Budisavljević I. 10, 44
 Bulj N. 24
 Burek Kamenaric M. 69
 Burnać I.L. 73
 Bušić I. 14

C

Cicic D. 12
 Coen D. 63
 Coen Herak D. 61
 Coha B. 1, 14, 15, 22, 35, 41
 Cvetnić Lj. 56

Č

Čaržavec D. 27
 Čaržavec D. 24
 Čeović R. 70
 Čerlek Crnički A. 11
 Čičić D. 10, 26, 28, 29, 30, 73
 Čolak Romić Z. 47
 Čubela M. 40

D

Davidović Mrsić S. 7, 12
 Deak D. 5, 57, 58
 Dejanović-Bekić S. 7
 Desnica L. 47, 52, 68, 70, 71,
 72, 74
 Divošević S. 44
 Dlaka D. 23
 Dobrenić M. 3
 Dobričić A. 5, 67
 Dreta B. 3, 31, 47, 52, 64
 Drmic Hofman I. 36
 Dubravčić K. 30
 Dujmović D. 3, 5, 31, 47, 52, 58,
 64, 73, 75
 Duletić-Naćinović A. 30
 Duraković N. 52, 68, 69, 70, 71,
 72, 74, 75

Dž

Džepina G. 73

Đ

Đaković AM. 68
 Đerek L. 56

F

Faganel-Kotnik B. 62
 Fazlić Džankić A. 4, 45
 Femenić R. 33
 Flegarić-Babok R. 15
 Franić I. K. 44
 Franić Šimić I. 7, 9, 12,
 23, 56
 Franjić N. 10, 21, 25, 30, 44
 Friščić Mutić T. 55
 Frković Solomun G. 11, 51

G

Gaćina P. 57, 64
 Gajdašić I. 36
 Galunić Bilić L. 3
 Galušić D. 36, 38, 39, 40, 67
 Genzić Z. 57
 Gizdić B. 29, 30, 56
 Glasnović A. 47
 Glasnović J. 30
 Golubić B. 75
 Golubić Čepulić B. 66, 73
 Grenko T. 10, 44

Grohovac D. 10, 21, 25,
 30, 44

Grubešić A. 10, 21, 30, 44
 Grubić Z. 69, 71
 Gutt Nuk R. 23
 Gverić-Krečak V. 15, 17, 40, 41

H

Hadžisejdić I. 3
 Hanžek A. 49
 Hariš V. 27
 Holik H. 1, 5, 14, 15, 17, 22, 35,
 38, 39, 41, 52, 58
 Horvat I. 26, 37, 49
 Host I. 10, 21, 30, 44
 Hude I. 3
 Huzjan Korunić R. 28, 40

I

Ilić I. 3
 Ivanko I. 24
 Ivanović D. 11, 51
 Ivić M. 5, 10, 26, 28, 29, 30, 45,
 56, 58

J

Jakić Bubalo M. 58
 Jakšić B. 12, 26, 27, 29
 Jakšić O. 5, 23, 26, 27, 28, 29, 30,
 45, 73
 Jandrić M. 32
 Jelić M. 7, 32, 33
 Jonjić N. 3
 Jonjić Ž. 4, 28, 45, 73

K

Kardum-Paro M. M. 51
 Kinčl M. 5
 Kotris A. 1, 19, 20, 42, 46
 Kovačević S. 1, 14
 Kovač Peić A. 35
 Kralik M. 3
 Krečak I. 15, 17, 29, 35, 38, 39,
 40, 41, 52, 58
 Kurić L. 74
 Kursar M. 2, 6, 21, 44, 54, 55
 Kušec R. 10, 12, 26, 28, 29, 30,
 36, 38, 39, 40, 42, 73
 Kušec V. 74
 Kužat L. 58

- L**
- Labar B. 37
 Laslo D. 1, 9
 Lelas A. 70, 74
 Livun A. 36, 38
 Lončar B. 20
 Lončar Brzak B. 23
 Lucijanac J. 36
 Lucijanić M. 4, 5, 12, 28, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 45, 73
 Lujić K. 33
 Lukić M. 66
 Ljubas Kelečić D. 70
 Ljubić N. 11, 51
- M**
- Magazin M. 11, 51
 Mandac I. 51
 Mandac Rogulj I. 2, 6, 21, 27, 49, 54, 55
 Mareković I. 32
 Maričić I. 73
 Marijanović M. 15
 Marković M. 1, 19, 20, 42, 46
 Martinović M. 21, 51, 54
 Maskalan M. 69
 Matić T. 33
 Matijaca H. 57, 64
 Mazić S. 70, 73, 75
 Medenjaka M. 66
 Mikulić M. 52, 64, 69, 71, 72, 73
 Miloš M. 61, 62, 63
 Milunović V. 2, 6, 21, 44, 49, 51, 54, 55
 Miljak A. 17, 36, 67
 Miškić B. 35
 Mišura Jakobac K. 2, 6, 21, 44, 49, 54, 55
 Mitrović Z. 5, 17, 23, 26, 28, 29, 38, 45, 47, 56, 73
 Mjeda D. 1, 19, 20, 42, 46
 Morić Perić M. 38, 39, 41, 58
 Mravak Stipetić M. 70
 Mrđenović S. 1, 19, 20, 42, 46
 Mucavac L. 7, 32, 33
- N**
- Načinović-Duletić A. 10, 44
 Nemet D. 37, 70
 Novaković Cocha S. 57, 64
- O**
- Ostojić A. 3, 52
 Ostojić Kolonić S. 2, 6, 21, 27, 44, 49, 51, 54, 55
 Ostojić S. 5
- P**
- Pavletić S.Ž. 70, 74
 Pavlović M. 7, 32, 33, 75
 Pejša V. 4, 5, 10, 12, 23, 26, 27, 28, 29, 30, 38, 39, 40, 45, 47, 56, 73
 Penić-Grgaš H. 49
 Perić Z. 52, 64, 68, 70, 71, 72, 74, 75
 Periša V. 1, 9, 17, 19, 20, 36, 38, 39, 42, 46, 54, 58
 Perković L. 11, 51
 Petranović D. 10, 21, 30, 44
 Petriček I. 70
 Petrić M. 36, 67
 Petrik F. 54
 Petrović Gluščić A. 32, 33
 Piršić M. 26, 29, 58, 73
 Plenković F. 66
 Prijjić S. 7, 12
 Prka Ž. 4, 5, 10, 12, 30, 45, 73
 Pulanić D. 15, 16, 17, 37, 52, 60, 61, 63, 70, 73, 74
 Puras G. 62
- R**
- Radić Antolice M. 26, 37, 49, 71
 Radić Krišto D. 6, 44, 51, 54, 58
 Radić-Krišto D. 2, 21, 49, 55
 Radman I. 3, 31, 37, 47, 52
 Radman M. 36
 Rajkovača Latić I. 35
 Ranković E. 3, 60, 64
 Raos M. 17, 66
 Rinčić G. 27, 51, 57, 58, 64
 Roganović J. 19
 Romić I. 18, 58
 Rončević P. 3, 31, 37, 47, 52, 64, 72, 73
- S**
- Sabol I. 74
 Sedinić M. 5, 23, 28, 38, 39, 40, 42
 Sertić D. 37, 49, 52, 72, 73
 Sertić Z. 49
 Serventi S. 18
 Serventi-Seiwerth R. 37, 52, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74
- Sinčić-Petričević J. 1, 9, 19, 20, 27, 36, 42, 46, 54, 58
 Sorić E. 38, 40, 42, 73
 Stanić-Damić M. 10, 21, 44
 Stingl Janković K. 69
 Sučić M. 11, 51
 Suver-Stević M. 36
 Šalek Z. 7
 Šimac B. 28
 Šimunić M. 67
 Škrinjar I. 23
 Štoos T. 56
 Štoos-Veić T. 4, 23, 29, 30, 38, 39
- T**
- Tkalčić Švabek Ž. 12
 Tomasović-Lončarić Č. 4, 5, 23, 45
 Tupek KM. 38
 Turudić D. 7, 14, 33
- V**
- Valković T. 10, 21, 30, 44, 58
 Vasilj T. 10, 12, 73
 Vicelić-Čutura L. 36, 67
 Vidić A. 19, 20, 42, 46
 Vlasac Glasnović J. 17, 23, 47
 Vodanović M. 3, 5, 15, 17, 26, 31, 37, 47, 52, 61, 63, 64, 73
 Vrhovac R. 37, 52, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 75
 Vrkljan-Vuk A. 10, 30
 Vučak J. 14
 Vučinić Ljubičić I. 1, 14, 22, 35, 58
 Vujčić M. 67
 Vukić T. 70
- Z**
- Zadro R. 26, 37, 49, 61, 62, 70, 71
 Zalac K. 54
 Zapotocka E. 62
 Zatezalo V. 6, 55
 Zekanović I. 38, 39, 41, 52, 58
 Zelić Kerep A. 74
 Zimak R. 54
 Zunec R. 69
 Zupančić Šalek S. 18, 37, 61, 62, 63, 64
- Ž**
- Žic R. 5
 Živković N. 5, 47
 Županić Krmek D. 11, 51

Glavni sponzor



Zlatni sponzori



Sponzori



