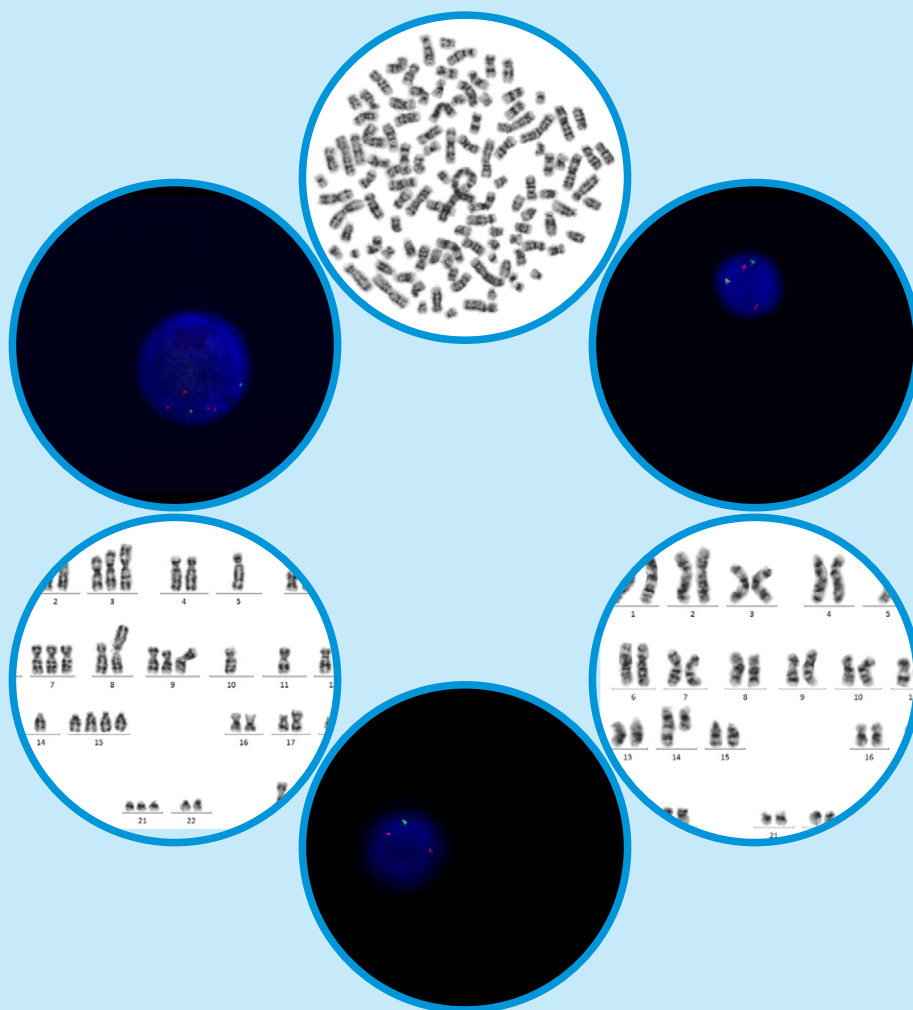


Svibanj 2022.

ISSN 1847-2273 (tiskana inačica)  
ISSN 2584-7244 (mrežna inačica)

# Bilten Krohema

Glasilo Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti Krohem



Volumen 14., Broj 1.

**Kroh**em

## **Impresum**

Bilten Krohema  
Glasilo Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti Krohem  
Volumen 14., Broj 1., Svibanj 2022.

ISSN 1847-2273 (tiskana inačica)  
ISSN 2584-7244 (mrežna inačica, on-line)

### **Nakladnik:**

Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti Krohem

### **Za nakladnika:**

Igor Aurer

### **Glavni urednik:**

Dražen Pulanić

### **Tajnica Uredništva:**

Lana Desnica

### **Uredništvo:**

Srdana Čulić, Ivan Host, Inga Mandac Smoljanović, Vlatka Periša, Mario Piršić

### **Tajnica Krohema:**

Dijana Perčin

### **Autori tekstova:**

Ivona Arić	Tajana Grenko	Vlatka Periša
Igor Aurer	Velka Gverić-Krečak	Dražen Pulanić
Branimir Barišić	Jasminka Jakelić Piteša	Delfa Radić-Krišto
Sandra Bašić Kinda	Branko Jakšić	Jelena Roganović
Viktor Blaslov	Ozren Jakšić	Pavle Rončević
Ana Boban	Dominik Lozić	Jasminka Sinčić-Petričević
Martina Bogeljić Patekar	Mihaela Kešelj	Martina Sedinić
Tomislav Brblić	Branimir Krtalić	Zrinka Sertić
Filip Brusić	Rajko Kušec	Ena Sorić
Veronika Buršić	Sanja Madunić	Ivanka Sviben
Božena Coha	Inga Mandac Smoljanović	Silvije Šegulja
Dora Dragčević	Marin Međugorac	Katarina Marija Tupek
Barbara Dreta	Martina Miličević	Lučana Vicelić Čutura
Tihana Duić	Antonija Miljak	Josipa Vlasac
Dino Dujmović	Zdravko Mitrović	Milan Vujčić
Nadira Duraković	Damir Nemet	Viktor Zatezalo
Ida Hude Dragičević	Marija Njirić	Silva Zupančić-Šalek
Petar Gaćina	Slobodanka Ostojić-Kolonić	
Davor Galušić	Vlatko Pejša	

### **Uputa suradnicima:**

Materijali se šalju na adresu uredništva „Bilten Krohema“, Buzinski prilaz 10, 10 010 Zagreb, u elektronskom i tiskanom obliku, te obvezno i na adresu E-pošte urednika [dpulanic@yahoo.com](mailto:dpulanic@yahoo.com)

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

Svi dosadašnji brojevi Biltena Krohema u potpunosti su dostupni su na web stranicama Krohema: [www.krohema.hr](http://www.krohema.hr)

### **Opis slika na naslovnici:**

Citogenetske promjene u bolesnika s mijelomom (citogenetika/kariogram i I-FISH),  
ustupljeno i priređeno ljubaznošću Ivane Franić Šimić, mag. med. biochem. i Ive Semren, mag. med. biochem.,  
Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb

# Sadržaj

<b>Igor Aurer:</b> Uvodnik .....	2
<b>Milan Vujčić, Sanja Madunić, Jasminka Jakelić Piteša, Davor Galušić, Viktor Blaslov, Lučana Vicelić Čutura, Antonija Miljak, Dominik Lozić:</b> Autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica – rezultati KBC-a Split u jednogodišnjem razdoblju .....	3
<b>Barbara Dreta, Sandra Bašić Kinda, Dino Dujmović, Igor Aurer:</b> Liječenje limfoproliferativnih bolesti CAR T staničnom terapijom u KBC Zagreb .....	6
<b>Dora Dragčević, Tihana Duić, Inga Mandac Smoljanović:</b> Primarni B-velikostanični limfom središnjeg živčanog sustava .....	9
<b>Vlatko Pejša, Branko Jakšić, Slobodanka Ostojić-Kolonić, Sandra Bašić Kinda, Božena Coha, Velka Gverić-Krečak, Ozren Jakšić, Jasminka Sinčić-Petričević, Martina Bogeljić Patekar, Petar Gaćina, Igor Aurer:</b> Smjernice za liječenje kronične limfocitne leukemije - studeni 2021. ....	14
<b>Viktor Zatezalo, Dora Dragčević, Delfa Radić-Krišto:</b> Plazmablastična neoplazma dendritičnih stanica .....	21
<b>Filip Brusić, Tajana Grenko, Martina Sedinić, Ena Sorić, Inga Mandac Smoljanović:</b> Novi lijekovi u mijelodisplastičnom sindromu .....	24
<b>Ivona Arić, Veronika Buršić, Ivanka Sviben, Katarina Marija Tupek, Zdravko Mitrović, Ozren Jakšić, Vlatko Pejša, Rajko Kušec:</b> Molekularna dijagnostika mutacije u genu MYD88 .....	29
<b>Mihaela Kešelj, Josipa Vlasac, Marija Njirić, Tomislav Brblić, Inga Mandac Smoljanović:</b> Janus u hematologiji- kronična mijelomonocitna leukemija .....	31
<b>Pavle Rončević, Zrinka Sertić:</b> Kronična mijeloična leukemija u eri COVID-19 .....	34
<b>Dražen Pulanić:</b> Hemostaza i tromboza u bolesnika s COVID-19 .....	36
<b>Marin Međugorac, Martina Miličević, Branimir Barišić, Branimir Krtalić, Silva Zupančić-Šalek:</b> Bolest uzrokovana koronavirusom SARS-CoV-2 (COVID-19) i trombotična trombocitopenična purpura - prikaz slučaja s pregledom literature .....	40
<b>Jelena Roganović, Silvije Šegulja:</b> Autoimuna neutropenija u djece .....	43
<b>Ida Hude Dragičević, Nadira Duraković:</b> Palijativna skrb u hematologiji .....	46
<b>Damir Nemet:</b> Dodjela Godišnje nagrade Zaklade Krohema u 2021. godini .....	49
<b>Damir Nemet:</b> Izješće o radu Zaklade Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti Krohem za razdoblje od 6. rujna 2017. do 6. listopada 2021. ....	52
Nakon četverogodišnjeg mandata izabrana je nova uprava Zaklade Krohema .....	55
<b>Vlatka Periša:</b> Kalendar predstojećih hematoloških sastanaka .....	56

## Uvodnik

Drage kolegice i kolege, članice i članovi Krohema!

Kao i inače u životu, u 6 mjeseci od prethodnog sastanka i Biltena Krohema bilo je i lijepih i ružnih stvari. Izdržali smo još jedan val COVID-19, ovaj put s manje žrtava među našim bolesnicima, dijelom i zbog uspješnijeg i aktivnijeg liječenja rekonvalescentnom plazmom i remdesivirom, a zadnjih mjeseci i rekombinantnim monoklonskim protutijelima. Na Osnovnu listu lijekova HZZOa dospjeli su akalabrutinib za KLL i avatrombopag za ITP, oba na teret Fonda posebno skupih lijekova, ali nam još uvijek nedostaju venetoklaks za AML i MDS, inotuzumab ozogamicin i blinatumumab za ALL te polatuzumab vedotin za DLBCL. Još jedna generacija specijalizirana hematologije je uspješno završila stručni poslijediplomski studij. Nema dvojbi da je hematologa u Hrvatskoj premalo, no uskoro će nas biti toliko da se više nećemo međusobno poznavati pa će se mlađe generacije morati potruditi da održe koheziju struke koju smo do sada imali i koja nam je puno pomogla da dostignemo vrhunsku razinu na kojoj je hrvatska hematologija sada. Što se Krohema tiče, imali smo oralnu prezentaciju i poster na godišnjem kongresu Američkog hematološkog društva (ASH), poslali tri rada na godišnji kongres Europskog hematološkog društva (EHA), održali već tradicionalni sastanak Radne skupine za multipli mijelom, zajedno s drugim stručnim društvima HLZ-a organizirali webinar o hemokromatozama i objavili nove smjernice za liječenje ALL, KLL i o cijepljenju. Povećanje broja hematologa u Hrvatskoj dovelo je do povećanja broja članova Krohema što je s jedne strane dobro, no s druge strane stvara probleme jer je teško naći hotel u mjestima u kontinentalnom dijelu Hrvatske koji ima dovoljno soba i dvorana za nas. Tome doprinosi i veliko zanimanje koje za sastanke Krohema pokazuju farmaceutske tvrtke i kolege iz inozemstva. Na sreću, izbor mjesta

za održavanje sastanaka radnih skupina je širi pa je sastanak Radne skupine za multipli mijelom održan u Belom Manastiru što je omogućilo sudionicima da vide prekrasnu rascvjetalu Baranju!

Naš ovogodišnji proljetni sastanak će se po običaju održati na jadranskoj obali. Neće to biti, kako smo planirali pred 2 godine, u Novom Vinodolskom jer je hotel u međuvremenu preuređen i više nema dovoljno kongresnih dvorana, već u obližnjoj Crkvenici. Vjerujem da će velik broj vas iskoristiti priliku da dođe, vidi kolege, čuje i podijeli s drugima svoja saznanja i stavove o novostima u hematologiji i, zašto ne, proveseli se i zabavi u društvu dragih osoba. I dok smo na prethodnom sastanku u Trakošćanu, održanom u zadnji čas prije jesenskog zatvaranja (tzv. „lockdowna“), imali dvojbe o oportunisti druženja izvan stručnog djela programa, ovaj put za to nema razloga jer je, kao što znate, proglašen kraj pandemije. No neće sve biti struka, znanost i zabava. Kako svako društvo da bi moglo funkcionirati mora imati pravila po kojima se ravna, tako to vrijedi i za Krohem. Zato će se na ovom sastanku održati zakonom i statutom propisana redovita godišnja skupština naše udruge kojoj mora nazočiti najmanje 1/3 redovnih članova. Skupština mora prihvatiti izvješća i planove rada predsjednika, upravnog odbora, nadzornog odbora i radnih skupina. Kako bismo skratili trajanje sastanka, ova izvješća se nalaze na mrežnoj stranici Krohema pa vas molim da ih ranije proučite. Financijsko izvješće ću podnijeti na samoj skupštini. Za sada ću vam samo reći da je pozitivno.

Prema tome, pozivam sve koji mogu (netko naravno mora ostati raditi na odjelima) da sudjeluju na proljetnom sastanku, a redovne članove da dođu na skupštinu kako ne bismo imali pravnih problema u daljnjem radu!

Vaš predsjednik  
Prof. dr. Igor Aurer

## Autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica – rezultati KBC-a Split u jednogodišnjem razdoblju

Milan Vujčić, Sanja Madunić, Jasminka Jakelić Piteša, Davor Galušić, Viktor Blaslov, Lučana Vicelić Čutura, Antonija Miljak, Dominik Lozić  
Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split

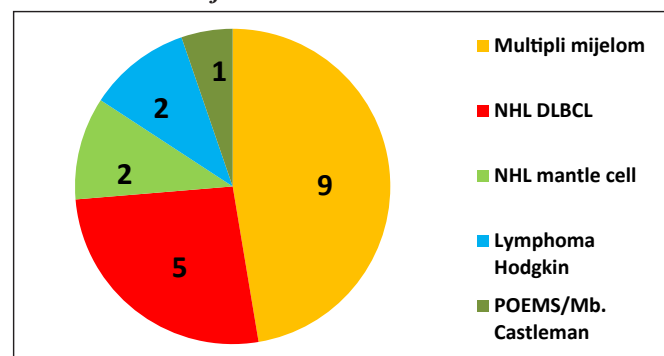
Autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica (ATKS) je postupak kojim se bolesniku u vidu transfuzije daju njegove vlastite matične stanice koje su ranije prikupljene. Postupak se provodi u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima, u prvom redu multiplim mijelomom i limfomima, a rjeđe u nekim drugim hematološkim i nehematološkim bolestima, a u svrhu postizanja što boljeg terapijskog odgovora. Unatrag 20-ak godina se razmišljalo o ATKS u KBC Split kada je donacijom Udruge leukemije i limfomi nabavljen protočni citometar. Početkom 2008. je na inicijativu tadašnjeg ravnatelja pod vodstvom prof. dr. sc. Borisa Labara osnovan multidisciplinarni tim za provođenje projekta transplantacije te se pristupilo nabavi opreme i uređenju hematološkog odjela. Nakon što su 2011. ispunjeni tehnički i kadrovski uvjeti, uključujući edukaciju osoblja u KBC Zagreb, Ministarstvo zdravstva je izdalo rješenje za početak provođenja transplantacije. Međutim, zbog tehničkih nedostataka u prostoru i opremi Odjela za transfuziologiju ista je u više navrata odgađana. Daljnjom nabavom odgovarajuće opreme kao i provođenjem edukacije medicinskog osoblja u listopadu 2020. dobiveno je odobrenje za provođenje ATKS. Za napomenuti je da su dodatne poteškoće bile u vidu aktualne COVID-19 pandemije i premještanje bolničkih stacionara sa lokaliteta Križine na Firule tijekom pandemije.

Po smirivanju drugog vala COVID-19 pandemije i povratka stacionara na lokalitet Križine gdje se nalaze sterilne jedinice započinje se s ATKS. Indikacije za ATKS su u skladu s vodećim svjetskim i hrvatskim smjernicama (KroHem) za liječenje multiplog mijeloma<sup>1,2</sup> i limfoma. Kod bolesnika s dijagnozom multiplog mijeloma mobilizacija krvotvornih matičnih stanica (KMS) provodi se primjenom alkilirajućeg citostatika ciklofosfamida (nakon provedenih tri do četiri ciklusa kemoterapije prema VCD, VTD ili VRD<sup>3</sup> protokolu), a potom ordiniranjem čimbenika rasta granulocitnih kolonija (G-CSF) i po potrebi pleriksafora (Mozobil). Po uspješnom prikupljanju KMS postupkom leukaferenze, nakon 3 do 4 tjedna

obavlja se reinfuzija (transplantacija) matičnih stanica uz kondicioniranje prema MEL200 protokolu<sup>4</sup>. Kod limfoma<sup>5,6,7</sup> mobilizacija KMS provodi se visokodoznom kemoterapijom (ICE/DHAP protokol), a reinfuzija matičnih stanica uz kondicioniranje prema BeEAM protokolu.

U jednogodišnjem razdoblju od kraja veljače 2021. do ožujka 2022. u Zavodu za hematologiju Kliničkog bolničkog centra Split planirala se ATKS kod ukupno 19 bolesnika. Devet bolesnika je ženskog spola (47%), a deset muškog spola (53%) uz medijan dobi od 60 godina (19 - 67). Broj prosječnih leukaferenza po bolesniku je bio 2 (1 - 3). Na slici 1. prikazane su indikacije pojedinih bolesnika za ATKS. Od 19 bolesnika, 9 ih je s dijagnozom multiplog mijeloma, 5 non Hodgkinovog difuznog B velikostaničnog limfoma (NHL DLBCL), 2 non Hodgkinovog limfoma plaštene zone, 2 klasičnog Hodgkinovog limfoma i 1 bolesnica s Castlemanovom bolešću/POEMS sindromom.

Slika 1. Indikacije za ATKS kod 19 bolesnika



Leukaferenza je bila uspješna kod 15 bolesnika (78.9%), a prosječno se uspjelo prikupiti  $5.83 \times 10^6$ /kg TT CD34+ stanica ( $2.8 \times 10^6$ /kg TT –  $12.17 \times 10^6$ /kg TT). Nedovoljan broj KMS je prikupljen kod 4 bolesnika (21.1%) od kojih je dvoje s dijagnozom NHL DLBCL, jedan s NHL plaštene zone i jedan s klasičnim Hodgkinovim limfomom. Od tih četvero bolesnika jedna bolesnica je odustala kod planiranja ponovnog pokušaja prikupljanja stanica, a jedan

bolesnik je dobio COVID-19. Kod ukupno 11 bolesnika (57%) se zbog slabijeg odgovora na G-CSF koristio pleriksafor kroz prosječno 2 dana (1 - 2).

Autologna transplantacija KMS, tj. reinfuzija matičnih stanica se provela kod ukupno 11 bolesnika (57.9%). Od 15 bolesnika kod kojih su uspješno prikupljene krvotvorne matične stanice, kod 4 nije provedena reinfuzija stanica. Kod jednog bolesnika s NHL plaštene zone i jedne bolesnice s multiplim mijelomom od reinfuzije se odustalo zbog COVID-19. Kod dvoje bolesnika se planira provesti ATKS tijekom travnja 2022. (jedan bolesnik s NHL DLBCL i jedna bolesnica s multiplim mijelomom koja trenutno prima peti ciklus kemoterapije prema VRd protokolu). Još dvoje bolesnika je trenutno u fazi prikupljanja KMS. Jedan bolesnik s klasičnim Hodgkinovim limfomom trenutno je hospitaliziran u fazi aplazije nakon reinfuzije KMS. U tijeku aplazije koštane srži kod bolesnika su utvrđene sljedeće komplikacije: jedna bolesnica je imala akutni pankreatitis, troje bolesnika febrilnu neutropeniju, dvoje blaži oblik mukozitisa i jedan bolesnik dijareju uzrokovanu *Cl. difficile*. Potporna terapija u vidu

liječenja infekcija, transfuzijske potpore i liječenja toksičnih nuspojava visokodozne terapije provodi se u skladu sa standardnim preporukama stručnih društava. U cilju postizanja bržeg „engraftment“ primjenjuje se G-CSF u standardnoj dozi od 1. dana nakon reinfuzije. Medijan oporavka neutrofila ( $ANC > 0.5 \times 10^9/L$ ) kod transplantiranih bolesnika je bio 14 dana (11 - 33).

Ishodi autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica po pojedinim bolesnicima prikazani su u Tablici 1 (bolesnici sa multiplim mijelomom) i Tablici 2 (limfomi i POEMS/Mb. Castleman) razvrstani po dobi, spolu, prethodnim linijama liječenja te evaluaciji terapijskog odgovora. Kod bolesnika s multiplim mijelomom koji su na terapiji održavanja lenalidomidom savjetuje se uzimati antitrombotsku profilaksu, a profilaksa aciklovirom savjetuje se bolesnicima koji su na terapiji održavanja bortezomibom do 6 mjeseci nakon transplantacije. Kod bolesnika s multiplim mijelomom koji su postigli remisiju bolesti provodi se terapija održavanja bortezomibom ili lenalidomidom ovisno o indukcijskom protokolu.

**Tablica 1. Ishodi bolesnika s multiplim mijelomom nakon ATKS i prethodnih linija liječenja**

Ž, 62 g	Ž, 52 g	Ž, 58 g	M, 45 g	M, 67 g	Ž, 62 g	M, 54 g
IgG kappa	IgG kappa	laki lanci kappa	IgG lambda	IgG kappa	laki lanci lambda	IgG kappa
VTDx4	VTDx4	VCDx5	VCDx5	VCDx4	VCDx4	VCDx4
ATKS	ATKS	ATKS	ATKS	DRdx4 ATKS	ATKS	ATKS
progresija (DRd)	remisija	remisija	remisija	parcijalna remisija (DRd)	remisija	VGPR

**Tablica 2. Ishodi bolesnika s limfomima i Castlemanovom bolešću**

M, 61 g, NHL DLBCL : R-DA-EPOCH x6, DHAP x2, ATKS → progresija, CAR-T?
Ž, 42 g, POEMS/Mb. Castleman: VCD x6, ATKS, VCD x2 → remisija
Ž, 63 g, NHL DLBCL: R-CHOP x6 + MTX + 2R, ICE x2, ATKS → progresija, Pola-RB + CAR-T
M, 19 g, Lymphoma Hodgkin, MC - escBEACOPP x6, DHAP x3, ATKS → evaluacija

**Literatura:**

1. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2020;7:e456-e468.
2. Rosinol L, Oriol A, Rios R, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood.* 2019;134:1337-1345.
3. Rosinol L, Hebraud B, Oriol A, et al. Integrated analysis of bortezomib-lenalidomide-dexamethasone vs bortezomib-thalidomide-dexamethasone in transplant-eligible newly diagnosed myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(suppl):E1-E2.
4. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:589-597.
5. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1540.
6. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Brière J, Moskowitz CH, Schmitz N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184. Epub 2010 Jul 26.
7. Chen YB, Lane AA, Logan BR, et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21:1046.

## Liječenje limfoproliferativnih bolesti CAR T staničnom terapijom u KBC Zagreb

**Barbara Dreta, Sandra Bašić Kinda, Dino Dujmović, Igor Aurer**

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

CAR T stanična terapija (chimeric antigen receptor T-cell therapy) je novi modalitet liječenja u onkologiji. Radi se o vrsti imunoterapije koja se zasniva na proizvodnji individualiziranog produkta sa prisutnim kimeričnim receptorom na površini bolesnikovih T limfocita koji se vežu na tumorske stanice. T stanice prikupljaju se o bolesnika, u laboratorijskim uvjetima stvara se sintetski receptor na T stanicama te nakon njihove ekspanzije vraćaju se bolesniku putem infuzije.

Ova terapija pokazala je dobre rezultate u liječenju B limfoproliferativnih neoplazmi, uključujući difuzni B velikostanični limfom (DLBCL), folikularni limfom (FL), limfom plaštene zone (MCL), akutne B limfoblastične leukemije (B-ALL) te multiplog mijeloma (MM). Trenutno na tržištu je dostupno nekoliko produkata odobrenih od strane FDA i EMA-e, tisagenlecleucel za liječenja DLBCL, FL i B-ALL, axicabtagene ciloleucel u liječenju DLBCL i primarnog medijastinalnog velikostaničnog limfoma (PMBCL), brexucaptagene autoleucel u liječenju MCL, lisocabtagene maraleucel u liječenju DLBCL, PMBCL i FL gr 3B te idecabtagene vicleucel i ciltacabtagene autoleucel u liječenju MM.

Od strane HZZO-a liječenje tisagenlecleucelom odobreno je kod bolesnika u trećoj liniji liječenja relapsno-refraktornog difuznog B velikostaničnog limfoma i kod bolesnika mlađih od 25 godina s relapsom akutne B- limfoblastične leukemije nakon alogene transplantacije koštane srži ili u trećem relapsu.

U KBC Zagreb liječenje CAR T staničnom terapijom započeto je u travnju 2020.g.

Do sada su u postupak liječenja ovom metodom uključena 22 bolesnika. Od toga 17 muškaraca i 5 žena. Medijan dobi je 61 godinu (33-72), 6 bolesnika (27%) starije od 65 godina. U kasnom relapsu bolesti (više od 12 mjeseci od kraja terapije do relapsa) bila su 4 bolesnika, dok njih 19 bilo je refraktorno na terapiju ili u ranom relapsu. ECOG 0-1 imalo je 15 bolesnika, 6 bolesnika bilo je ECOG 2 ili više.

Prikupljanje T stanica učinjeno je postupkom leukaferenze sa ciljanim brojem od  $1 \times 10^9$  CD3 pozitivnih stanica. Svi postupci leukaferenze bili su uspješ-

ni dok je proizvodnja produkta bila neuspješna kod jednog bolesnika. Nakon ponovljene leukaferenze prikupljen je adekvatan broj CD3 pozitivnih stanica te je produkt uspješno proizveden.

Između postupka prikupljanja perifernih T limfocita te infuzije produkta kod svih bolesnika primijenjena je terapija premoštavanja. Kriteriji za primjenu terapije su velika tumorska masa (>10 cm), povišena vrijednost LDH, više od jednog ekstranodalnog sijela bolesti, klinički stadij III ili IV i zahvaćanje koštane srži. Samo jedan naš bolesnik nije zadovoljavao navedene kriterije. Terapija premoštavanja bila je prilagođavana karakteristikama bolesnika, prethodno primijenjenoj terapiji i njezinoj toksičnosti, agresivnosti i proširenosti bolesti. Izbor terapije premoštavanja je izazovan jer se radi o bolesnicima koji su vrlo često kemorefraktorni te su prethodno primili terapiju rituksimabom i često su rezistentni na njega.

Jedan od mogućih terapijskih modaliteta je radioterapija, koja ima veliku djelotvornost uz izbjegavanje toksičnosti sustavne terapije. Terapija premoštenja samo radioterapijom primijenjena je kod jednog bolesnika.

Primjenjivano je više polikemoterapijskih protokola, jedan od njih je bio DHAP koji je primijenjen kod tri bolesnika, BR kod jednog bolesnika te EPOCH kod jednog bolesnika. Kod ovih bolesnika radiolo se o bolesti u kasnom relapsu.

Najčešće smo terapiju premoštenja bazirali na primjeni polatuzumab vedotina. Radi se o CD79b monoklinalnom protutijelu, koje je odobreno za primjenu kod bolesnika sa DLBCL-om. Polatuzumab vedotin primijenjen je kod ukupno 10 bolesnika, kod 3 bolesnika kao monoterapija, kod 1 bolesnika uz primjenu zračenja, kod 2 bolesnika u kombinaciji sa venetoklaksom i bendamustinom, kod 3 bolesnika u kombinaciji sa bendamustinom i lenalidomidom te kod jednog bolesnika u kombinaciji sa oksaliplatinom i gemcitabinom. Lenalidomid primijenjen je kod 4 bolesnika, kod 2 bolesnika kao monoterapija te kod 2 bolesnika uz venetoklaks. Jedan bolesnik primio je BR uz venetoklaks, dok je jedan bolesnik primio brentuksimab vedotin uz DHAP.



Kod 5 bolesnika došlo je do progresije bolesti nakon primjenjene terapije premoštenja, stabilnu bolest imala su 2 bolesnika dok su preostali postigli parcijalnu remisiju bolesti, a jedan bolesnik je u tijeku evaluacije.

Medijan vremena dostave produkta je bio 33 dana (26-56).

Prije same primjene produkta provodi se limfodeplecijska terapiju koja dovodi do smanjenja broja T, B limfocita i NK stanica te time dovodi do eradicacije imunosupresivnih stanica, modulacije tumorskih stanica, eliminacije homeostatskih citokina (IL-2, IL-7, IL-15) te pojačane ekspanzije, djelotvornosti i dugovječnosti CAR T stanica. Limfodepleciju nije nužno provesti kod bolesnika sa brojem leukocita manjim od  $1000/\mu\text{L}$  7 dana prije infuzije CAR T stanica. U našem centru standardna limfodeplecija provodi se prema FC protokolu (fludarabin  $50 \text{ mg}/\text{m}^2$  i ciklofosamid  $500 \text{ mg}/\text{m}^2$  -6, -5 i -4 dan).

Nakon infuzije CAR T stanica, bolesnici su hospitalizirani kroz najmanje 14 dana zbog praćenja potencijalnog razvoja nuspojave liječenja. Očekivane nuspojave su hematološka toksičnost kao što su neutropenija, trombocitopenija i anemija. Od 17 bolesnika kod kojih je učinjena infuzija CAR T stanica, neutropenija gradus 3 ili više je bila prisutna kod 9 bolesnika (50%), trombocitopenija gradus 3 ili više kod 3 bolesnika (17%). Filgrastim je bio primijenjen kod 6 bolesnika, +6 do +8 dana. U inicijalnim studijama sa CAR T stanicama primjena G-CSF-a je bila izbjegavana zbog mogućnosti razvoja sindroma otpuštanja citokina (cytokine release syndrome, CRS) te neurološke toksičnosti. U kasnijim kliničkim ispitivanjima te u svakodnevnom radu postepeno se pomiču granice primjene G-CSF-a. U našem trenutnom postupniku primjena G-CSF-a nije preporučena do +5 dana od primjene CAR-T stanica.

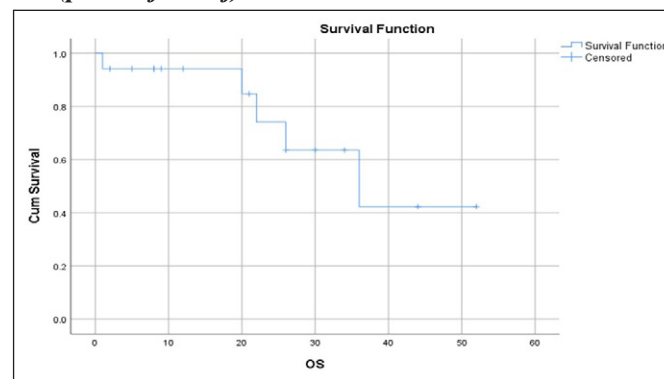
Toksičnost koja se specifično povezuje uz primjenu CAR T stanične terapije su CRS i neurotoksičnost (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). Do razvoja CRS-a najčešće dolazi +2 do +3 dana, klinička slika se kreće od razvoja konstitucijskih simptoma kao što su povišena temperatura sve do razvoja šoka, multiorganskog zatajenja te posljedično sindroma aktivacije makrofaga i hemofagocitnog sindroma. Javlja se najčešće u vrijeme najviše ekspanzije CAR T stanica. Liječenje se provodi ovisno o težini simptoma, simptomatskim mjerama te primjenom tocilizumaba (IL-6 monoklonalno protutijelo) i kortikosteroida. Kod naših bolesnika CRS se javio kod 7 bolesni-

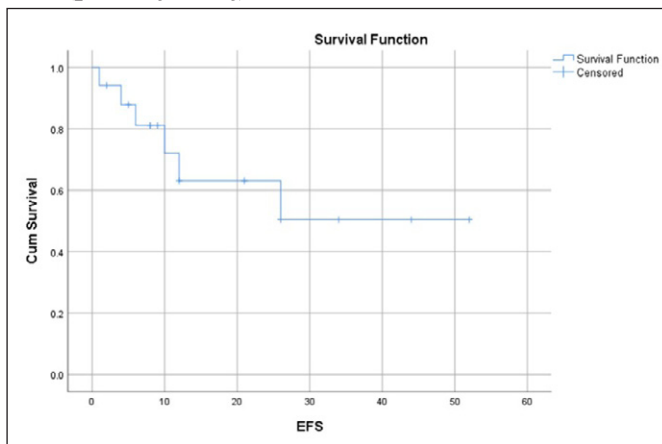
ka (42%), gradus 1 kod 2 bolesnika (12%), gradus 2 kod 4 bolesnika (24%) i gradus 3 kod 1 bolesnika (6%). Liječenje je provedeno tocilizumabom kod 5 bolesnika i kortikosteroidima kod 5 bolesnika. Neurotoksičnost se tipično javlja +4 do +6 dana, može se prezentirati simptomima od blage glavobolje do razvoja konfuzije i delirija te epileptičkih napadaja. Kod naših bolesnika javila se u 2 bolesnika (12%), +4 i +8 dana. Jedan bolesnik imao je ICANS gradusa II i jedan bolesnik ICANS gradusa III. Liječenje je provedeno kortikostereoidima te kod jednog bolesnika zbog razvoja refraktornog ICANS-a anakinrom (IL-2 monoklonalno protutijelo).

Preostale toksičnosti bile su razvoj kožnog osipa kod 2 bolesnika, koje su regredirale na primjenu topikalne terapije kortikosteroidima. Kod 3 bolesnika došlo je do razvoja prolongirane citopenije koje su tretirane transfuzijama krvnih pripravaka i primjenom G-CSF-a te kod jednog bolesnika primijećena je asimptomatska hipofibrinogenemija te je primijenjen koncentrat fibrinogena.

Procjenu učinka CAR T stanične terapije provodimo PET CT-om 30 dana nakon primjene CAR T stanica. Od 22 bolesnika za koje su prikupljene CAR T stanice, kod 17 je primijenjena infuzija CAR T stanica. Preminulo je 8 bolesnika (36%), 3 bolesnika zbog progresije bolesti prije infuzije produkta, 3 bolesnika zbog progresije bolesti nakon primjene infuzije CAR T stanica, 1 zbog toksičnosti terapije CAR T stanicama, 1 zbog COVID 19 infekcije u kompletnoj remisiji bolesti. Od preostalih 14 bolesnika (64%), 1 bolesnik je u PR uz razvoj sekundarnog maligniteta (kolangiokarcinom), 8 bolesnika je u KR, 3 bolesnika nisu još evaluirana te kod 2 bolesnika nije još primijenjena infuzija CAR T stanica.

### OS (praćenje 22 tj)



**EFS (praćenje 22 tj)**

Dosadašnje iskustvo primjene terapije tisagenlekleucelom kod bolesnika sa DLBCL-om u KBC Zagreb pokazalo je učinkovitost terapije koja je usporediva sa rezultatima u dosada objavljenim kliničkim studijama. Stopa toksičnosti također se nije razlikovala od one objavljene u dosadašnjim istraživanjima.

Izazov u dosadašnjem liječenju svakako predstavlja izbor terapije premoštavanja, odnosno postizanje ravnoteže između djelotvornosti i toksičnosti terapije, zbrinjavanje specifičnih komplikacija liječenja, odnosno pravovremena primjena terapije tocilizumabom i kortikosteroidima bez ugrožavanja djelotvornosti i farmakokinetike CAR T stanica.

Trenutno se liječenje CAR T stanicama u Republici Hrvatskoj provodi samo u jednom centru stoga je suradnja s drugim centrima od iznimne važnosti. Dosadašnje rezultate liječenja nebi mogli postići bez jasne i pravodobne komunikacije sa svim referirajućim centrima.

## Primarni B-velikostanični limfom središnjeg živčanog sustava

Dora Dragčević, Tihana Duić, Inga Mandac Smoljanović

Zavod za hematologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

### Uvod

Limfomi središnjeg živčanog sustava (CNSL, eng. „central nervous system lymphoma“) su rijetke bolesti koje zahvaćaju mozak, kralježničnu moždinu ili oko, te razlikujemo primarni i sekundarni oblik bolesti.

Primarni CNSL (PCNSL) je rezultat maligne proliferacije limfatičnih stanica u središnjem živčanom sustavu ili oku, bez dokaza limfoma u drugim regijama, dok sekundarni CNSL nastaje propagacijom limfoma u središnji živčani sustav ili oko iz drugih regija<sup>1</sup>.

Prema procjenama PCNSL čine 1-4% svih novodijagnosticiranih tumora središnjeg živčanog sustava (CNS), 4-6% novodijagnosticiranih ekstranodalnih ne-Hodgkinovih limfoma (NHL), odnosno oko 1% svih novodijagnosticiranih NHL-a.<sup>1-4</sup> U Sjedinjenim Američkim Državama incidencija PCNSL-a se procjenjuje na 0,5/100000, odnosno na 1400 do 1600 pacijenata godišnje.<sup>2-5</sup> Općenito, to su ekstranodalni limfomi visokog gradusa, od kojih 90-95% čini difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL), a preostalih 10% Burkittov limfom, T-stanični limfom ili limfom niskog gradusa (npr. MALT).<sup>1-3</sup>

### Epidemiološke i kliničke karakteristike

PCNSL su limfomi koji su najčešće izolirani u CNS-u i pokazuju dobar inicijalni odgovor na terapiju, ali su zbog čestih relapsa nakon inicijalnog dobrog odgovora zapravo limfomi loše prognoze. Istraživanja su pokazala da je prosječno preživljenje neliječene bolesti 1,5 mjesec, a 5-godišnje preživljenje liječenih pacijenata je procijenjeno na 30-40%.<sup>2-5</sup> Istraživanje provedeno na podacima iz američkog registra koje je uključilo pacijente od 1975. godine do 2017. godine je pokazalo značajno bolje 5-godišnje preživljenje za pacijente mlađe od 60 godina iza 2010. godine (44,8%), što se povezuje s boljom dostupnosti terapijskih opcija, nego u periodu 1975.-1979. godine (27,9%).<sup>2</sup> PCNSL se češće javljaju u muškaraca nego u žena u omjeru 2:1, dok kod PCNSL u transplantiranih pacijenata ta razlika nije zabilježena.<sup>4,6</sup> Poznati rizični čimbenik za razvoj PCNSL-a su imunokompromitirana stanja, dok

drugi rizični čimbenici nisu jasno definirani.<sup>3-6</sup>

U imunokompetentnih pacijenata dijagnoza se obično postavlja između 50. i 70. godine života, dok se u imunokompromitiranih pacijenata (npr. HIV infekcija, transplantacija solidnog organa) dijagnoza postavlja između 30 i 40 godina života te je prati agresivniji tijek.<sup>1,3,4,7</sup> Primjerice, PCNSL se javlja u 6% pacijenata s HIV infekcijom (kada su vrijednosti CD4+ T-limfocita niske), 2-7% pacijenata s transplantiranim srcem, plućima ili jetrom, te 2% pacijenata s transplantiranim bubregom, dok se kod primarnih imunodeficijenција učestalost procjenjuje na 4%.<sup>3,4</sup>

U navedenoj populaciji bolesnika, kod postavljanja dijagnoze PCNSL DLBCL-a često je prisutna i dokazana infekcija Epstein-Barr virusom (EBV).<sup>5,7</sup>

Klinička slika ovisi o lokalizaciji samog limfoma u središnjem živčanom sustavu te utjecaju na okolne strukture. Najčešće je primarno sijelo u mozgu, odnosno u frontalnom režnju ili bazalnim ganglijima, dok je u 25% slučajeva primarno sijelo oko, iz kojeg PCNSL u 80% slučajeva progredira prema mozgu.<sup>4</sup> Simptomi variraju od onih specifičnih i ovisnih o lokalizaciji tumora, do nespecifičnih ovisnih o porastu intrakranijalnog tlaka ili kompresiji na moždane ovojnice (glavobolja, mučnina, povraćanje).<sup>1,3</sup>

Fokalni neurološki deficiti su najčešća manifestacija PCNSL-a i javljaju se u 56-70% slučajeva, dok se drugi simptomi ovisni o lokalizaciji, poput promjena ponašanja i stanja svijesti ili konvulzija javljaju rjeđe (32-43%, odnosno 11-14%).<sup>8</sup> Progredira bolesti izvan CNS-a se viđa izuzetno rijetko.<sup>3,4</sup>

### Dijagnostički algoritam

Dijagnostička obrada najčešće započinje obradom verificiranog neurološkog deficita radiološkim metodama. Iako se i na kompjuteriziranoj tomografiji (MSCT) može postaviti sumnja na PCNSL, zlatni standard radiološke dijagnostike je magnetska rezonancija (MR).<sup>3</sup>

PCNSL u imunokompetentnih pojedinaca je najčešće supratentorijalni tumor (75%), koji se prezentira kao solitarna masa ili multiple mase, i komunicira sa subarahnoidalnim ili endodimalnim površinama.<sup>6</sup> Osim radioloških karakteristika, dodatna obrada

uključuje pregled oftalmologa, procjenu proširenosti (PET/CT, MSCT staging, biopsija koštane srži), lumbalnu punkciju, procjenu imunokompromitiranosti (HIV status) i histološku verifikaciju sterotaksijskom biopsijom lezije.<sup>9,10</sup> Kortikosteoridna terapija, primijenjena prije uzimanja uzorka za histologiju, a koja je rutinska u pacijenata sa neurološkom simptomatologijom može rezultirati lažno negativnim nalazom biopsije u 50% slučajeva.<sup>6</sup> Karakteristična patohistološka slika primarnog DLBCL-a CNS-a opisuje difuzni rast limfomskih stanica koje infiltriraju perivaskularni prostor.<sup>11</sup> Specifičnost primarnog DLBCL-a CNS-a, slično kao i primarnog DLBCL-a testisa, je prvenstveno u tome što se javlja u tkivu u kojemu B-limfatične stanice normalno nisu prisutne. Prema Hansovim kriterijima više od 75% primarnog DLBCL-a CNS-a se prema imunofenotipskim karakteristikama može karakterizirati kao ABC podtip limfoma (eng. „activated B-cell“), iako novije studije pokazuju da ovi limfomi ekspiriraju i gene karakteristične za germinativni centar (npr. BCL6, ciklin D2, MUM-1/IRF-4).<sup>5,12,13</sup> Neovisno o podtipu primarnog DLBCL-a CNS-a, karakteristična je ekspresija B-staničnih biljega (npr. CD20, CD79a, CD19).<sup>3-5,14</sup>

Primjerice, 80-90% ovih limfoma ekspirira MUM-1 molekulu, 60-70% BCL6 molekulu, a molekularni biljeg CD10 pozitivan je tek u 10-20% slučajeva.<sup>3,4,14,15</sup>

Biljeg BCL6 pozitivan u velikom broju DLBCL-a CNS-a, koji se primarno smatraju non-GCB/ABC limfomima, je zapravo biljeg germinativnog centra karakteristično pozitivan u GCB limfomima.<sup>16</sup> Iako je u sistemskim limfomima diferencijacija GCB i non-GCB/ABC podtipa povezana s prognozom, u PCNSL-u slični takva značajnost nije dokazana.<sup>5</sup> Najčešće molekularne promjene zahvaćaju MYD88, CD79B, CARD11 i TNFFAIP3 gene, te se za razliku od drugih vrsta DLBCL-a u primarnom DLBCL-u CNS-a ove mutacije dijagnosticiraju u obje imunohistokemijske podskupine limfoma (GCB, nonGCB/ABC).<sup>5</sup> Nadalje, ekspresija CD79 i MYD88 je puno rjeđa u sekundarnim limfomima CNS, nego u primarnima, što ide u prilog različitoj patogenezi.<sup>4</sup>

Mutacije prije navedenih gena utječu na alteraciju BCR/TLR puta, odnosno stimulaciju NFκB protumorskse molekule, što rezultira nekontroliranim rastom tumorskih stanica.<sup>3-5</sup> Druge mutacije koje se mogu vidjeti u PCNSL DLBCL-u su MYC, PAX5, Rho/TTF i PIM1 mutacija, kao i mutacije tumorsupresorskih gena.<sup>5</sup> Kromosomske promjene uključuju

gubitak 6 ili 9 kromosoma, te dobitak 12 kromosoma.<sup>5</sup> Studija genetskih promjena u primarnom CNS DLBCL-u je uspoređivala mutacije DLBCL-a izvan CNS-a i mutacije DLBCL-a u CNS-u, te je pokazala da je za DLBCL CNS-a specifična mutacija gena povezanih sa ekstracelularnim matriksom (ECM, eng. „extracellular matrix genes“) što pokazuje važnost interakcije mikrookoliša CNS-a i limfomskih stanica za razvoj primarnog DLBCL-a CNS-a.<sup>17</sup> Navedene mutacije karakteristične za PCNSL DLBCL u imunokompetentnih pacijenata se rijetko dokazuju kod imunokompromitiranih i kod EBV pozitivnih limfoma.<sup>7</sup>

### Prognostički parametri

Dob i opće stanje pacijenta (*performance status*) najvažniji su prognostički čimbenici za primarne limfome središnjeg živčanog sustava.<sup>18</sup> Postoje 2 prognostička sustava razvijena za PCNSL: *International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) score* i *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostic score*.<sup>8,18</sup> IELSG je na temelju retrospektivne analize koja je uključivala 378 pacijenta identificirao 5 neovisnih prediktora preživljenja kod oboljelih od PCNSL, a to su dob, Eastern European Oncology Group status (ECOG), razina serumskog LDH, koncentracija proteina u cerebrospinalnom likvoru i zahvaćenost dubokih struktura mozga, dok MSKCC sustav pacijente dijeli u 3 prognostičke skupine na temelju dobi i *Kranofsky performance status-a* (KPS)((i) dob ≤50, (ii) dob >50 i KPS ≥70, (iii) dob >50 i KPS <70 s medijanama ukupnog preživljenja redom 8.5, 3.2, i 1.1 godine u MSKCC populaciji i 5.2, 2.1, i 0.9 godina u *Radiation Therapy Oncology Group* validacijskoj kohorti).<sup>8,18</sup> Prema IELSG sustavu 2 godišnje preživljenje je 80% kada je prisutan 0-1 rizičan faktor, 48% kada su prisutna 2-3 i 15% kada je prisutno 4-5 rizičnih faktora.<sup>19</sup>

### Terapija novodijagnosticiranog PCNSL-a

Terapija PCNSL-a se značajno mijenjala i napredovala kroz posljednja desetljeća, no još ne postoji konsenzus o optimalnom terapijskom pristupu.<sup>8</sup>

U tijeku su ispitivanja primjene brojnih novih lijekova u liječenju PCNSL-a.

Opće prihvaćen pristup liječenju novodijagnosticiranih PCNSL-a sastoji se primjene indukcijske kemoterapije s ciljem postizanja kompletne radiološke remisije, a potom primjene konsolidacijske terapije s ciljem uklanjanja mogućih rezidua limfoma.<sup>18</sup> In-

dukcijska kemoterapija temeljena na visokodoznom metotreksatu u kombinaciji s drugim kemoterapeutima i imunoterapijom trenutno je zlatni standard.<sup>19</sup> Izbor optimalne multimodalne induksijske kemoterapije, izbor konsolidacijske terapije, te uloga kirurškog zbrinjavanja PCNSL-a i radioterapije još su uvijek teme polemika.<sup>8</sup>

Zbog difuzno-infiltrativnog tipa tumorskog rasta, uloga kirurgije u slučaju PCNSL-a prvenstveno je ograničena na stereotaktičnu biopsiju radi histopatološke potvrde dijagnoze.<sup>18,20</sup> Provedene retrospektivne studije nisu pokazale da subtotalna ili totalna resekcija tumora doprinose boljem preživljenju.<sup>20</sup> Naprotiv, takve intervencije mogu potencijalno rezultirati neurološkim deficitima i dovesti do odgađanja početka kemoterapije.<sup>18</sup>

Ipak, u izoliranim slučajevima kada tumorska masa uzrokuje povišenje intrakranijalnog tlaka s akutnim simptomima hernijacije mozga, kirurškom se intervencijom mogu ublažiti simptomi i time poboljšati tolerancija na predstojeću intenzivnu kemoterapiju.

U ranim 1980.-ima zračenje cijelog mozga (eng. *Whole brain radiation therapy* - WBRT) u dozama >42Gy bilo je osnova liječenja novodijagnosticiranih PCNSL-a.<sup>8</sup> Ukupni terapijski odgovor (eng. *overall response rate* - ORR) s WBRT bio je 90%, ali je ukupno preživljenje (eng. *overall survival* - OS) bilo samo 12 do 18 mjeseci.<sup>20</sup> S ciljem poboljšanja kliničkih ishoda, 1980.-ih i 1990.-ih uz WBRT se počela koristiti i kemoterapija.<sup>8,20</sup> Kemoterapeutici poput ciklofosfamida, doksorubicina, vinkristina i prednizona, koji su se koristili u terapiji non-CNS DLBCL-a, pokazali su se neučinkoviti jer ne prolaze kroz krvno moždanu barijeru.<sup>20</sup>

Kao najučinkovitiji citostatik pokazao se metotreksat koji u visokim dozama (eng. *high dose methotrexate* - HD-MTX) (>1,5g/m<sup>2</sup>) prelazi krvno moždanu barijeru (uz istodobnu primjenu leukovorina u svrhu zaštite koštane srži i sistemnih organa).<sup>18</sup> Studije koje su ispitivale monoterapiju HD-MTX-om (3,5-8 g/m<sup>2</sup>) pokazale su ORR od 35% do 74% uz medijan preživljenja bez progresije bolesti (eng. *progression-free survival* - PFS) od 10 do 12,8 mjeseci i medijan OS od 25 do 55 mjeseci.<sup>8</sup>

Primjenom HD-MTX-a u kombinaciji s WBRT-om postigao se bolji terapijski odgovor i poboljšalo preživljenje (medijan OS bio je 30 do 60 mjeseci, a stopa 5-godišnjeg preživljenja 30–50%), no, s produljenim preživljenjem pacijenti liječeni kemoradioterapijom razvili su neurotoksičnost koja se mani-

festirala kao psihomotorna usporenost, smanjenja sposobnost pamćenja, promjene u ponašanju, ataksija hoda i inkontinencija što je značajno narušilo kvalitetu života.<sup>19,20</sup> Slikovnim se metodama neurotoksičnost prikazala kao kortiko-subkortikalna atrofija, dok je autopsijom prikazano oštećenje bijele tvari s gliolizom, zadebljanjem stijenke malih krvnih žila i demijelinizacijom.<sup>8</sup> Neurotoksičnost se pripisuje sinergističkom učinku HD-MTX-a i WBRT-a, ali prvenstveno WBRT-a. Čak 40% od ukupnog broja pacijenata i 75% onih starijih od 60 godina liječenih kemoradioterapijom, razvilo je neurotoksičnost.<sup>8</sup>

U jedinoj randomiziranoj studiji faze III koja je ispitivala ima li izostavljanje WBRT-a iz terapije učinak na ukupno preživljenje, pokazano je da, iako je u skupini pacijenta koji su primili WBRT (45Gy) PFS bio dulji (18 mjeseci naspram 12 mjeseci u skupini koja nije primila WBRT), u konačnici nije bilo razlike u ukupnom preživljenju, te na temelju ove studije i visokog rizika od neurotoksičnosti većina kliničara rutinski ne primjenjuje WBRT.<sup>20</sup>

S ciljem izbjegavanja neurotoksičnosti provedene su kliničke studije s primjenom isključivo kemo- i kemoimunoterapije (monoterapija HD-MTX i na HD-MTX bazirane polikemoterapije uključujući i dodatak imunoterapije rituksimabom koji iako se radi o velikoj molekuli prolazi krvno moždanu barijeru).<sup>23</sup> Ove studije su pokazale ORR 35-74% s medijanom OS 25-50 mjeseci, što je slično rezultatima studija s kemoradioterapijom.<sup>19,20</sup> Do sada je ispitivano više različitih polikemoterapijskih režima induksijske i konsolidacijske terapije s usporedivim OS.<sup>8</sup> Prema trenutnim preporukama HD-MTX (u dozi > 3g/m<sup>2</sup> svaka 2 tjedna) i rituksimab bi trebali biti dio 1. linije induksijske terapije.<sup>20</sup> Trenutno korišteni terapijski režimi su: rituximab/ methotrexate/ vincristine/procarbazine, rituximab/methotrexate/temozolomide, rituximab/methotrexate/thiotepa/cytarabine i rituximab/methotrexate/teniposide/carmustin/prednizon.<sup>10,18,20</sup>

Nema komparacijskih studija te izbor terapije ovisi o izboru kliničara.<sup>20</sup> Konsenzusa o izboru konsolidacijske terapije također nema. Do sada primjenjivane konsolidacijske terapije su redom: WBRT (provedene su studije s primjenom smanjenih doza zračenja od 23.4Gy), visokodozna kemoterapija (citarabin ili etopozid/citarabin), mijeloablativna kemoterapija s autolognom transplatacijom perifernih matičnih stanica (prvenstveno za mlađe pacijente bez komorbiditeta) i opservacija (uglavnom kod starijih pacijenata s brojnim komorbiditetima koji nisu

kandidati za visokodoznu kemoterapiju).<sup>8,20</sup> Izbor konsolidacijske terapije ovisi između ostaloga i o odgovoru na indukcijsku terapiju.<sup>20</sup>

Limfomske stanice mogu biti prisutne i u cerebrospinalnom likvoru zbog čega se postavlja pitanje korištenja intratekalne terapije. S jedne strane IT terapijom (npr. metotreksatom, citarabinom) postiže se dugotrajnija izoženost limfomskih stanica citotoksičnim koncentracijama lijeka, dok je s druge strane IT terapija povezana s povećanom toksičnošću (s MTX povezana leukoencefalopatija i mijelopatija) i neželjenim događajima (infekcije, Ommaya rezervoar komplikacije).<sup>19</sup>

Zbog prije navedenog smanjena je primjena IT terapije u 1. liniji liječenja u recentnim studijama.<sup>19</sup>

Osim dosad navedenih modaliteta liječenja, u tijeku su studije koje ispituju potencijal primjene novih lijekova u liječenju PCNSL kao što su temsirolimus, pembrolizumab, nivolumab, ibrutinib, buparlisib, pemetreksed, lenalidomid, pomalidomid.<sup>18</sup>

Prema preporukama za sustavno liječenje limfoma (KROHEM, 2020), primarni B-velikostanični limfom središnjeg živčanog sustava kod mlađih od 65 g. u dobrom općem stanju uz urednu bubrežnu i jetrenu funkciju, u prvoj liniji liječe se s 4 ciklusa MATRIX protokola (HD-MTX + 4x HD-AraC + 2xR ± tiotepa).

Kod bolesnika s urednom bubrežnom i jetrenom funkcijom, lošijeg općeg stanja i starije životne dobi (65-75 g.) primjenjuje se 6x reducirani (25%) Matrix (R + HD-MTX + 2x HD-AraC ± tiotepa).

Kod starijih od 75 god i lošijeg općeg stanja, preporuka je 6x R+HD-MTX± tiotepa. Vrlo stari bolesnici, oni s oštećenom bubrežnom ili jetrenom funkcijom ili u vrlo lošem stanju mogu biti liječeni radioterapijom. Ako se stanje bolesnika tijekom liječenja popravi, razmotriti intenziviranje liječenja. Ukoliko se ne postigne PR nakon 2-3 ciklusa, savjetuje se prekinuti imunokemoterapiju i ozračiti mozak. Kod mlađih od 65 god ukoliko se postigne KR, nakon kondicioniranja karmustinom i tiotepom, uputiti bolesnika na autolognu TKMS.<sup>21</sup>

### Terapija relapsne i refraktorne bolesti

Izbor terapije za relapsne i refraktorne PCNSL ovisi o vrsti 1. linije terapije, općem stanju pacijenta, trajanju odgovora na prethodnu terapiju.<sup>18</sup> Trenutno nema saznanja o tome koja je optimalna terapija spasa.<sup>1</sup>

Za sada su se učinkovitim pokazali *rechallenge* s WBRT (ili 1. primjena radioterapije u pacijenta koji

nisu prethodno zračeni) i HD-MTX (u slučajevima dugotrajne remisije nakon 1. primjene HD-MTX).<sup>18</sup>

U slučaju kasnog relapsa (više od 24 mj.) i ranijeg odgovora na kemoterapiju visokim dozama MTX, savjetuje se ponoviti terapijski pristup. U ranijem relapsu (unutar 24 mj.), neke od preporuka uključuju R-IE (rituksimab/ifosfamid/etopozid), koji postiže ukupni odgovor kod 38% bolesnika, i dvogodišnje preživljenje 25%. U ranom ili kasnom relapsu, savjetuje se konsolidacijska ili terapija održavanja, a izbor ovisi o ranijim protokolima liječenja, mogućnosti za autolognu TKMS, komorbiditetima i općem stanju bolesnika.<sup>22</sup>

Anti-CD19 CAR-T stanična terapija pokazala je zasad obećavajuće preliminarne rezultate u liječenju sekundarnog DLBCL CNS-a, vrijeme će pokazati ulogu CAR-T u primarnom CNS limfomu.<sup>23</sup>

### Zaključak

Primarni limfom središnjeg živčanog sustava je rijetki tip limfoma lokaliziran u središnjem živčanom sustavu ili oku, bez dokaza bolesti u drugim regijama tijela. Većinu ovih limfoma čini difuzni B-velikostanični ne-Hodgkinov limfom. Najčešće se prezentira neurološkom simptomatologijom, a sumnja se postavlja dodatnom radiološkom i morfološkom obradom. Obzirom da se limfom nalazi u CNS-u, te da je od ostatka tijela odvojen krvno-moždanom barijerom, ima drugačije imunofenotipske i molekularne karakteristike od DLBCL-a izvan CNS-a. Optimalna terapija za novodijagnosticirani primarni limfom središnjeg živčanog sustava tek se mora definirati. Ipak, trenutni zlatni standard 1. linije liječenja je indukcijska kemoterapija temeljena na visokim dozama metotreksata u kombinaciji s alkilirajućim citostaticima i rituksimabom.<sup>19</sup> Izbor konsolidacijske terapije ovisi o dobi, općem stanju pacijenta (ECOG) i komorbiditetima.

U tijeku su studije koje ispituju koji je optimalan oblik konsolidacijske terapije (radioterapija ili dodatna kemoterapija ili visokodozna kemoterapija + autologna transplantacija matičnih stanica) te ulogu terapije održavanja.<sup>18,19</sup>

Terapijske opcije kod relapsne i refraktorne bolesti također su trenutno nedovoljno definirane, a izbor terapije treba procijeniti na temelju dobi pacijenta, odgovoru na prethodnu terapiju, opće stanje i komorbiditete u trenutku relapsa.<sup>18</sup>

**Literatura:**

1. Central Nervous System (CNS) Lymphoma | Leukemia and Lymphoma Society. Dostupno na: <https://www.lls.org/central-nervous-system-cns-lymphoma>. Datum pristupa 5. travnja 2022. godine
2. Lv C, Wang J, Zhou M, Xu JY, Chen B, Wan Y. Primary central nervous system lymphoma in the United States, 1975–2017. 2022;13;1-9.
3. Shao L, Xu C, Wu H, et al. Recent Progress on Primary Central Nervous System Lymphoma—From Bench to Bedside. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:3184.
4. Green K, Hogg JP. Central Nervous System Lymphoma. *StatPearls*. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545145/>. Datum pristupa 7. travnja 2022.
5. Schaff LR, Grommes C. Update on Novel Therapeutics for Primary CNS Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5372.
6. Gaillard F. Primary CNS lymphoma. *Radiopaedia.org*. Dostupno na: <https://radiopaedia.org/articles/primary-cns-lymphoma>. Datum pristupa 6. travnja 2022.
7. Gandhi MK, Hoang T, Law SC, et al. EBV-associated primary CNS lymphoma occurring after immunosuppression is a distinct immunobiological entity. *Blood*. 2021;137(11):1468-77.
8. Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(21):2410-8.
9. Guidelines on the diagnosis and management of adult patients with primary CNS lymphoma (PCNSL) and primary intraocular lymphoma (PIOL). Dostupno na: <https://www.semanticscholar.org/paper/Guidelines-on-the-diagnosis-and-management-of-adult-Marcus-hodson/2b26e5a0a8e3c6da5ea3c9da1f9eb8dbfa83b7cb>. Datum pristupa 6. travnja 2022.
10. NCCN - CNS. Dostupno na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf). Datum pristupa 10. travnja 2022.
11. Xie Y, Pittaluga S, Jaffe ES. The Histological Classification of Diffuse Large B-cell Lymphomas. *Semin Hematol*. 2015;52(2):57-66.
12. Pathology Outlines - DLBCL-NOS. Dostupno na: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomadiffuse.html>. Datum pristupa 5. travnja 2022.
13. Summary of the (A) Hans, (B) Muris, (C) Choi, and (D) Tally algorithms. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/figure/Summary-of-the-A-Hans-B-Muris-C-Choi-and-D-Tally-algorithms-and-criteria-for\\_fig2\\_259920914](https://www.researchgate.net/figure/Summary-of-the-A-Hans-B-Muris-C-Choi-and-D-Tally-algorithms-and-criteria-for_fig2_259920914). Datum pristupa 6. travnja 2022.
14. Cai Q, Fang Y, Young KH. Primary Central Nervous System Lymphoma: Molecular Pathogenesis and Advances in Treatment. *Translational Oncology*. 2019;12(3):523-38.
15. Mishra D, Singh S, Narayan G. Role of B Cell Development Marker CD10 in Cancer Progression and Prognosis. *Molecular Biology International*. 2016;2016:1-9.
16. Iqbal J, Greiner TC, Patel K, et al. Distinctive patterns of BCL6 molecular alterations and their functional consequences in different subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2007;21(11):2332-43. doi:10.1038/sj.leu.2404856
17. Tun HW, Personett D, Baskerville KA, et al. Pathway analysis of primary central nervous system lymphoma. *Blood*. 2008;111(6):3200-10.
18. Han CH, Batchelor TT. Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. *Cancer*. 2017;123(22):4314-24.
19. Grommes C, Rubenstein JL, DeAngelis LM, Ferreri AJM, Batchelor TT. Comprehensive approach to diagnosis and treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol*. 2019;21(3):296-305
20. Mendez JS, Grommes C. Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma: From Chemotherapy to Small Molecules. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38(38):604-615.
21. Radna skupina za limfomske bolesti KROHEM. Preporuke za sustavno liječenje limfoma-V 3.3. Bilten KROHEM-a. 2020; preuzeto sa: <https://www.krohema.hr/limfomi/>
22. Calimeri T, Steffanoni S, Gagliardi F, Chiara A, Ferreri AJM. How we treat primary central nervous system lymphoma. *ESMO Open*. 2021 Aug;6(4):100213. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100213. Epub 2021 Jul 13. Erratum in: *ESMO Open*. 2021;(6):100326. PMID: 34271311; PMCID: PMC8287145.
23. Frigault MJ, Dietrich J, Martinez-Lage M, Leick M, Choi BD, DeFilipp Z, Chen YB, Abramson J, Crombie J, Armand P, Nayak L, Panzini C, Riley LS, Gallagher K, Maus MV. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma. *Blood*. 2019;134(11):860-866.

## Smjernice za liječenje kronične limfocitne leukemije - studeni 2021.

Vlatko Pejša<sup>1</sup>, Branko Jakšić<sup>2</sup>, Slobodanka Ostojić-Kolonić<sup>2</sup>, Sandra Bašić Kinda<sup>3</sup>, Božena Coha<sup>4</sup>, Velka Gverić-Krečak<sup>5</sup>, Ozren Jakšić<sup>1</sup>, Jasminka Sinčić-Petričević<sup>6</sup>, Martina Bogeljić Patekar<sup>2</sup>, Petar Gaćina<sup>7</sup>, Igor Aurer<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinička bolnica Dubrava

<sup>2</sup> Klinička bolnica Merkur

<sup>3</sup> Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>4</sup> Opća bolnica Slavonski Brod

<sup>5</sup> Opća bolnica Šibenik

<sup>6</sup> Klinički bolnički centar Osijek

<sup>7</sup> Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

U veljači 2020. dopunjene su nacionalne smjernice za liječenje kronične limfocitne leukemije (KLL) nakon odličnih rezultata kliničke studije CLL14<sup>1</sup>. Prihvaćena je dopuna/izmjena smjernica gdje je venetoklaks u kombinaciji s obinutuzumabom indiciran za liječenje prethodno neliječenih bolesnika lošeg općeg stanja (unfit) kod kojih nije prikladno liječenje temeljeno na punoj dozi fludarabina. Radi se o bolesnicima starijim od 65 godina ili mlađim uz komorbiditete (CIRS>6, klirens kreatinina <70 ml/min).

Rezultati kombinacije ne-citotoksičnih, ciljanih lijekova venetoklaks i obinutuzumaba fiksnog trajanja liječenja (12 mjeseci) su bili superiorni u odnosu na fiksno trajanje do tada standardne imunokemoterapije klorambucilom i obinutuzumabom. Uključeni su bili i bolesnici s velikom tumorskom masom, tj. visokim rizikom za razvoj sindroma lize tumora (TLS), kao i oni s ostalim čimbenicima rizika (delecija 11q, nemutirani IgHV, delecija/mutacija TP53). Superiorni rezultati su i u značajno boljem PFS, ukupnom odgovoru na liječenje (ORR), te u broju kompletnih remisija (CR). Vrlo bitan rezultat je visok postotak bolesnika koji su postigli negativizaciju minimalne rezidualne bolesti (MRD negativnost) u perifernoj krvi i koštanoj srži i trajnost tog rezultata kod bolesnika liječenih venetoklaksom i obinutuzumabom. U studiji nije bilo veće učestalosti sindroma lize tumora što pokazuje da primjena sigurnosnih mjera (stratifikacija rizika uz adekvatne mjere prevencije tipa optimalne hidracije i primjene alopurinola, te postepeno tjedno povećanje doza venetoklaks, ali i početno liječenje /debulking/ obinutuzumabom), pružaju učinkovitu prevenciju sindroma lize tumora. Pojavnost toksičnih učinaka visokog stupnja bila je mala, a najčešća nuspojava stupnja 3 i 4 je neutropenija<sup>2</sup>. Iz kliničke prakse je poznato da hematolozi znaju biti zabrinuti zbog izraženijih infuzijskih reakcija (IRR stadija 3 i 4 nakon primjene obinutuzumaba i uz provedenu standardnu

premedikaciju. To je ponekad razlog odustajanja od optimalnog izbora liječenja. Nedavno publicirani rezultati sugeriraju da prolongirana premedikacija metilprednizonom prije primjene obinutuzumaba rezultira značajnim smanjenjem broja i intenziteta infuzijskih reakcija<sup>3</sup>.

Uz sve odlične rezultate ibrutiniba u liječenju KLL i općenito vrlo prihvatljive toksičnosti, s nestrpljenjem su se očekivali rezultati kliničkih studija s akalabrutinibom i potvrde preliminarnih rezultata da će lijek biti podjednako učinkovit, ali s manje nus-pojava, osobito kardiovaskularnih. To je vrlo bitno obzirom na činjenicu da je KLL bolest starije populacije s komorbiditetima, vrlo često kardiovaskularnim. Prvenstveno se misli na fibrilaciju atrija, arterijsku hipertenziju i sklonost krvarenjima<sup>4</sup>.

Najsuvremeniji rezultati koji su mijenjali glavne međunarodne smjernice u KLL (NCCN<sup>5</sup>, ESMO<sup>6</sup>) odnose se na primjenu lijeka 2. generacije inhibitora Brutonove tirozin kinaze – akalabrutiniba.

Acalabrutinib je BTK inhibitor druge generacije. Primjenjuje se oralno i ireverzibilno inhibira aktivnost BTK što dovodi do inhibicije rasta zloćudnih B-limfocita koji prekomjerno izražavaju BTK. Inače, BTK je neophodna za fiziološko signaliziranje, ima ključnu ulogu u sazrijevanju B-limfocita. Pojačana ekspresija BTK na tumorskim stanicama dovodi do povećane proliferacije i preživljenja. Kao inhibitor druge generacije acalabrutinib je dizajniran s namjerom pojačanja učinkovitosti na BTK i smanjenja intenziteta vezanja na TEC (Tec Protein Tyrosine Kinase), EGFR (epidermal growth factor receptor), i ITK (interleukin-2-inducible T-cell kinase) što rezultira s manje nus-pojava (*off-target* aktivnost). Acalabrutinib i njegov aktivni metabolit (ACP 5862) kovalentno se vežu za cisteinski ostatak na aktivnom mjestu BTK a i tako dovode do ireverzibilne inaktivacije BTK a uz minimalnu interakciju



s elementima izvan ciljnog mjesta<sup>4</sup>.

BTK inhibitor prve generacije ibrutinib nema tu specifičnost (selektivnost) što rezultira u većoj pojavnosti nus-pojava<sup>7</sup>.

**Sigurnost i djelotvornost akalabrutiniba kod prethodno neliječenog KLL-a** ocjenjivala se u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 (ELEVATE-TN) koje je obuhvatilo 535 bolesnika<sup>8</sup>. Bolesnici su primali akalabrutinib plus obinutuzumab, akalabrutinib u monoterapiji ili obinutuzumab plus klorambucil. U ispitivanje su bili uključeni bolesnici u dobi od 65 ili više godina, te oni u dobi od 18 do 65 godina s komorbiditetima (CIRS>6, klirens kreatinina <70 ml/min). Ispitivanje nisu mogli sudjelovati bolesnici kojima je bila potrebna antikoagulacija varfarinom ili ekvivalentnim antagonistima vitamina K.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 u jednu od sljedeće 3 skupine:

- Acalabrutinib plus obinutuzumab: akalabrutinib se primjenjivao u dozi od 100 mg dvaput na dan od 1. dana 1. ciklusa pa sve do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Obinutuzumab se primjenjivao od 1. dana 2. ciklusa tijekom maksimalno 6. ciklusa liječenja. Obinutuzumab se primjenjivao u dozi od 1000 mg 1. i 2. dana (100 mg 1. dana i 900 mg 2. dana) te 8. i 15. dana 2. ciklusa, a zatim u dozi od 1000 mg 1. dana 3. - 7. ciklusa liječenja. Svaki je ciklus trajao 28 dana.

- Akalabrutinib u monoterapiji se primjenjivao u dozi od 100 mg dvaput na dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.
- Obinutuzumab plus klorambucil (GClb): Obinutuzumab i klorambucil primjenjivali su se tijekom maksimalno 6 ciklusa liječenja. Obinutuzumab se primjenjivao u dozi od 1000 mg 1. i 2. dana (100 mg 1. dana i 900 mg 2. dana) te 8. i 15. dana 1. ciklusa, a zatim u dozi od 1000 mg 1. dana 2. - 6. ciklusa liječenja. Klorambucil se primjenjivao u dozi od 0,5 mg/kg 1. i 15. dana 1. - 6. ciklusa liječenja. Svaki je ciklus trajao 28 dana.

Ispitanici su stratificirani prema statusu delecije 17p i funkcionalnom ECOG statusu. Nakon potvrđene progresije bolesti 45 bolesnika koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala GClb prešlo je na monoterapiju akalabrutinibom.

Uz medijan od 47 mjeseci praćenja, rezultati za PFS prema ocjeni istraživača ukazali su na statistički značajno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti za 81% u grani bolesnika s monoterapijom akalabrutinibom i 90% kod prethodno neliječenih bolesnika s KLL-om u skupini koja je primala akalabrutinib + obinutuzumab prema skupini koja je primala GClb (Slika 1). Superioran rezultat je bio i u skupini bolesnika s TP 53 defektom (delecija 17p ili mutacija TP53; Slika 2). Temeljem rezultata navedene Elevate TN studije (registracijska studija) lijek akalabrutinib je uvršten u prvu liniju liječenja KLL. Razlika u OS za sada nije signifikantna<sup>8</sup>.

### Slika 1.

ELEVATE-TN—~4 godine praćenja

## PFS prema istraživaču tijekom medijana praćenja od 46,9 mjeseci<sup>1\*</sup>

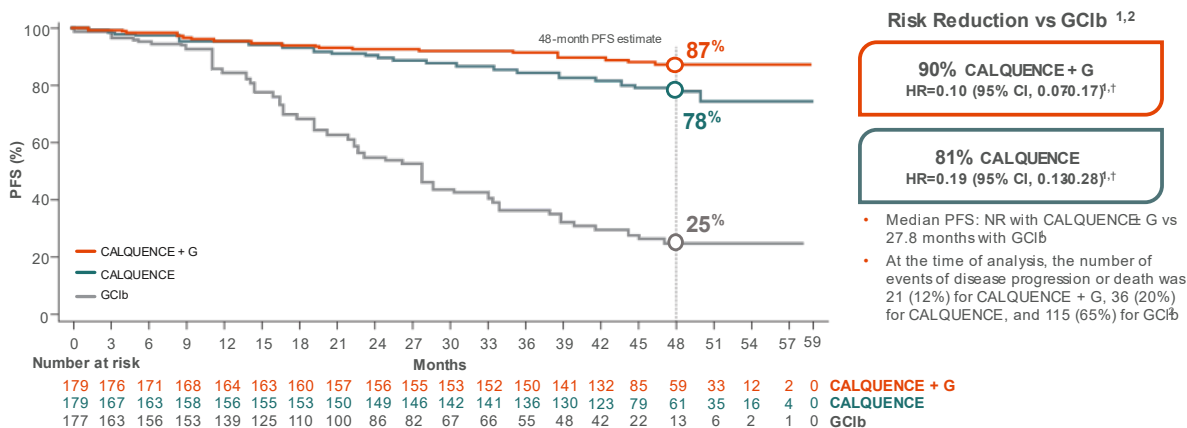


Figure adapted from: Sharman JP et al. Presented at: ASCO Annual Meeting; June 4-8, 2021; Virtual Meeting; Abstract and Poster 7509 with Supplemental Information.<sup>1</sup>

Investigators assessed PFS as an exploratory endpoint. Analysis at a median follow-up of 46.9 months is descriptive in nature.

GClb, chlorambucil; G, obinutuzumab; HR, hazard ratio; NR, not reached; PFS, progression-free survival.

<sup>†</sup>The ELEVATE-TN study is the first time a hazard ratio of 0.10 has been observed in a trial of CALQUENCE + G compared with treatment-naïve patients with CLL.

<sup>††</sup>HR was based on unstratified Cox Proportional Hazards model. Both HRs are compared with GClb.

<sup>1</sup>Sharman JP et al. Presented at: ASCO Annual Meeting; June 4-8, 2021; Virtual Meeting; Abstract and Poster 7509 with Supplemental Information.2. Data on File REP113076.

**CALQUENCE**  
(acalabrutinib) 100 mg capsules

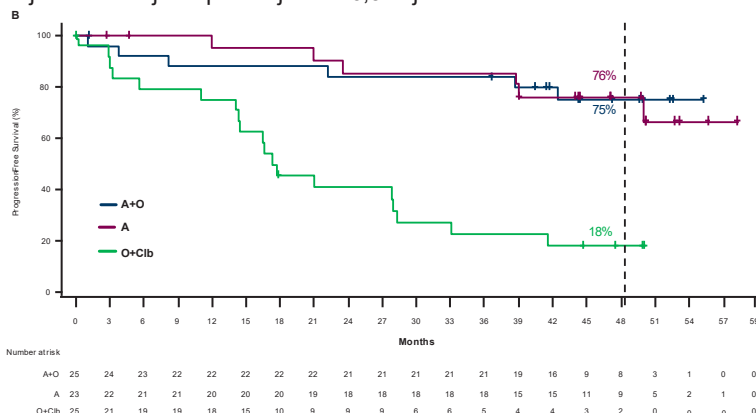
14

## Slika 2.

ELEVATE-TN ~4 godine praćenja <sup>es</sup>

## PFS prema istraživaču u skupini bolesnika s del(17p) i/ili mut TP53

- Preživljenje bez progresije bolesti bilo je dosljedno u podskupinama bolesnika visokog rizika tijekom medijana praćenja od 46,9 mjeseci



	Hazard ratio <sup>a</sup> (95% CI), p-value
A+O vs O+Clb	0.17 (0.07, 0.42), p<0.0001
A vs O+Clb	0.18 (0.07, 0.46), p<0.0001

	Median PFS
A+O	NR
A	NR
O+Clb	17.5 months

<sup>a</sup>Hazard ratio was based on unstratified Cox -Proportional -Hazards model; <sup>b</sup>p-value was based on unstratified log -rank test.

A = acalabrutinib; CI = confidence interval; Clb = chlorambucil; NR = not reached; O = Obinutuzumab; PFS = progression free survival; Sharmar JP et al. Poster Presented at: ASCO Virtual Annual Meeting; June 4 -8, 2021.

TP53 = tumour protein p53; vs = versus.

**CALQUENCE**  
(acalabrutinib) 100 mg capsules

© AstraZeneca 2021/5

**Sigurnost i djelotvornost akalabrutiniba kod relapsnog ili refraktornog KLL-a** ocjenjivala se u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 (ASCEND) provedenom kod 310 bolesnika koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju koja nije uključivala inhibitore proteina B-staničnog limfoma 2 (engl. *B-cell lymphoma 2*, Bcl-2) ili inhibitore B-staničnog receptora. Bolesnici su primali akalabrutinib u monoterapiji ili idelalisib plus rituksimab odnosno bendamustin plus rituksimab prema izboru ispitivača. Bolesnici uključeni u ispitivanje smjeli su primati antitrombotike. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici kojima je bila potrebna antikoagulacija varfarinom ili ekvivalentnim antagonistima vitamina K<sup>9</sup>.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje jedne od sljedećih terapija:

- Akalabrutinib u dozi od 100 mg dvaput na dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti
- Terapija prema izboru ispitivača:
  - Idelalisib u dozi od 150 mg dvaput na dan u kombinaciji s rituksimabom, koji je primijenjen u dozi od 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. dana prvog ciklusa, nakon čega su slijedile 4 doze od 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. svaka

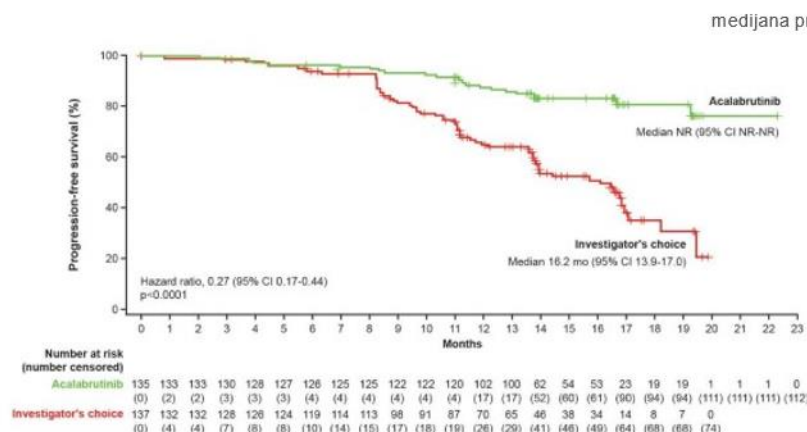
- 2 tjedna i još 3 doze primijenjene svaka 4 tjedna (ukupno 8 infuzija)
- Bendamustin u dozi od 70 mg/m<sup>2</sup> (1. i 2. dana svakog 28-dnevnog ciklusa) u kombinaciji s rituksimabom (375 mg/m<sup>2</sup>/500 mg/m<sup>2</sup>) 1. dana svakog 28-dnevnog ciklusa tijekom najviše 6 ciklusa

Bolesnici su bili stratificirani prema statusu delecije 17p, funkcionalnom ECOG statusu (0 ili 1 naspram 2) i broju prethodnih terapija (1 - 3 naspram ≥ 4). Nakon potvrđene progresije bolesti 35 bolesnika koji su bili randomizirani na idelalisib plus rituksimab ili bendamustin plus rituksimab prema izboru ispitivača prešlo je na akalabrutinib. Primarna mjera ishoda bio je PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju IWCLL kriterija iz 2008. godine.

Nakon medijana praćenja od 22,1 mjesec za akalabrutinib i 21,9 mjeseci za IR/BR medijan PFS-a nije dosegnut u skupini liječenoj akalabrutinibom, dok je u onoj koja je primala IR/BR iznosio 16,8 mjeseci. Omjer hazarda za PFS prema ocjeni ispitivača uz akalabrutinib u odnosu na IR/BR iznosio je 0,27 (95% CI: 0,18 - 0,40), što predstavlja smanjenje rizika od smrti ili progresije bolesti za 73% kod bolesnika u skupini liječenoj akalabrutinibom (Slika 3).

**Slika 3**

**IRC-procjenjen PFS pokazao je 73% smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti uz CALQUENCE naspram IdR/BR1(HR 0.27; 95% CI: 0.18 -0.40)<sup>3</sup>**



IRC = independent review committee CI = confidence interval; IGHV = immunoglobulin heavy chain variable; NR = not reached

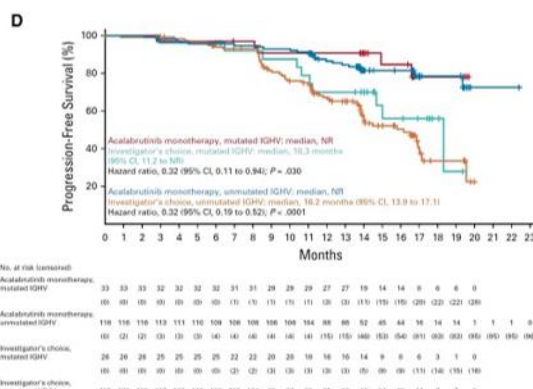
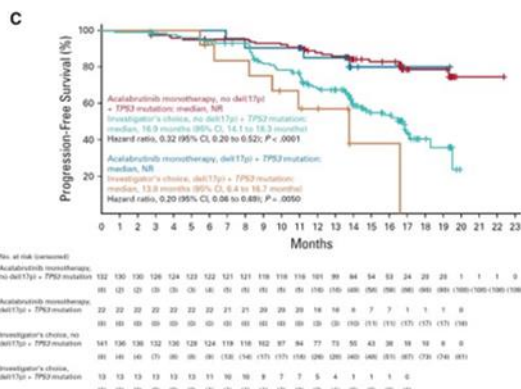
Ghia et al. ASCEND supplementary appendix JCO 2020 (acalabrutinib) 100 mg capsules

Rezultati za PFS uz akalabrutinib bili su bolji u svim analiziranim podskupinama bolesnika, uključujući one s visokorizičnim značajkama. U visoko-

rizičnoj populaciji s KLL-om (delecija 17p, delecija 11q, mutacija gena *TP53* ili nemutiran *IGHV*), HR za PFS iznosio je 0,25 (95% CI [0,16; 0,38]) (Slika 4).

**Slika 4**

**CALQUENCE je produžio PFS u bolesnika s del(17p)/TP53 mutacijom i nemutiranim IGHV-om**



Ghia et al. ascopubs.org/journal on May 27, 2020

CALQUENCE (acalabrutinib) 100 mg capsules

**Smjernice** sa svim izmjenama/dopunama su već godinama rezultat prezentacije voditelja radne skupine i rasprave s konsenzusom većine članova<sup>1,10</sup>. Na sastanku Krohem-ove Radne skupine za KLL (Trakošćan, 4. studeni 2021.) usvojene su izmjene/dopune smjernica (Krohem vl. 2021). Objavljene su na mrežnim stranicama Krohema<sup>11,12</sup>. Acalabrutinib je uvršten u prvu liniju liječenja KLL, bez obzira na

opće stanje bolesnika. Obzirom na odlične rezultate kombinacije akalabrutiniba s obinutuzumabom<sup>8</sup> smjernice daju mogućnost da ordinirajući hematolog primjeni kombinaciju ili monoterapiju akalabrutinibom procjenjujući omjer koristi i rizika dodavanja antiCD20 protutijela. Acalabrutinib je u prijedlogu pozicioniran identično ibrutinibu i o izboru terapije odlučuje nadležni hematolog. Preporučeno je za lije-

čenje bolesnika dobrog općeg stanja s nemutiranim IgHV i/ili s del11q kao i za bolesnike lošeg općeg statusa (*unfit*) koji ne toleriraju terapiju baziranu na punim dozama fludarabina. Dakle, akalabrutinib je u monoterapiji ili u kombinaciji s obinutuzumabom indiciran za liječenje prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL) uključivši i bolesnike s del 17p/TP53

mut. Preporuke su najviše kategorije 1. S jednakom snagom preporuke u prvoj liniji liječenja za *unfit* bolesnike još je i kombinacija venetoklaksa i obinutuzumaba<sup>2</sup>. Osim pozicioniranja akalabrutiniba u prethodno neliječenih bolesnika s KLL-om novost u smjernicama je i mogućnost kontinuirane primjene venetoklaksa sa ili bez rituksimaba (Tablica 1).

Tablica 1 s kazalom.

PRVA LINIJA LIJEČENJA B-KLL (KROHEM v1. 2021): V. Pejša i sur

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

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

- **a)** Prikazani postoci se temelje na sastavljenim podacima iz zapadnih zemalja i Hrvatske.
- **b)** Postoci bolesnika s različitim općim stanjem i molekularno genetičkim skupinama odnose se na liječene bolesnike
  - Dobro opće stanje je definirano s dobi manjom od 65 godina uz CIRS skor manji od 6. Mlađi bolesnici uz CIRS skor od 6 i više, te
  - bolesnici sa 65 godina ili više (bez obzira na CIRS skor) svrstavaju se kao loše opće stanje.
- **c)** Standardna liječenja su poredana prema poželjnom redoslijedu (osim gdje je naznačeno da se radi o jednakovrijednim opcijama)
- Liječenja s potpunim konsenzusom su označena (1).
- **d)** Modalitet liječenja kao bolesnicima su podobni za standardnu opciju
- **e)** U bolesnika s mutiranim IgHV i bez del 11q do 65 godina, bez bitnih komorbiditeta
- **f)** Jednakovrijedne opcije (zbog ordinarijusâ)
- **g)** Za bolesnike manje dobrog stanja (koji ne mogu tolerirati punu dozu fludarabina). Anti CD20 monoklonska protutijela podrazumijevaju rituksimab, obinutuzumab i ofatumumab.
- **h)** uz obvezu anti-infektivne profilaksei nadzora CMV, kod bolesnika kod kojih nije moguće drugo liječenje

FCR (fludarabin, ciklofosfamid i rituksimab); B = bendamustin; Veneto = venetoklaks; Obi = obinutuzumab; Chl = klorambucil; Acala = akalabrutinib; R = rituksimab; Alo-SCT = alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica

Temeljem rezultata ASCEND studija je bila registracijska za primjenu akalabrutiniba u relapsno/refraktornoj KLL<sup>9</sup>. U novim Hrvatskim nacionalnim smjernicama pozicionirali smo akalabrutinib s

jednakom snagom preporuke kao ibrutinib i kombinaciju venetoklaksa s rituksimabom<sup>11,12</sup>. Dakle, u relapsno/refraktornoj KLL akalabrutinib je preporučan za liječenje bolesnika u ranom relapsu i to

bez obzira radi li se o bolesnicima dobrog ili lošeg općeg stanja, te bez obzira na citogenetski status bolesti (delecija 17p/mut TP53). I ovdje izbor liječenja ovisi o ordinirajućem hematologu. U slučaju općeg stanja koje ne dopušta primjenu imunokemoterapije bolesnici bez obzira na kasni relaps trebaju biti liječeni ciljanim lijekovima (vidi *fus-notu g/* u smjernicama). Ukratko, akalabrutinib je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL) koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju. Snaga preporuke

je kategorije 1.

Akalabrutinib je izbor terapije i za bolesnike s intolerancijom na ibrutinib<sup>13,14</sup>.

U direktnoj usporedbi primjene ibrutiniba i akalabrutiniba kod bolesnika s relapsno/refraktonom KLL pokazana je jednaka učinkovitost uz bolji sigurnosni profil akalabrutiniba<sup>15</sup>.

Dodana je i mogućnost primjene venetoklaksa sa ili bez rituksimaba kod svih prethodno liječenih bolesnika bez obzira na opće stanje i TP53 status (Tablica 2).

**Tablica 2 s kazalom**

LIJEČENJE RELAPSA/REFRAKTORNE B-KLL (KROHEM v1. 2021): V. Pejša i sur.

Stadij (relaps)	% <sup>a</sup>	Molekularna citogenetika	%	Opće stanje	%	Liječenje		
						Standard	Druga opcija	Produženo / Održavanje
Rani (< 3 godine nakon završenog liječenja)  Refraktorna bolest (< 1 godine nakon završenog liječenja)	40	Bez del(17p) / TP53 mut	29	Dobro	9	Ibrutinib (1) <b>Acala (1)</b> Veneto + R (1) <b>Veneto±R</b> IdelalisibR	FCR <sup>d</sup> B + antiCD20 <sup>d,e</sup>	→Alo-SCT →antiCD20 <sup>f</sup>
				Del(17p) / TP53 mut	11		Dobro & Loše	11
Kasni (> 3 godine nakon završenog liječenja)	60		60	Dobro & Loše		Odabrati jednu od gore navedenih standardnih opcija ili ponoviti prvu liniju		

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

- a)** Prikazani postoci ranih i kasnih relapsa su procijenjeni temeljem podataka zapadnih zemalja (Hallek 2010, Eichorst 2015, Shustik 2017, Slovenski registar za rak). U analizi su i ranije procjene iz KB Dubrava (ev. korekcije ovisno o novom izračunu). Postoci bolesnika u lošem općem stanju i bolesnika s del(17p) teže povećanju. Dobro opće stanje je definirano s dobi manjom od 65 godina uz CIRS skor manji od 6. Mlađi bolesnici uz CIRS skor od 6 i više, te bolesnici sa 65 godina ili više (bez obzira na CIRS skor) svrstavaju se kao loše opće stanje.
- b)** Standardna liječenja su poredana prema poželjnom redosljedu (osim gdje je naznačeno da se radi o jednakovrijednim opcijama (c), ali terapijska odluka treba za svakog pojedinog bolesnika biti donesena na temelju integracije kliničkih podataka i bolesnikovih preferencija.
- c)** Sva liječenja su 2A ili manje prema NCCN konsenzusu, liječenja s najvišim stupnjem (potpuni konsenzus) su označena (1).
- d)** Jednako vrijedne terapije (izbor ordinarijusa).
- e)** Ako nije u prvoj liniji.
- f)** Anti CD20 monoklonska protutijela podrazumijevaju: rituksimab, obinutuzumab i ofatumumab.
- g)** Ofatumumab značajno produljuje PFS kod bolesnika koji su dobro odgovorili u drugom ili trećem odgovoru na kemoimunoterapiju, odobren od FDA.
- g)** Pri izboru terapije u kasnom relapsu neophodno je uvažiti, kao i u prvoj liniji liječenja, postojanje dodatnih rizičnih čimbenika bolesti (del 11q, nemutirani IgHV) i liječiti ih kao bolesnike s del17p/TP53mut. U nepostojanju ovih rizičnih čimbenika imunokemoterapija se može ponoviti kao druga opcija prema općem stanju bolesnika.

Veneto = venetoklaks; Acala = akalabrutinib; FCR (fludarabin, ciklofosamid i rituksimab); B = bendamustin; Chl = klorambucil; R = rituksimab;

Alo-SCT = alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica

**Literatura:**

1. Pejša V, Jakšić B, Ostojić Kolonić S i sur. Smjernice za liječenje kronične limfocitne leukemije – veljača 2020. Bilten Krohema – Vol.12, brl: 24-27.
2. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2019; 380:2225-2236.
3. Pejša V, Lucijanić M, Vrkljan Vuk A, i sur. Prolonged methylprednisolone premedication prior to obinutuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2020 Apr;61(4):934-939. doi: 10.1080/10428194.2019.1702182. Epub 2019 Dec 16
4. Wu J, Zhang M, Liu D. Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. *J Hematol Oncol*. 2016;9:21. Published 2016 Mar 9. doi:10.1186/s13045-016-0250-9
5. Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma V.1.2021. © 2020 National Comprehensive Cancer Network
6. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2020; doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>. Accessed October 21,2020.
7. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien SM i sur. Long-term efficacy and safety with ibrutinib (ibr) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): up to four years follow-up of the RESONATE study. *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 suppl): abstract 7510.
8. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia (ELEVATE-TN): a randomized, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395: 1278–91.
9. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib versus idelalisib-rituximab or bendamustine-rituximab in relapsed CLL. *J Clin Oncol*. 2020. <http://dx.doi.org/doi:10.1200/JCO.19.03355>. Accessed May 27, 2020.
10. Jakšić B, Pejša V, Ostojić-Kolonić S, i sur; Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. Krohem B-CII 2017. *Acta Clin Croat*. 2018;57(1):190-215.
11. Pejša V, Jakšić B, Ostojić-Kolonić S i sur. <https://www.krohema.hr/kronicna-limfocitna-leukemija-klil/>
12. Pejša V, Jakšić B, Ostojić-Kolonić S i sur. <https://www.krohema.hr/wp-content/uploads/2021/12/CLL-mre%C5%BEna-stranice-KROHEM-2021.pptx>
13. Awan FT, Schuh A, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv*. 2019;3(9):1553-1562.
14. Rodgers K, Thompson PA, Allan JN, et al. Phase 2 study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2021;106. doi:10.3324/haematol.2020.2725
15. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. 7500: First results of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic lymphoma (Poster). Poster Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Virtual Annual Meeting; June 4-8, 2021.

## Plazmablastična neoplazma dendritičnih stanica

Viktor Zatezalo<sup>1</sup>, Dora Dragčević<sup>1</sup>, Delfa Radić-Krišto<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Zavod za hematologiju, Klinička bolnica Merkur

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### Uvod

Plazmablastična neoplazma dendritičnih stanica (eng. plasmablastic neoplasm of dendritic cells (PBDCN)) je rijetka, agresivna hematološka maligna bolest porijekla prekursora plazmacitoidnih dendritičnih stanica<sup>1</sup>. Prvi puta je opisana 1994. godine kao CD4+ kožni limfom s visokom ekspresijom CD56. Zbog svoje rijetkosti i nedovoljnog poznavanja patogeneze netočno se klasificirala kao neoplazma porijekla NK stanica, monocita ili T stanica<sup>2,3</sup>. Lucio i sur su 1999. godine bili prvi koji su uočili obrazac visoke ekspresije CD123 u ovome entitetu i predložili plazmacitoidne dendritičke stanice kao porijeklo BPDCN-a, što je naknadno i potvrđeno drugim studijama. Zbog pomaka u shvaćanju biologije i podrijetla ove vrste neoplazme Svjetska zdravstvena organizacija je 2008. godine ustanovila pojam BPDCN, a u revidiranoj klasifikaciji mijeloidnih neoplazmi i akutnih leukemija iz 2016. ga klasificira kao zaseban entitet<sup>4</sup>.

### Karakteristike stanica

Karakterističan imunofenotip obilježen je ekspresijom CD123, CD4, CD56, CD2AP, BDCA2, i BDCA4<sup>3,5,6</sup>. U novijim studijama se pozitivitet CD123 uz tipičnu kliničku prezentaciju kožnih lezija, čak i u slučaju aberantnog imunofenotipa, smatra dijagnostičkim za PBDCN<sup>5</sup>. Zbog ekspresije CD123 molekule (alfa receptor za interleukin 3 (IL-3)) koja se smatra markerom leukemijskih stanica, a nalazi se i na stanicama akutne mijeloidne leukemije (AML) i PBDCN, ove dvije neoplazme se smatraju blisko povezanima<sup>5</sup>. Retrospektivna studija koja je uključila 392 pacijenta sa dijagnozom AML-a ili ne-Hodgkinovog limfoma (NHL) prikazala je 4 slučaja sa imunofenotipskim karakteristikama dendritičnih stanica (ekspresija CD123 (+), HLADR, CD56, lineage (-) i CD45 (dim)), dok je u jednom slučaju zabilježen CD56 negativan imunofenotip<sup>7</sup>. Provedena istraživanja genetskih promjena su pokazala višestruke genetske aberacije u 50-60% pacijenata sa PBDCN, od kojih niti jedna nije bila specifična za ovu bolest<sup>4,6</sup>.

### Epidemiologija

BPDCN je rijetka bolest koja pretežito zahvaća starije muškarce. Prevalencija se procjenjuje na 0.44% od svih hematoloških malignih bolesti<sup>2,4,8</sup>. Najčešće se dijagnosticira u dobi između 60. i 80. godine života, otprilike 3 puta češće u muškaraca<sup>2,4,8</sup>. Neke novije studije pokazuju bimodalnu distribuciju sa višom incidencijom u osoba mlađih od 20 godina i starijih od 60 godina<sup>4,9</sup>. Medijan preživljena procjenjuje se na 17 do 34 mjeseca, te ovisi o inicijalnoj prezentaciji bolesti i primijenjenom režimu liječenja<sup>4,9</sup>. Podaci američkog SEER programa (eng. Surveillance Epidemiology and End Results) koji obuhvaćaju 27,8% populacije SAD-a, od 2008. do 2018. godine obuhvatili su 219 pacijenata s BPDCN. Incidencija je pokazala bimodalnu raspodjelu s vrhuncem pojavnosti u mlađih od 20 godina i starijih od 60. Medijan dobi bio je 53 godine, s rasponom od 1 do 102 godine. Većina pacijenata (41,1%) bilo je starije od 60 godina. Oko dvije trećine pacijenata (66,2%) bilo je muškaraca, pretežito bijelaca (81,3%). Starija dob korelirala je s povećanim mortalitetom te je medijan vremena od dijagnoze do smrti bio 18 mjeseci u mlađih od 20 godina, dok je kod starijih od 60 on bio svega 4 mjeseca<sup>1</sup>.

### Klinička prezentacija

Klinička prezentacija je izrazito heterogena sa zahvaćanjem brojnih organa, međutim u najvećem broju slučajeva opisuje se makulopapulozan osip u obliku jedne ili više lezija, praćen svrbežom<sup>8-10</sup>. Promjene na koži su prvi znak bolesti u 90% slučajeva, nakon čega bolest rapidno zahvaća druge organe, najčešće koštanu srž, perifernu krv i limfne čvorove. Kožne promjene su obično eritematozne do ljubičaste papule, plakovi ili tumori veličine od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara, bez preferencije za određenu anatomsku lokaciju<sup>10</sup>

### Terapijske opcije

Ne postoje jedinstvene smjernice za liječenje PBDCN-a zbog male incidencije te nesigurne patofiziologije i porijekla bolesti. U novije vrijeme razvijaju se ciljani lijekovi za molekule koje su ekspresirane na tumorskim stanicama. Tagraxofus, fuzijski

protein izmijenjenog difterija toksina i rekombinantnog IL-3, je lijek koji djeluje inhibitorno na prekomjernu ekspresiju CD123 molekule na malignim stanicama te uzrokuje staničnu smrt CD123 pozitivnih stanica, prva je specifična terapijska opcija za PBDCN odobrena od strane Agencije za hranu i lijekove (Food and Drugs Association, FDA) u prosincu 2018. godine<sup>4,8,11</sup>; a u siječnju 2021. odobrena je i od strane Europske agencije za lijekove<sup>12</sup>. Studija STML-401-0114 bila je višefazna (faza 1 eskalacija doze, stupanj 2 proširenje, stupanj 3 potvrdni, stupanj 4 kontinuirani pristup), nerandomizirana, otvorena, multicentrična studija. Uključeno je 65 prethodno neličenih i 19 prethodno liječenih odraslih pacijenata s BPDCN prema klasifikaciji WHO-a koji su primili dozu od 12 mcg/kg tagraxofuspa od kroz pet dana kroz više 21-dnevnih ciklusa. Primarni cilj bila je stopa potpunih remisija koja je postignuta u 56,9% pacijenata. Najčešće nuspojave su hipalbuminemija, povišene razine transaminaza, trombocitopenija, mučnina, umor i vrućica. Najozbiljnija nuspojava koja se može pojaviti tijekom liječenja je sindrom kapilarnog curenja koji se pojavio u čak 19% pacijenata.

U slučaju nedostupnosti ovog lijeka, preporuča se primjena standardnih kemoterapijskih protokola za akutnu limfoblastičnu leukemiju/limfom (ALL) ili akutnu mijeloičnu leukemiju (AML)<sup>2,4,8,9</sup>. Talijanska multicentrična studija je pokazala da su najčešće primjenjivani AML režimi uključivali MICE, ICE, AML 3+7, FLAG i FLAG-IDA protokole, dok su ALL/limfomski režimi uključivali Hyper-CVAD, GINEMAF, CHOP i CHOEP<sup>9</sup>. Meta-analiza 97 slučajeva je opisala značajno bolje sveukupno preživljenje u skupini pacijenta koja je liječena intenzivnim leukemijskim kemoterapijskim protokolima, u usporedbi sa srednje intenzivnim kemoterapijskim protokolima (npr. CHOP, CHOEP)<sup>4,13</sup>. Nadalje, ukoliko je u prvoj remisiji pacijent liječen autolognom ili alogenom transplantacijom perifernih matičnih stanica, sveukupno preživljenje, posebice onih pacijenata liječenih alogenom transplantacijom perifernih matičnih stanica, je bilo značajno bolje<sup>4,13,14</sup>. Druga je studija diferencirala pacijente prema broju kožnih lezija. Prva skupina je uključila pacijente koji su imali jednu kožnu leziju tretiranu ciljanom radioterapijom te su svi postigli kompletan odgovor, a druga skupina one koji su imali višestruke lezije liječene kemoterapijskim protokolima te gdje su 2 od 6 pacijenata postigli kompletan odgovor<sup>15</sup>.

Transplantacija matičnih stanica u liječenju

BPDCN povezana s boljim ukupnim preživljenjem (OS) i preživljenjem bez znakova bolesti (DFS) u usporedbi sa samo kemoterapijom. Japanska studija je na malom broju pacijenata pokazala prednost u liječenju autolognom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica dok sjevernoamerička multicentrična studija nije potvrdila isto. Metaanaliza koja je analizirala liječene alogeničnom transplantacijom pokazala je stopu ukupnog preživljenja od 50% i preživljenja bez znakova bolesti od 44%. Pacijenti transplantirani u prvoj remisiji imali su znatno bolje preživljenje u odnosu na one u sljedećim remisijama (67% vs 7%). Također stopa relapsa nakon transplantacije bila je znatno niža u onih liječenih miješanim kondicioniranjem u odnosu na kondicioniranje nižeg intenziteta (18% vs. 40%). Uzevši u obzir dobre rezultate liječenja tagraxofuspom, alogenična transplantacija u prvoj remisiji se smatra prikladnom postremisijskom konsolidacijom<sup>4</sup>.

### Zaključak

PBDCN je rijetka agresivna hematološka maligna bolest s izrazito lošom prognozom i kratkim medijanom preživljenja. Zbog rijetkosti same bolesti kao i nedovoljnog poznavanja patofiziologije ne postoje jasne smjernice niti randomizirane studije koje bi vodile terapijske odluke kliničara koji liječe ove pacijente. Iako je razvoj novih lijekova donio radikalne promjene u terapijskom pristupu ovim pacijentima i dalje ostaje velik broj onih koji ne odgovore na inicijalno liječenje te ne postoje jasne preporuke za njihovo liječenje. Napredak u razumijevanju molekularne patofiziologije BPDCN-a mogao bi omogućiti razvoj novih ciljanih lijekova za liječenje ove agresivne bolesti.



**Literatura:**

1. Guru Murthy GS, Pemmaraju N, Atallah E. Epidemiology and survival of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leuk Res.* 2018 Oct;73:21-23
2. Shi Y, Wang E. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a clinicopathologic review. *Arch Pathol Lab Med.* 2014 Apr;138(4):564-9
3. Awasthi NP, Qayoom S, Dabadghao S. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm presenting as leukemia without cutaneous lesion. *J Cancer Res Ther.* 2017 Oct-Dec;13(6):1056-1058.
4. Venugopal S, Zhou S, El Jamal SM, Lane AA, Mascarenhas J. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm- Current Insights. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019 Sep;19(9):545-554
5. Xue T, Budde LE. Immunotherapies Targeting CD123 for Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020 Jun;34(3):575-587.
6. Riaz W et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: update on molecular biology, diagnosis, and therapy. *Cancer Control.* 2014 Oct;21(4):279-89.
7. Bueno C et al. Incidence and characteristics of CD4(+)/HLA DRhi dendritic cell malignancies. *Haematologica.* 2004 Jan;89(1):58-69.
8. Pagano L et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica.* 2013 Feb;98(2):239-46.
9. Goel D, Bhargava R. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. A rare hematodermic malignancy. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020 Oct-Dec;42(4):384-386.
10. Sapienza MR et al. "Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: State of the Art and Prospects." *Cancers* vol. 11,5 595. 28 Apr. 2019
11. Testa U, Pelosi E, Castelli G. CD123 as a Therapeutic Target in the Treatment of Hematological Malignancies. *Cancers (Basel).* 2019 Sep 12;11(9):1358.
12. Stemline Therapeutics, Inc. Elzonris Summary Of Product Characteristics. 5. travnja 2022.
13. Reimer P et al. What is CD4+CD56+ malignancy and how should it be treated? *Bone Marrow Transplant.* 2003 Oct;32(7):637-46.
14. Martín-Martín L et al. Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturation-associated immunophenotypic profile. *Oncotarget.* 2015 Aug 7;6(22):19204-16.
15. Pileri A et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN): the cutaneous sanctuary. *G Ital Dermatol Venereol.* 2012 Dec;147(6):603-8.

## Novi lijekovi u mijelodisplastičnom sindromu

Filip Brusić<sup>1</sup>, Tajana Grenko<sup>1</sup>, Martina Sedinić<sup>2</sup>, Ena Sorić<sup>2</sup>, Inga Mandac Smoljanović<sup>3</sup>

<sup>1</sup> KBC Rijeka, Zavod za hematologiju

<sup>2</sup> KB Dubrava, Zavod za hematologiju

<sup>3</sup> KB Merkur, Zavod za hematologiju

### Uvod

Mielodisplastični sindrom predstavlja heterogenu skupinu klonalnih poremećaja krvotvorne matične stanice koji su karakterizirani displazijom, citopenijom jedne ili više mijeloidnih loza u perifernoj krvi te povećanim rizikom progresije u akutnu mijeloičnu leukemiju.

Za stratifikaciju rizika tradicionalno se koristi IPSS (*International Prognostic Scoring System*), a sve je više u upotrebi i njegova revidirana inačica, R-IPSS. Liječenje niskorizičnog MDS-a usmjereno je na suzbijanje citopenija i održavanje kvalitete života, dok je u visokorizičnom MDS-u cilj prevencija progresije bolesti i poboljšanje ukupnog preživljenja.

Unatoč mnogim pokušajima, jedinu terapiju s kurativnim potencijalom predstavlja alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica. S obzirom da je većina pacijenata zbog visoke životne dobi i komorbiditeta nepodobna za transplantaciju, osnovu liječenja i danas čine hipometilirajući lijekovi (HMA). Iako mogu povoljno alterirati daljnji tijek bolesti, velik broj oboljelih naposljetku razvije rezistenciju na HMA ili umre uslijed komplikacija pri liječenju. Medijan preživljenja u bolesnika s visokim i umjerenim rizikom koji su na terapiji HMA iznosi 13.3 mjeseca, odnosno nakon godine dana liječenja stopa ukupnog preživljenja je 27,6 %, a rizik od transformacije u AML 47,8 %.

Zahvaljujući sve većoj dostupnosti sekvencioniranja sljedeće generacije (NGS), posljednjih se godina rapidno razvijaju ciljani lijekovi s povoljnijim sigurnosnim profilom i višom učinkovitosti. U ovom članku predstaviti ćemo razvoj novih lijekova koji su pokazali obećavajuće rezultate u kliničkim istraživanjima te polako, ali sigurno, mijenjaju pristup i budućnost u liječenju mijelodisplastičnog sindroma.

### Hipometilirajući lijekovi

Hipometilirajući lijekovi su analozi nukleozida citidina (azanukleozidi) koji se prema svom citostatском učinku svrstavaju u skupinu antimetabolita. Njihovo djelovanje počelo se ispitivati 60-ih godina prošlog stoljeća, međutim, u vrlo visokim koncentracijama koje su se pokazale suviše toksične za

bolesnike. Unatrag 20-ak godina uočilo se kako pri ponavljajućim niskodoznim ciklusima modificiraju daljnji tijek bolesti u mijelodisplastičnim sindromima i akutnoj mijeloičnoj leukemiji te poboljšavaju preživljenje. Najbolji učinak ostvaruju u S-fazi staničnog ciklusa, kada se ugrađuju u DNA i RNA te ireverzibilno vežu za DNA-metiltransferazu. Posljedično, s jedne strane dolazi do indukcije apoptoze, dok se s druge uslijed smanjene metilacije DNA mijenja dotadašnja genska ekspresija, što se očituje u staničnoj diferencijaciji i imunomodulacijskim učincima.

Predstavnici prve generacije HMA su azacitidin i decitabin. Azacitidin je 2004. godine odobren od strane Agencije za hranu i lijekove (FDA) za liječenje svih podtipova MDS-a sukladno FAB klasifikaciji i neovisno o prognostičkom riziku, dok je EMA njegovu primjenu ograničila na visokorizične mijelodisplastične sindrome (INT-2 i HIGH prema IPSS-u). Decitabin se u SAD-u osim za liječenje MDS-a visokog rizika koristi i za liječenje dijela niskorizičnih pacijenata (INT-1 prema IPSS-u), dok u Europi nije odobren za liječenje u toj indikaciji.

Azacitidin se tradicionalno primjenjuje u potkožnom i intravenskom obliku, a za decitabin je do sada postojala samo intravenska formulacija lijeka. Kako bi se poboljšala kvaliteta života bolesnika, smanjila učestalost dolazaka u bolnicu, povećala adherencija bolesnika i dostupnost samog liječenja, nova istraživanja usmjerena su na razvoj peroralnih formulacija hipometilirajućih lijekova. Osim toga, pokazalo se kako HMA prve generacije imaju kratak poluživot u plazmi (oko 30 minuta), a njihovom produljenom parenteralnom administracijom povećava se inkorporacija u DNA i povoljni učinci liječenja.

### Cedazuridin/decitabin

Prvi pokušaji kreiranja učinkovitih peroralnih formulacija lijekova započeli su 2011. godine s peroralnim azacitidinom (CC-486) i decitabinom. U fazi 1 kliničkih ispitivanja utvrđeno je da se ukupna bioraspoloživost lijekova pri standardnom 5-dnevnom, odnosno 7-dnevnom doziranju kreće od 4-20%, što je značajno niže u usporedbi s parenteralnim oblici-

ma. Razlog velike razlike plazmatskih koncentracija leži u fenomenu prvog prolaza i ekstenzivnom metabolizmu lijekova putem enzima citidin-deaminaze (CDA), koji je visoko eksprimiran u crijevima i jetri.

Kako bi se prevladala degradacija peroralnih HMA, sintetiziran je cedazuridin (E7727) – kompetitivni inhibitor CDA. U kliničkoj studiji faze 1, koja je provedena u oboljelih od MDS-a i KMML-a, ustanovljeno je kako kombinacija od 100 mg cedazuridina i 30-40 mg decitabina postiže bioraspoloživost i razinu hipometilacije usporedivu s onima koje se postižu infuzijama decitabina u standardnoj dozi od 20 mg/m<sup>2</sup>.

Dodatak cedazuridina povećava bioraspoloživot decitabina 7 – 12 puta.

Ključna za razvoj cedazuridin/decitabina (ASTX727) bila je multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa prospektivna studija ASCERTAIN (NCT03306264). Provedena je na 133 ispitanika koji boluju od nekog oblika de novo ili sekundarno nastalog mijelodisplastičnog sindroma prema FAB-klasifikaciji, uključujući one s novootkrivenom bolesti, kao i prethodno liječene s do 1 ciklusom HMA ili drugim modalitetima liječenja. Među ispitanicima je bilo 52% bolesnika s niskorizičnim MDS-om (LOW i INT-1 prema IPSS-u) te 36% s visokorizičnom bolesti (INT-2 i HIGH prema IPSS-u).

Randomizacija je provedena u omjeru 1:1 na način da je jedna skupina bolesnika tijekom prvog ciklusa primala peroralni cedazuridin/decitabin (100/35 mg) i tijekom drugog parenteralni decitabin, dok je druga skupina dobivala istu terapiju, no obrnutim redoslijedom. Oba lijeka su se davala kroz 5 uzastopnih dana, a ciklusi su trajali po 28 dana. Od trećeg ciklusa nadalje svi su ispitanici dobivali peroralni oblik lijeka do razvoja nepoželjne toksičnosti ili progresije osnovne bolesti. Rezultati studije su potvrdili usporedivost farmakodinamičkih i hipometilirajućih svojstava lijekova. Nakon medijana praćenja od 5.2 mjeseca stopa ukupnog objektivnog odgovora (CR + mCR + HI) iznosila je 64%. Točnije, 11.9% ispitanika postiglo je kompletnu remisiju (CR), 45.5% kompletan odgovor koštane srži (mCR), a 6.9% hematološki odgovor (HI) tj. oporavak citopenija (8). Od 57 bolesnika ovisnih o transfuzijama, kroz 8 tjedana od početka liječenja 35% njih je postiglo transfuzijsku neovisnost. Terapija je polučila odličan odgovor u dijela pacijenata te se u 12% provela alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica. Težina i učestalost nuspojava nije odstupala niti u jednoj skupini. Nuspojave gradusa  $\geq 3$  javile su se u 1% bolesnika tijekom prva dva ciklusa.

Najčešće nuspojave bile su citopenije (neutropenija, trombocitopenija, anemija), infektivne komplikacije, gastrointestinalne smetnje, slabost i glavobolja.

Povoljan ishod studije doveo je do odobrenja cedazuridin/decitabina (INQOVI®) od strane Agencije za hranu i lijekove (FDA) u srpnju 2020. godine, za liječenje bolesnika sa svim podtipovima mijelodisplastičnog sindroma prema FAB-u čiji je rizik sukladno IPSS-u veći od umjerenog-1 (INT-1). INQOVI® trenutno nije odobren za liječenje u Europi. Studija ASCERTAIN je u daljnjem tijeku nastavila pridonositi odlične rezultate. Zadnje ažuriranje podataka provedeno je nakon medijana praćenja od 32 mjeseca i prosječno primljenih 9 ciklusa terapije. Stopa ukupnog odgovora (ORR; CR + mCR + PR + HI) održava se na 57%, dok je postotak bolesnika s kompletnom remisijom diskretno porastao na 23%. Glede transfuzijske neovisnosti, postiže ju otprilike polovica bolesnika inicijalno ovisnih o transfuzijskom liječenju. Toksičnost terapije gradusa 3 ili više javlja se u oko 10% pacijenata. Dominantne nuspojave su neutropenija (59%) i trombocitopenija (58%). Medijan ukupnog preživljenja te medijan preživljenja bez leukemije za sada nisu postignuti.

### Peroralni azacitidin

Osim decitabina, zbog široke primjene u mijeloidnim neoplazmama velik je interes za razvoj azacitidina u oralnoj formulaciji. Prvotna istraživanja bila su usmjerena na pronalazak klinički efektivne i podnošljive sheme doziranja. U fazi 3, randomizirane, dvostruko-zalijepljene studije QUAZAR AML-001, koja je provedena na bolesnicima s de novo AML-om, sekundarnim AML-om i CMMoL-om, pokazala se korist od primjene većih doza peroralnog azacitidina kroz duži period (300 mg / 14 dana, ciklus / 28 dana). Na tom tragu, u tijeku su mnoge studije s produženim doziranjem peroralnog azacitidina kod oboljelih od MDS-a, međutim za sada bez dokazanog povoljnog učinka na ukupno preživljenje. Peroralni azacitidin (Onureg®) je u SAD-u i Europi odobren za terapiju održavanja u odraslih bolesnika s akutnom mijeloidnom leukemijom (AML), koji su nakon indukcijske terapije s konsolidacijskim liječenjem ili bez njega postigli potpunu remisiju (CR) ili potpunu remisiju s nepotpunim oporavkom krvne slike (CRi), a koji nisu kandidati za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica.

Nove kliničke studije usmjerene su na definiranje uloge hipometilirajućih lijekova u niskorizičnom mijelodisplastičnom sindromu te na postizanje transfuzijske neovisnosti, dok se u visokorizičnom

istražuje učinak različitih kombiniranih terapija. Najčešće se hipometilirajući agensi kombiniraju s venetoklaxsom, a u posljednje vrijeme se razvijaju trostruke terapije s dodatkom IDH-inhibitora, anti-CD47 protutijela i drugih.

### Luspatercept

Luspatercept je rekombinantni fuzijski protein s pozitivnim učinkom na anemiju u MDS-u. U MDS-u je pojačano izražen SMAD2-SMAD3 signalni put koji koči sazrijevanje eritrocita, a luspatercept, vežući TGF- $\beta$  ligande, smanjuje signaliziranje i omogućuje sazrijevanje eritroidne loze. Luspatercept je učinkovit u LR-MDS-u s ring sideroblastima (RS) što je dokazala MEDALIST studija.

To je randomizirana, dvostruko slijepa studija koja je uključila 229 pacijenata s LR-MDS-RS ovisnih o transfuzijama koncentrata eritrocita (TKE) ( $\geq 2$  puta u 8 tjedana), a koji su bili refraktorni, vjerojatno će biti refraktorni ili su imali nuspojave na agoniste eritropoetinskih receptora. Dvije trećine pacijenata je randomizirano na luspatercept (svaka 3 tjedna, supkutano, tijekom 24 tjedna), dok su ostali primali placebo. Pacijenti randomizirani na luspatercept bili su značajno manje ovisni o transfuzijama ( $\geq 8$  tjedana - 38% vs 13%,  $p < 0.001$ ;  $\geq 12$  tjedana - 28% vs 8%,  $p < 0.001$ ). Medijan trajanja neovisnosti o transfuzijama bio je značajno veći kod pacijenata koji su primali luspatercept (30.6 vs. 13.6 tjedana), a nije zabilježena smrtnost uz terapiju, kao ni povećana stopa progresije u AML. Nuspojave su bile blage (dominantno umor, proljev, mučnina).

### Imetelstat

Telomere su ponavljajuće sekvence DNA na kraju kromosoma. Skraćuju se svakom diobom stanice.

Skraćivanje telomera i nepravilno regulirana aktivnost telomeraze povezana je s neučinkovitom hematopoezom i smanjenim preživljenjem u MDS-u. Imetelstat je prvi inhibitor telomeraze u kliničkim studijama. Pokazao je obećavajuće rezultate u dosadašnjim studijama. U tijeku je treća faza Imerge studije u koju su uključeni pacijenti MDS-om niskog do intermedijarnog - 1 rizika prema IPSS scoring sustavu koji su ovisni o transfuziji, a nisu odgovorili na liječenje eritropoetinom. Osim u liječenju MDS-a u tijeku je klinička studija u kojoj se ispituje mogućnost liječenja relapsno/refraktorne mijelofibroze imetelstatom.

### Magrolimab

Magrolimab je humanizirano monoklonsko pro-

tutijelo čiji je cilj receptori CD 47. CD 47 je transmembranski protein koji spada u skupinu "proteina povezanih s integrinom" (IAP – eng. integrin associated protein). Izražen je na zdravim stanicama hematopoeze, ali u manjoj mjeri nego u maligno promjenjenim stanicama karakterističnim za mijelodisplastični sindrom. Interakcija CD 47 receptora i signalnog regulatornog proteina alfa (SIRP alpha) dovodi do inhibicije apoptoze i izbjegavanja imunskog odgovora. Vežanjem na CD 47 receptor magrolimab blokira njegovu interakciju sa SIRP alfa i time sprječava inhibiciju fagocitoze, takozvani "nemoj me pojesti" signal kojim tumorske stanice izbjegavaju imunski odgovor. To dovodi do aktivacije imunskog odgovora aktivaciji T limfocita te dovodi do T stanicama posredovane stanične smrti tumorskih stanica. U tijeku je treća faza studije ENHANCE u kojoj se ispituje učinkovitost magrolimaba u kombinaciji sa azacitidinom u usporedbi s monoterapijom azacitidinom u liječenju MDS-a intermedijarnog, visokog i vrlo visokog rizika prema IPSS-R scoring sustavu.

### IDH - inhibitori

Kod približno 5-10% bolesnika s MDS-om mutiran je IDH1 ili IDH2 gen. Ovi geni odgovorni su za sintezu enzima koji katalizira pretvorbu izocitrata u alfa-ketoglutarat, a u slučaju njihove mutacije dolazi do nakupljanja onkometabolita 2-hidroksiglutarata te posljedično bloka u diferencijaciji stanica. IDH inhibitori smanjuju nakupljanje onkometabolita i posljedično induciraju diferencijaciju stanica.

### Ivosidenib

Ivosidenib, IDH1 inhibitor, mala je oralna molekula zasad odobrena u liječenju bolesnika s AML-om. U tijeku je faza 2 IDIOME studije koja ispituje ivosidenib kod tri skupine bolesnika s IDH1 mutiranim MDS-om, bolesnici s MDS-om visokog rizika koji nisu odgovorili na hipometilirajući agens (HMA), bolesnici s MDS-om visokog rizika koji prethodno nisu liječeni te bolesnici s MDS-om niskog rizika koji nisu odgovorili na eritropoetin. Odgovor je najčešće nastupio nakon 3. ciklusa terapije, a prema do sada objavljenim rezultatima stopa ukupnog odgovora u svim skupinama iznosila je 69% (46% kompletnih remisija). Uz medijan praćenja od 9.1 mjeseci, medijan trajanja odgovora bio je 7.4 mjeseca. Najznačajniji štetni događaj povezan s terapijom bio je diferencijacijski sindrom. U tijeku je istraživanje na većim kohortama.

## Enasidenib

Enasidenib, IDH2 inhibitor, također je mala oralna molekula zasad odobrena za liječenje bolesnika s relapsno-refraktornom AML. U tijeku je faza 2 studije koja ispituje monoterapiju enasidenibom i enasidenib u kombinaciji s azacitidinom kod bolesnika s IDH2 mutiranim MDS-om visokog rizika. Ukupna stopa odgovora u ovoj fazi studije iznosila je 84% u skupini bolesnika koja je liječena kombinacijom enasideniba i azacitida, odnosno 43% u skupini koja nije odgovorila na hipometiljarući agens te je liječena monoterapijom enasidenibom. Daljnja istraživanja su u tijeku.

## Sabatolimab

Sabatolimab je humanizirano monoklonsko protutijelo čija je ciljna molekula TIM 3 (eng. T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3). TIM 3 je izražen na imunskim stanicama, ali i leukemijskim stanicama i blastima. Vežanjem za limfocite T i maligno promjenjene stanice potiče se imunski odgovor i onemogućuje izbjegavanje imunskog odgovora karakteristično za maligno promjenjene stanice. U tijeku je klinička studija STIMULUS-MDS 3 kojom se procjenjuje sigurnost i učinkovitost sabatolimaba u kombinaciji sa azacitidinom i venetoklaksom u liječenju MDS-a visokog i vrlo visokog rizika prema IPPS-R scoring sustavu.

## Pevonedistat

Pevonedistat je selektivni inhibitor NEDD8-aktivirajućeg enzima (NAE). Inhibicijom NAE potiče apoptozu malignih stanica. U tijeku je klinička studija PANTHER u kojoj ispituje učinak pevonedistata u kombinaciji s azacitidinom u usporedbi s monoterapijom azacitidinom kao prvom linijom liječenja pacijenata s MDS-om visokog rizika. Prema prvim rezultatima iz rujna 2021. nije postignuto statistički značajno produljenje EFS-a.

## Venetoklaks

Venetoklaks je peroralni selektivni inhibitor BCL2 koji potiče apoptozu. Dosad se pokazao učinkovitim u liječenju AML u kombinaciji s hipometilirajućim agensima (HMA). Ispituje se njegova uloga u liječenju HR-MDS-a, budući da većina pacijenata progredira pod hipometilirajućim agensima, a nakon toga preživljenje je samo 4-6 mjeseci. Studija faze Ib istraživala je učinkovitost venetoklaksa u kombinaciji s HMA kod pacijenata koji ih dosad nisu primali. Incijalno korištena doza od 400 do 800 mg na dan tijekom 28 dana pokazala se previše mijelo-

toksičnom, dok je nižim dozama (100 - 400 mg tijekom 14 dana) u kombinaciji s azacitidinom (tijekom 7 dana, 28-dnevni ciklus) postignuta stopa ukupnog odgovora od 77%, dok je 37% pacijenata postiglo kompletnu remisiju. Druga je studija uključila i pacijente koji su dosad već primali HMA. Ukupno je odgovorilo 59% pacijenata, a prijašnje liječenje HMA nije utjecalo na stopu odgovora - jedini utjecaj na loš ishod imala je veoma loša citogenetika prema IPSS-R. Liječenje je moralo biti prekinuto u 20% pacijenata zbog citopenija.

## Eprenetapopt

Mutacija TP53 tumor supresor gena prisutna je kod 5-10% bolesnika s MDS-om. Riječ je o mutaciji koja nosi izrazito nepovoljnu prognozu s medijanom preživljenja od svega 6-12 mjeseci. Produkt mutiranog TP53 gena je abnormalni p53 protein koji nema adekvatnu kontrolu stanične proliferacije i ne može potaknuti apoptozu oštećenih stanica.

Eprenetapopt, TP53 inhibitor, mala je oralna molekula koja vraća mutirani i inaktivirani protein p53 u konformaciju i funkciju divljeg tipa p53. Prema objavljenim rezultatima studije faze 2 koja ispituje kombinaciju eprenetapopta i azacitidina kod TP53 mutiranih bolesnika s visokorizičnim MDS-om i AML-om, stopa ukupnog odgovora kod bolesnika s visokorizičnim MDS-om bila je 73% (50% kompletnih remisija). Kod bolesnika s izolirano mutiranim TP53 zabilježena je značajno bolja stopa kompletnih remisija u odnosu na ostale (69% vs. 25%). U tijeku je studija faze 3 koja ispituje kombinaciju eprenetapopta i azacitidina u usporedbi s monoterapijom azacitidinom kod bolesnika s TP53 mutiranim visokorizičnim MDS-om.

## Literatura

1. Fenaux P, Haase D, Santini V, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol 2021; 32:142-156.
2. Santini V. Advances in myelodysplastic syndrome. Curr Opin Oncol. 2021 Nov 1;33(6):681-686. doi: 10.1097/CCO.0000000000000790. PMID: 34474438.
3. Palacios-Berraquero ML, Alfonso-Piérola A. Current Therapy of the Patients with MDS: Walking towards Personalized Therapy. J Clin Med. 2021 May 13;10(10):2107. doi: 10.3390/jcm10102107.
4. Griffiths EA. Oral hypomethylating agents: beyond convenience in MDS. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021 Dec 10;2021(1):439-447. doi: 10.1182/hematology.2021000278.

5. Xu K, Hansen E. Novel agents for myelodysplastic syndromes. *J Oncol Pharm Pract.* 2021 Dec;27(8):1982-1992. doi: 10.1177/10781552211037993.
6. Patel AA, Cahill K, Saygin C, Odenike O. Cedazuridine/decitabine: from preclinical to clinical development in myeloid malignancies. *Blood Adv.* 2021 Apr 27;5(8):2264-2271. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002929.
7. Komrokji RS, Platzbecker U, Fenaux P, Zeidan AM, Garcia-Manero G, Mufti GJ, Santini V, Díez-Campelo M, Finelli C, Jurcic JG, Greenberg PL, Sekeres MA, DeZern AE, Savona MR, Shetty JK, Ito R, Zhang G, Ha X, Backstrom JT, Verma A. Luspatercept for myelodysplastic syndromes/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis. *Leukemia.* 2022 Feb 26. doi: 10.1038/s41375-022-01521-4.
8. Trivedi G, Inoue D, Zhang L. Targeting low-risk myelodysplastic syndrome with novel therapeutic strategies. *Trends Mol Med.* 2021 Oct;27(10):990-999. doi: 10.1016/j.molmed.2021.06.013. Epub 2021 Jul 11. PMID: 34257007; PMCID: PMC8487963.
9. Steensma DP, Fenaux P, Van Eygen K, Raza A, Santini V, Germing U, Font P, Díez-Campelo M, Thepot S, Vellenga E, Patnaik MM, Jang JH, Varsos H, Bussolari J, Rose E, Sherman L, Sun L, Wan Y, Dougherty S, Huang F, Feller F, Rizo A, Platzbecker U. Imetelstat Achieves Meaningful and Durable Transfusion Independence in High Transfusion-Burden Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes in a Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2021 Jan 1;39(1):48-56. doi: 10.1200/JCO.20.01895.
10. Platzbecker U. New Approaches for Anemia in MDS. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020 Sep;20 Suppl 1:S59-S60. doi: 10.1016/S2152-2650(20)30463-8.
11. Bewersdorf JP, Zeidan AM. Management of patients with higher-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating agents: What is on the horizon? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2021 Mar;34(1):101245. doi: 10.1016/j.beha.2021.101245.
12. Lee P, Yim R, Yung Y, Chu HT, Yip PK, Gill H. Molecular Targeted Therapy and Immunotherapy for Myelodysplastic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10232.
13. Cluzeau T, Sebert M, Rahmé R, Cuzzubbo S, Lehmann-Che J, Madelaine I, Peterlin P, Bève B, Attalah H, Chermat F, Miekoutima E, Rauzy OB, Recher C, Stamatoullas A, Willems L, Raffoux E, Berthon C, Quesnel B, Loschi M, Carpentier AF, Sallman DA, Komrokji R, Walter-Petrich A, Chevret S, Ades L, Fenaux P. Eprentapopt Plus Azacitidine in *TP53*-Mutated Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia: A Phase II Study by the Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). *J Clin Oncol.* 2021;39(14):1575-1583. doi: 10.1200/JCO.20.02342.
14. Targeting p53 in MDS: Highlights From SOHO 2021. *J Adv Pract Oncol.* 2022 ;13(Suppl 1):15-16. doi: 10.6004/jadpro.2022.13.1.12.

## Molekularna dijagnostika mutacije u genu *MYD88*

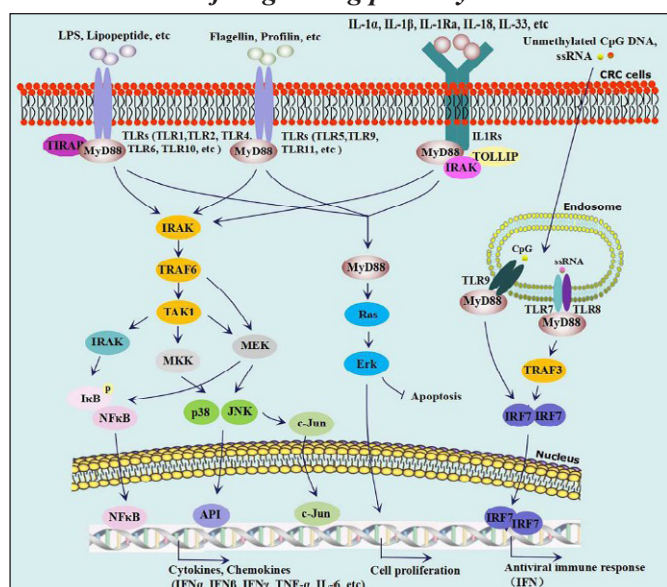
Ivona Arić<sup>1</sup>, Veronika Buršić<sup>1</sup>, Ivanka Sviben<sup>1</sup>, Katarina Marija Tupek<sup>1</sup>,  
Zdravko Mitrović<sup>2</sup>, Ozren Jakšić<sup>2</sup>, Vlatko Pejša<sup>2</sup>, Rajko Kušec<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za hematologiju KB Dubrava Zagreb

<sup>2</sup>Odjel za molekularnu dijagnostiku i genetiku KZLD KB Dubrava

MyD88, faktor mijeloidne diferencijacije, u upalnim procesima ima ulogu univerzalnog adaptor-skog proteina koji sudjeluje u regulaciji signalnih putova Toll-like (TLR) i interlekin 1 (IL-1) receptorske kaskade koji se aktiviraju prilikom aktivacije imunološkog odgovora na razne patogene (Slika 1.) (Z. Chen i sur., 2015).

**Slika 1. Ilustracija signalnog puta Myd88**



MyD88 prepoznaje patogene i upalne medijatore, tako aktivira signalne kaskade TLR-a (TLR1-10) i IL-1R te povećava razinu upalnih citokina i kemokina. MyD88 aktivacija TLR/IL-1R dovodi do aktivacije Ras onkogene i njegovog efektor ERK što dovodi do proliferacije stanica raka. (Wang, L i sur., 2018)

Upalni procesi imaju primarnu ulogu u regulaciji homeostaze no ukoliko dolazi do neprestane proizvodnje upalnih molekula takvo stanje stvara pogodan mikrookoliš za stvaranje i širenje tumora (Wasmer, M.-H. i Krebs, P., 2017). Jedan od osnovnih uvijeta nastanka primarnog tumora jest neprestana ekspresija Myd88 gena koji utječe na produkciju proinflamatornih citokina i kemokina aktivacijom NF-κβ transkripcijskog faktora vezanjem na DNA (Zhao, H. i sur., 2021). Upala povećava rizik za nastanak raka infiltracijom citokina, faktora rasta i kemokina u mikrookoliš tumora koji potiču proliferaciju te sprječavaju apoptozu stanica (Landskron, G. i sur., 2014). Citokini u suradnji s metaloproteazama

modificiraju ekstracelularni matriks te potiču invaziju tumorskih stanica, epitelno-mezenhimalni prijelaz te angiogenezu koja dovodi do metastaziranja primarnog tumora (Zhao, H. i sur., 2021). Također MyD88 aktivacija TLR/IL-1R je ključna poveznica koja uzrokuje aktivacije Ras onkogene i njegovog efektor ERK što dovodi do proliferacije stanica raka. (Wang, L i sur., 2018).

Točkasta mutacija u kojoj dolazi do promjene timina u citozin te zamjene aminokiseline leucin u prolin na 265 poziciji (L265P) povezana je s razvojem Waldenström's makroglobulinemije. Prema nacionalnom konsenzusu o modernoj dijagnostici u hematologiji u Republici Hrvatskoj, održanoj u travnju 2019. dogovoren je razvoj molekularnog testa za mutaciju L265P u KB Dubrava. Optimalni uzorci za analizu su stanice srži dobivene punkcijom ili parafinski rezovi bioptata koštane srži ili biopsija tumorskog tkiva (LČ). Molekularna analiza provodi se metodom Sangerovog sekvenciranja (SeqStudio, ThermoFisher) na principu detekcije fluorescentno obilježenih nukleotida, a rezultati se analiziraju u programu BioEdit (Slika 2).

**Slika 2. Prikaz analize mutirane sekvence u programu BioEdit.**



U prvoj seriji pacijenata MyD88 L265P mutacija dokazana u 3/14 ispitanika. Klinički podaci i rezultati su prikazi u Tablici 1.

Tablica 1.

br.	LAB ID	ID	DG	uzorak	MYD88 HRM PCR	Sekvenciranje	Ustanova
1	22R-17	KM, m 1936	Waldenstroem	pk	HRM +	-	KBD-OB ŠI
2	307/21	LJ, ž 1968	LPL NHL	ks	HRM neg.	<b>POZITIVNO L256P slabo</b>	KBD
3	57R-19	MJ, m 1947	Waldenstroem	pk (Limfocita 25,6)	HRM +	<b>POZITIVNO L256P</b>	KBD
4	587-19	PM, ž		Lč (paraf)	-	<b>POZITIVNO L256P</b>	KBC ZG
5	195R-18	PZ, ž 1931	LG NHL, IgM 34g/L	pk	-	Negativno	KBD
6	147R-19	LV, m 1952	Waldenstroem	pk	HRM neg.	Negativno	KBD
7	253R-18	KN, ž 1949	Waldenstroem	pk	HRM neg	Negativno	KBD
8	778-18	ŠS, m		pk	-	Negativno	KBM
9	113R-19	GD, ž 1971		ks	HRM neg	Negativno	KBM
10	167R-21	NA, m 1951	Waldenstroem	pk	-	Negativno	KBC SRM
11	166R-21	BV, m 1950	Waldenstroem	pk	-	Negativno	KBC SRM
12	228/20	TS, ž 1938	Waldenstroem	pk	-	Negativno	KBC RI
13	66R/20 17R-20	HD, m 1962	LG NHL (klonalni IgM)	ks ascites	-	Negativno	KBD
14	12R/20	MA, m 1949	LG NHL (klonalni IgM)	ks	-	Negativno	KBD

ordinarijusi: D. Čaržavec, A. Boban, D. Grohovac, M. Kursar, V. Gverić-Krečak, Z. Mitrović, O. Jakšić

#### Litaratura:

- Chen, Z., Su, L., Xu, Q., Katz, J., Michalek, S. M., Fan, M., ... Zhang, P. (2015). *IL-1R/TLR2 through MyD88 Divergently Modulates Osteoclastogenesis through Regulation of Nuclear Factor of Activated T Cells c1 (NFATc1) and B Lymphocyte-induced Maturation Protein-1 (Blimp1)*. *JBC*, 290(50), 30163–30174. doi:10.1074/jbc.m115.663518
- Wasmer, M.-H., & Krebs, P. (2017). The Role of IL-33-Dependent Inflammation in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, 7. doi:10.3389/fimmu.2016.00682
- Landskron, G., De la Fuente, M., Thuwajit, P., Thuwajit, C., & Hermoso, M. A. (2014). *Chronic Inflammation and Cytokines in the Tumor Microenvironment*. *Journal of Immunology Research*, 2014, 1–19. doi:10.1155/2014/149185
- Zhao, H., Wu, L., Yan, G., Chen, Y., Zhou, M., Wu, Y., & Li, Y. (2021). *Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention*. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1). doi:10.1038/s41392-021-00658-5
- Wang, L., Yu, K., Zhang, X., & Yu, S. (2018). *Dual functional roles of the MyD88 signaling in colorectal cancer development*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 107, 177–184. doi:10.1016/j.biopha.2018.07.139

**Zahvala ordinarijusima pacijenata:  
Ana Boban (KBC Zagreb),  
Dubravka Čaržavec (KBC Sr Milosrdnice),  
Dragana Grohovac (KBC Rijeka),  
Marin Kursar (KB Merkur),  
Velka Gverić- Krečak (OB Šibenik)**



## Janus u hematologiji - kronična mijelomonocitna leukemija

Mihaela Kešelji<sup>1</sup>, Josipa Vlasac<sup>2</sup>, Marija Njirić<sup>1</sup>, Tomislav Brblić<sup>3</sup>, Inga Mandac Smoljanović<sup>4</sup>

<sup>1</sup>OB Dubrovnik, <sup>2</sup>KB Dubrava, <sup>3</sup>KBC Sestre milosrdnice, <sup>4</sup>KB Merkur

### Uvod

Mijelodisplazije/mijeloproliferativne neoplazme (MDS/MPN) su skupina klonalnih zloćudnih bolesti obilježenih preklapanjem obilježja mijelodisplastičnih i mijeloproliferativnih bolesti.

Od MDS obilježja prisutna je citopenija zajedno sa displazijom u jednoj ili više loza dok je od MPN karakteristična proliferativna komponenta jedne ili više loza uz konstitucionalne simptome i ekstramedularnu infiltraciju.

Patogeneza MDS/MPN još uvijek nije jasna niti je otkriven jasan molekularni marker specifičan za ovaj skup bolesti.

Prema WHO klasifikaciji razlikujemo 5 podtipova MDS/MPN-a:

1. Kronična mijelomonocitna leukemija (KMML)
2. Juvenilna mijelomonocitna leukemija (JMML)
3. Atipična kronična mijeloidna leukemija (aKML)
4. MDS/MPN sa ring sideroplastima i trombocitopenijom (MDS/MPN RS-T)
5. MDS/MPN neklasificirani (MDS/MPN-U)

U ovom tekstu ćemo se osvrnuti na KMML.

### Definicija KMML

Kronična mijelomonocitna leukemija (KMML) je klonalni mijeloidni poremećaj hematopoetskih matičnih stanica s preklapajućim značajkama mijelodisplastičnih sindroma i mijeloproliferativnih neoplazmi (MDS/MPN).

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) 2016. preporučuje dijagnostičke kriterije za KMML: prisutnost trajne periferne monocitoze (više od  $1 \times 10^9$ ) kroz najmanje 3mjeseci uz relativnu monocitozu (više od 10% monocita u ukupnom broju leukocita).

Kliničke značajke uključuju splenomegaliju, infiltraciju kože i limfnih čvorova, efuzije seroznih membrana. Kod 20 do 30% bolesnika se i prije dijagnoze KMML, mogu pojaviti autoimune manifestacije poput nodoznog eritema, leukocitoklastičnog vaskulitisa, Sweetsovog sindroma, polimijalgije reumatike, seronegativnog artritisa, miješane bolesti vezivnog tkiva.

### Dijagnostički pristup

Ovisno o apsolutnom broju leukocita u perifernoj krvi (PK), KMML se može podijeliti u displastični tip (leukociti  $< 13 \times 10^9$ ), ili proliferativni tip (leukociti  $> 13 \times 10^9$ ).

Ovisno o postotku blasta i promonocita u PK ili koštanoj srži, KMML se može podijeliti u podkategorije:

1. KMML-0 ( $< 2\%$  blasta u PK i  $< 5\%$  blasta u koštanoj srži, bez Auerovih štapića);
2. KMML-1 ( $2-4\%$  blasta u PK ili  $5-9\%$  blasta u koštanoj srži;  $< 5\%$  blasta u PK;  $< 10\%$  blasta u koštanoj srži; bez Auerovih štapića);
3. KMML-2 ( $5-19\%$  blasta u PK;  $10-19\%$  blasta u koštanoj srži ili prisutnost Auerovih štapića;  $< 20\%$  blasta u PK ili koštanoj srži)

Klonalne citogenetske abnormalnosti javljaju se kod 25 do 40% bolesnika, a najčešće su trisomija kromosoma 8, gubitak kromosoma Y, monosomija kromosoma 7.

Bolesnici s normalnim kariotipom ili gubitkom Y kromosoma svrstavaju se u niski rizik, u visokorizičnu grupu svrstavaju se bolesnici sa trisomijom 8, zahvaćenim kromosomom 7 ili kompleksnim kariotipom, dok svi ostali ulaze u intermedijarni rizik.

Medijan preživljenja u visokorizičnoj grupi je 11 mjeseci, u intermedijarnoj 18mjeseci, dok niski rizik donosi medijan preživljenja od 37mjeseci.

Najveći dio KMML bolesnika ima mutaciju barem jednog gena.

Najčešće se izražene mutacije gena koji su epigenetski regulatori poput TET2, DNMT3A, zatim RNA-splicing geni (SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2), histon-modifikacijski geni (ASXL1, EZH2), geni staničnog signalnog puta (NRAS, FLT3, CBL, JAK2), transkripcijski regulator (RUNX1).

Među najčešće prisutne mutacije sa izražajem iznad 40%, ubrajaju se SRSF2, TET2, ASXL1.

Upravo je prisutnost somatskih mutacija ključna u razlikovanju reaktivnih od klonalnih monocitoza.

Prisutnost mutacija ASXL1 i DNMT3A i odsut-

nost mutacija TET2 negativno utječu na cjelokupno preživljavanje. RUNX1 mutacija može ubrzati transformaciju u AML.

Stratifikacije rizika su važne u procjeni dinamike bolesti i mortaliteta u KMML. Od 2002.god, opisano je 7 prognostičkih modela od kojih 4 uključuju parametre krvne slike, morfološke karakteristike i citogenetiku, a 3 modela su dodatno uvrstila i mutacijski status.

Tako Groupe Français des Myélodysplasies (GFM), Mayo molekularni model (MMM) i KMML specifičan prognostički model (CPSS), uključuje ASXL1, NRAS, RUNX1, SETBP1.

Od nepovoljnih čimbenika rizika ubraja se i razina Hb<100g/L (žene) i Hb<110 g/L (muškarci); leukocitoza, monocitoza, trombocitopenija (<100x10<sup>9</sup>), prisutnost cirkulirajućih nezrelih mijeloidnih stanica.

Posebna dijagnostička kategorija je oligomonocitni KMML koji obuhvaća bolesnike s citopenijom, ali ne zadovoljavaju ostale SZO kriterije za KMML.

Incidencija transformacije KMML u AML je, ovisno o prognostičkom skor, oko 15 do 30%.

### Liječenje KMML

KMML bolesnici koji su asimptomatski ili niskog rizika i KMML-0, nisu kandidati za liječenje, nego praćenje. U toj skupini su bolesnici bez citopenije, bez palpabilne splenomegalije, kod kojih je manje od 2% blasta u perifernoj krvi i manje od 5% u koštanoj srži, te je i manji rizik transformacije u AML.

Liječenje treba započeti u slučaju simptomatske bolesti i znakova progresije. Neki od parametara aktivne bolesti ili progresije uključuju pad razine hemoglobina ispod 100g/L i trombocita ispod 100x10<sup>9</sup>, porast blasta u koštanoj srži iznad 5%, progresivna leukocitoza (>30x10<sup>9</sup>/L), ekstramedularna bolest (kožne lezije, pleuralni/perikardijalni izljevi, limfadenopatija), konstitucionalni simptomi (gubitak na težini, povišena temperatura), simptomatska splenomegalija ili palpabilna slezena više od 5 cm u medioklavikularnoj liniji ispod lijevog rebrenog luka.

Hipometilirajući lijekovi kao što su 5-azacitidin i decitabin su u SAD-u odobreni još 2004., odnosno 2006., dok je u 2008. EMA odobrila 5-azacitidin kod displastičnog KMML-2 tipa. Danas je poznato da 5-azacitidin ima terapijsku ulogu i u mijeloproliferativnom tipu KMML, a prije početka liječenja 5-azacitidinom, pojedini autori savjetuju citore-

dukciju hidroksiurejom do razine leukocita ispod 20x10<sup>9</sup>/L. Osim hidroksiureje, u svrhu citoredukcije može se koristiti etopozid ili citarabin.

U tijeku su istraživanja vezana uz primjenu peroralnog azacitidina i peroralne kombinacije cedazuridina/azacitidina (60% ukupnog odgovora kod KMML).

Alogenična transplantacija matičnih stanica jedina je potencijalno izlječiva opcija, ali je povezana sa značajnim morbiditetom i smrtnošću. Odgovor na liječenje u dosad objavljenim retrospektivnim studijama je 12 do 52%, uz desetgodišnje preživljenje od 40%.

S obzirom da je medijan dobi kod dijagnoze 72 godine, a većina bolesnika ima komorbiditete te nisu kandidati za alogeničnu transplantaciju, takav terapijski postupak je moguće provesti kod oko 10% bolesnika.

KMML i danas predstavlja dijagnostički, a osobito terapijski izazov. Stoga je zadnjih godina stalni porast istraživanja novih lijekova u KMML-u.

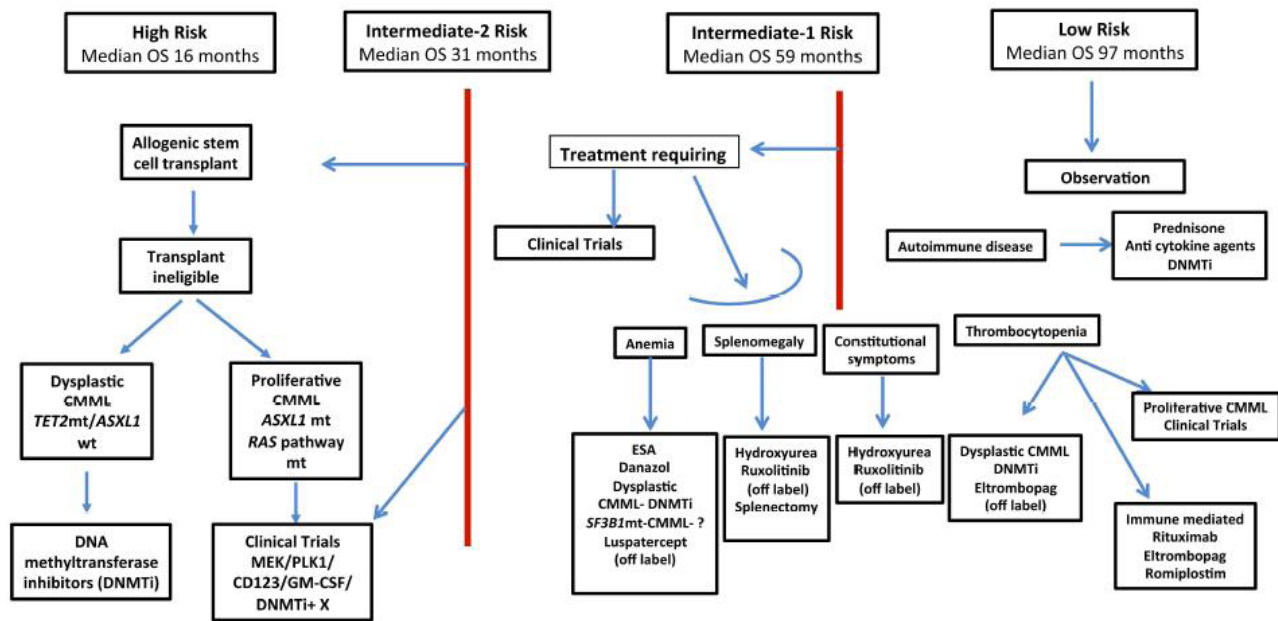
Ruksolitinib je pokazao odgovor kod oko 40% bolesnika, dok su u tijeku studije sa JAK/STAT inhibitorima poput momelotiniba i pakritiniba.

Primjena IDH1, IDH2 ili FLT3 inhibitora je ograničenog učinka jer su navedene mutacije u KMML rijetke (manje od 5%).

U liječenju anemije u KMML-u koriste se rezultati liječenja ekstrapolirani iz MDS-studija. Poznata je učinkovitost eritropoetina (osobito kod EPO u serumu ispod 200), ali uz kraći odgovor od 12 do 18 mjeseci.

Pretpostavlja se da će nove studije dokazati učinkovitost luspatercepta, osobito kod SF3B1 mutiranih KMML s prstenastim sideroblastima.

**Slika 1. Algoritam liječenja u KMML (preuzeto iz: Patnaik MM. How I diagnose and treat chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica; <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279500>)**



#### Literatura:

- Jelić Puškarić, B., Kaić, G., Pažur, M., Šunjić Stakor, M., Katalenić Simon, S., Mandac Rogulj, I., Ostojić Kolonić, S., Radić Krišto, D., Kardum-Skelin I. „Morfoloģija mijelodisplastičnih/mijeloproliferativnih neoplazma (MDS/MPN)“. Liječnički vjesnik 2019;141;220-225. str
- Palomo L., Acha P., Sole F., „ Genetic Aspects of Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms“, Cancers, 13:2021, 1-20.
- M. M. Patnaik i A. Tefferi, »Myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts (MDSRS) and MDS/myeloproliferative neoplasm with RS and thrombocytosis (MDS/MPNRS-T) - "2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management", American Journal of Hematology, pp. 379-394, 2021.
- Geissler K, Jäger E, Barna A, Gurbisz M, Marschon R, Graf T, Nösslinger T, Pfeilstöcker M, Machherndl-Spandl S, Stauder R, Zebisch A, Sill H, Öhler L, Kusec R, Hoermann G, Valent P. Multistep pathogenesis of chronic myelomonocytic leukemia in patients. Eur J Haematol.2022 doi: 10.1111/ejh.13768.
- Patnaik MM. How I diagnose and treat chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica. 2022; 3. doi: 10.3324/haematol.2021.279500.
- Tremblay D, Rippel N, Feld J, El Jamal SM, Mascarenhas J. Contemporary Risk Stratification and Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemia. Oncologist. 2021 ;26(5):406-421. doi: 10.1002/onco.13769. PMID: 33792103; PMCID: PMC8100553.
- Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022;97(3):352-372. doi: 10.1002/ajh.26455. Epub 2022. PMID: 34985762.
- Lasho T, Patnaik MM. Novel therapeutic targets for chronic myelomonocytic leukemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2021;34(1):101244. doi: 10.1016/j.beha.2021.101244. PMID: 33762099.

## Kronična mijeloična leukemija u eri COVID-19

Pavle Rončević<sup>1</sup>, Zrinka Sertić<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb

<sup>2</sup> KBC Zagreb

### Uvod

Godine 2019. identificiran je novi soj korona virusa, SARS-CoV-2, koji uzrokuje respiratornu bolest, COVID-19. Karakterizira ga brzo širenje. R0 originalnog soja iznosio je 1-4 (R0 je broj ljudi koje svaka novozaražena osoba zarazi).<sup>1</sup> S druge strane, R0 delta soja iznosi 6-7. Za usporedbu R0 gripe iznosi 2 a R0 ospica između 12 i 18. Izaziva respiratorne simptome, uglavnom blage, međutim do 5% oboljelih ima teži klinički tijek koji zahtijeva intenzivno liječenje a navedeno brzo dovodi do opterećenja zdravstvenog sustava.<sup>2</sup> Imunokompromitirani i pacijenti s malignim oboljenjima mogu imati teži tijek bolesti, slabiju eliminaciju virusa iz organizma te slabiji odgovor na cijepljenje.<sup>2,3</sup> Stoga je potrebno naći ravnotežu između sigurnosti i redovitog održavanja zdravstvene skrbi.

### Kronična mijeloična leukemija (KML) - kronična faza

Za bolesnike u kroničnoj fazi KML-a vrijede pravila kao i za opću populaciju. Potrebno je koristiti mjere distanciranja, samoizolacije, izolacije te nošenja maski prema preporukama nadležnih institucija. Ne treba prekidati uzimanje inhibitora tirozin kinaze niti za vrijeme trajanja pandemije niti za vrijeme infekcije (*osim posebnih situacija – dasatinib i izljev pleure koji otežava oksigenaciju krvi, nilotinib i kardiovaskularna toksičnost*). Treba održavati redovite kontrole stanja bolesti (svaka 3 mjeseca) i ne odgađati promjenu terapije ukoliko bude potrebna. Ne postoje dokazi koji ukazuju da je kod bolesnika u kroničnoj fazi prisutan teži klinički tijek ili lošiji ishod liječenja. Prema nekim istraživanjima, imatinib i dasatinib moguće otežavaju ulazak koronavirusa u stanicu te tako otežava infekciju (bez potvrde u *in vivo* studijama).<sup>4</sup>

Studija provedena u Kini je analizirala ~500 pacijenata s KML u kroničnoj fazi te je našla prevalenciju infekcije 0,9% pacijenata.<sup>6</sup> Klinički je tijek bio identičan onom zdravih osoba, bez pojačane potrebe za intenzivnim nadzorom. Među prediktore lošijeg ishoda istraživači su izdvojili uznapredovalu bolest pri dijagnozi, komorbiditete te nepostizanje odgovarajućeg odgovora na liječenje KML.

Talijansko istraživanje je analiziralo oko 6000 pacijenata s KML, te je 12 pacijenata bilo pozitivno (testirani zbog simptoma, a ne rutinski), a nije zabilježena povećana smrtnost u odnosu na zdravu populaciju.<sup>7</sup> Zabilježena je lošija kontrola pacijenata u smislu praćenja molekularnog odgovora, uz medijan odgode liječenja od 1 do 2 mjeseca. Liječnici su se rjeđe odlučivali za prekid liječenja TKI kod pacijenata s dubokim odogovorom (zbog smanjenih mogućnosti za češće kontrole) dok su pacijenti u uznapredovalim fazama bolesti liječeni manje intenzivnim protokolima.

CANDID studija je obuhvatila podatke iz svjetskih registara: kod 110 pacijenata s KML verificiran COVID-19.<sup>9</sup> Medijan dobi bio je 54 godine (18 – 89). Pacijenti su najčešće bili liječeni imatinibom, a po težini simptoma je bilo 8% asimptomatskih pacijenata, 45% s blagim simptomima, 17% s umjerenim simptomima te 17% s teškim simptomima. Prediktori lošeg ishoda bili su dob >75 g, potreba za JIL, terapija imatinibom (vjerojatno jer je većina starijih pacijenata bila liječena imatinibom). Stopa smrtnosti iznosila je 13,7%

### KML – uznapredovala faza

Zbog malog broja pacijenata, ne nalazi se jasnih podataka iz literature: svakako treba nastaviti s uzimanjem TKI za vrijeme trajanja odgovora odnosno ne prekidati liječenje. Vjerojatno je povećan rizik mortaliteta i morbiditeta ali je i primarna proširenost bolesti veća. Liječenje češće uključuje intenzivno liječenje (kemoterapija, transplantacija alogeničnih matičnih stanica – individualizirani pristup pacijentu), što samo po sebi može uvjetovati veće komplikacije liječenja te rezultirati povećanom smrtnosti.

### Cijepljene protiv COVID-19

Prema dostupnim podacima, oboljeli od KML-a se trebaju procijepiti nekim od cjepiva prema pravilima koje vrijede za opću populaciju. Oboljeli od KML nakon cijepljenja mogu stvoriti učinkovita protutijela kao i odgovor T stanica.<sup>8</sup> Oboljeli od KML postižu značajno bolji odgovor u odnosu na pacijente s limfoproliferativnim bolestima te u odnosu na bolesnike koji su transplantirani alogenič-

nim matičnim stanicama.<sup>8</sup> CDC preporuča primjenu 3. doze (“booster”) u bolesnika koji su oboljeli ili se liječe od maligne bolesti ili su imunokompromitirani (istim cjepivom kao i do sada ukoliko je dostupno) dok ECDC preporuča primjenu 3. doze u bolesnika koji se smatraju imunokompromitiranima. Primjena 4. doze, tj 2. ”booster”-a nije službeno preporučena a pitanje je bi li imala smisla s obzirom na brzu evoluciju i pojačanu transmisibilnost novijih sojeva.

### Iskustvo KBC-a Zagreb

U 2020. godini u sklopu naše ustanove dijagnosticirano je 15 novih pacijenata, manje nego prethodnih godina. Od toga su dva pacijenta dijagnosticirana u uznapređenoj fazi bolesti dok je jedan bio rezistentan na liječenje te progredirao u akutnu leukemiju. Dojam je da za vrijeme pandemije pacijenti manje rade rutinske kontrole u sklopu sistematskih pregleda te se zbog nedostatka simptoma kasnije javljaju liječniku na pregled.

U periodu 2./2021. – 5./2021. hematološkim je bolesnicima koji se liječe u našoj ustanovi određivana koncentracija protutijela (SARS-CoV-2 Rapid Antibody Test, Roche) nakon provedenog cijepljenja. Obuhvaćeno je 149 pacijenata. Od ukupnog broja pacijenata, 8 je imalo dijagnozu KML CP, a 2 pacijenta su analizirana nakon provedene transplantacije alogeničnim matičnim stanicama. Od 8 pacijenata, 5 su imali razinu protutijela >250 U/ml, dok su preostala 3 pacijenta imali >30, a <100 U/ml. Od 2 transplantirana pacijenta jedan je imao >250 U/ml a drugi 50 U/ml.

### Zaključak

Bolesnici u kroničnoj fazi KML-a uz dobar odgovor na liječenje i adekvatno praćenje nisu u povećanom riziku za loš ishod od COVID-19 u odnosu na opću populaciju. Inhibitori tirozin kinaze čini se imaju blagotvoran učinak na sam proces zaraze i tijek bolesti COVID-19. Posebna se pažnja treba usmjeriti na održavanje redovitih kontrola (elektronski preko A5 uputnice da se izbjegnu dolasci u bolnice i poliklinike). Potrebno je provesti cijepljenje prema važećim preporukama za opću populaciju jer je odgovor na stvaranje protutijela adekvatan i gotovo jednak onom u općoj populaciji.

### Literatura:

1. Cemal Bulut et al. Epidemiology of COVID-19, Turk J Med Sc
2. Joon Nyung-Heo et al. Prediction of patients requiring intensive care for COVID-19: development and validation of an integer-based score using data from Centers for Disease Control and Prevention of South Korea, *Journal of Intensive Care* 9, Article number: 16(2021)
3. Jennifer A. Belsky et al. COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients, *J Infect.* 2021 Mar; 82(3): 329–338.
4. Elisabetta Abruzzese et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) and Chronic Myeloid Leukemia (CML): a Case Report and Review of ABL Kinase Involvement in Viral Infection, *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020; 12(1): e2020031.
5. Priyasha De, et al. Brief review on repurposed drugs and vaccines for possible treatment of COVID-19, *Eur J Pharmacol.* 2021; 898: 173977.
6. Weiming Li, et al. COVID-19 in persons with chronic myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2020: 1–6.
7. Massimo Breccia, et al. Chronic myeloid leukemia management at the time of the COVID-19 pandemic in Italy. A campus CML survey. *Leukemia.* 2020;34(8):2260-2261.
8. De Lavallade, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Hematologica.* 2011;96(2):307-14.
9. Rea et al. COVID-19 in Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results from the International CML Foundation (iCMLf) CML and COVID-19 (CANDID) Study. *Blood.* 2020; 136:46–47.

## Hemostaza i tromboza u bolesnika s COVID-19\*

**Dražen Pulanić**

Odjel za hemostazu i trombozu te benigne bolesti krvotvornoga sustava, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb

\*ovaj tekst preuzet je odobrenjem glavnog urednika iz časopisa *Medix* (*Medix* 2021;27(150/151):232-5).

### Sažetak

Hemostatski poremećaji i tromboze nastaju u znatnoga broja oboljelih od koronavirusne bolesti 2019. (engl. *Coronavirus Disease 2019*, COVID-19). Iako je COVID-19 vrlo protrombogensa bolest, u nekih bolesnika nastanu i krvareće komplikacije. Postoji više smjernica za trombopofilaksu u bolesnika s COVID-om 19, od kojih treba istaknuti kliničke smjernice Međunarodnoga udruženja za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Hemostasis*, ISTH), 2020 CHEST COVID-19 smjernice, COVID-19 smjernice američkih Nacionalnih instituta za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*, NIH), smjernice Američkoga kardiološkoga društva (engl. *American College of Cardiology*, ACC) i smjernice Američkoga društva za hematologiju (engl. *American Society of Hematology*, ASH). Upravo je ASH recentno publicirao nadopunu smjernica o trombopofilaksi nakon otpusta bolesnika s COVID-om 19, kojima tijekom hospitalizacije nije dokazana tromboza niti postavljena sumnja na trombozu, o čemu postoji najviše kontroverzija i otvorenih pitanja.

### Uvod

Pandemija koronavirusne bolesti 2019. (engl. *Coronavirus Disease 2019*, COVID-19) na žalost i dalje ne jenjava s razvojem novih varijanti SARS-CoV-a 2 virusa, a tromboze i hemostatski poremećaji i dalje nastaju u znatnoga broja bolesnika s COVID-19 unatoč unaprjeđenju znanja o toj bolesti.

Venske tromboembolije (VTE) uočene su kao važne komplikacije u bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19, čak i uz primanje farmakološke trombopofilakse, a nisu rijetke ni arterijske tromboze kao komplikacije u bolesnika s COVID-19, uključujući ishemijske moždane udare. Iako je COVID-19 vrlo protrombogensa bolest, u nekih bolesnika nastanu i krvareće komplikacije.<sup>1-7</sup>

### Hiperkoagulabilnost u bolesnika s COVID-19

Bolesnici s COVID-om 19 često imaju prisutna sva tri elementa Virchowljeve trijade za nastanak

tromboze: akutna upalna zbivanja koja dovode do izrazito hiperkoagulabilne krvi, stazu krvi zbog otežane pokretljivosti ili nepokretljivosti te oštećenje endotela krvnih žila različitim patofiziološkim mehanizmima (Slika 1).<sup>6-7</sup>

**SLIKA 1.** Sva tri elementa Virchowljeve trijade za trombozu u bolesnika s COVID-om 19



Oboljeli od COVID-19 imaju prisutnu isprva lokaliziranu, a zatim sustavnu upalu koja dovodi do hiperkoagulabilne krvi. Opisane su povišene aktivnosti faktora VIII, von Willebrandova faktora, fibrina, fibrinogena i vrlo visokih D-dimera kao pokazatelja hiperkoagulabilnosti u bolesnika s COVID-19 uz također jako aktivirane trombocite.<sup>6,7</sup> Oštećenje endotela krvnih žila može nastati višestrukim mehanizmima: izravnim oštećenjem endotela virusom SARS-CoV-a 2, oštećenjem endotela upalnim citokinima i aktiviranim komplementom, a nerijetko oboljeli imaju postavljene središnje ili periferne venske katetere i braunile, čime se ijtrogeno oštećuje endotel vena (Slika 1).<sup>6,7</sup>

Hospitalizirani bolesnici s COVID-19 koji imaju teži oblik bolesti, pogotovo uz dodatne čimbenike rizika (nepokretni, stari, adipozni, muškarci, već preboljeni VTE, rak, drugi komorbiditeti, hospitalizacija u jedinici intenzivnoga liječenja) imaju i veći rizik za nastanak VTE-a nego bolesnici s blagim oblikom COVID-19.<sup>1-7</sup> Razmatra se i utjecaj terapije protiv COVID-19 (antivirusni lijekovi,

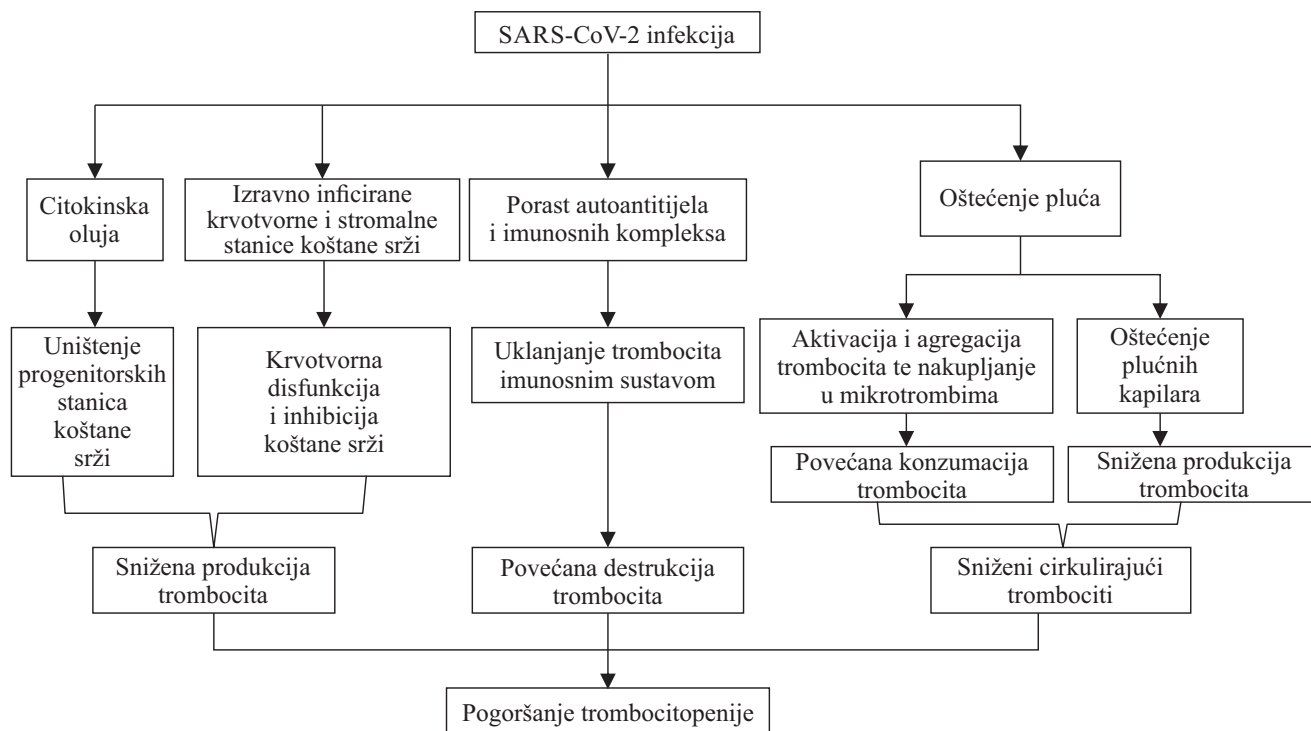
kortikosteroidi, anti-citokini, monoklonska protutijela, rekonvalescentna plazma) na protrombotičku opasnost, kao i na interakcije s farmakološkom tromboprolifaksom.<sup>1,6,7</sup>

### Trombocitopenija i koagulopatija u bolesnika s COVID-19

Iako je COVID-19 vrlo protromboga bolest, u nekih bolesnika nastaju i trombocitopenija, koagulopatija te krvareće komplikacije. Prema ne-

kim istraživanjima trombocitopenija se verificira u 20,7% bolesnika s COVID-om 19 koji zahtijevaju hospitalizaciju, a što je vrijednost trombocita niža, opasnost od smrti je veća.<sup>8</sup> Meta-analiza 8963 bolesnika s COVID-om 19 iz 23 istraživanja pokazala je da je trombocitopenija nastupila u 18% hospitaliziranih bolesnika i da je bila povezana s povećanom opasnošću od teškoga oblika bolesti i smrti.<sup>9</sup> Mogući uzroci trombocitopenije u bolesnika s COVID-om 19 prikazani su na slici 2.<sup>10</sup>

**SLIKA 2. Mogući mehanizmi trombocitopenije u bolesnika oboljelih od COVID-a 19 (prilagođeno prema 10)**



Smatra se da sustavni upalni odgovor s „citokinskom olujom“ može uzrokovati supresiju hematopoeze (odnosno potiskivanje stvaranja trombocita). Također je moguća izravna interakcija matične stanice ili megakariocita sa „spike“ proteinom toga virusa. Autoantitijela i imunski kompleksi mogu pojačati uklanjanje trombocita u cirkulaciji, ponekad se razvija i „potrošna trombocitopenija“, a hiperaktivacija trombocita može dovesti do njihova povećana uklanjanja slezenom i jetrom.<sup>10,11</sup>

Razvoj koagulopatije jedan je od bitnih pokazatelja lošeg ishoda u bolesnika s COVID-19. Primjerice, publicirana analiza bolesnika s pneumonijom zbog COVID-19 pokazala je da su abnormalni koagulacijski testovi povezani sa smrtnim ishodom.<sup>12</sup> U tom istraživanju bolesnici s pneumonijom zbog COVID-19, koji su poslije preminuli, pri prijemu u bolnicu imali su znatno više D-dimere i fibrinske degradacijske proizvode te dulje protrombinsko vri-

jeme (PV) nego preživjeli bolesnici ( $p < 0,001$ ).

Diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK) razvilo je čak 71,4% umrlih bolesnika s pneumonijom zbog COVID-19 (medijan vremena nastanka DIK-a bio je 4 dana nakon prijma u bolnicu) za razliku od 0,6% u preživjelih.<sup>12</sup>

Međunarodno udruženje za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Hemostasis*, ISTH) objavilo je preporuke o zbrinjavanju koagulopatije u bolesnika s COVID-19.<sup>13</sup> S obzirom na to da su znatno povišeni D-dimeri pretkazatelj pomora, ISTH sugerira da oboljele od COVID-19 sa znatno povišenim D-dimerima (što je arbitrarno određeno kao porast D-dimera za 3 do 4 puta) treba razmotriti za prijam na bolničko liječenje, čak i ako nemaju druge teške simptome. Navedeno svakako može pomoći u procjeni o tome kojega je bolesnika s COVID-19 potrebno hospitalizirati.

ISTH preporučuje određivanje D-dimera, PV-a i

trombocita (od najvažnijega prema manje važnome) kao pomoć u stratifikaciji bolesnika s COVID-19 koji trebaju hospitalizaciju i stroži nadzor te praćenje PV-a, D-dimera, fibrinogena i trombocita u hospitaliziranih bolesnika s COVID-19; ako nastupi pogoršanje navedenih koagulacijskih pokazatelja, bit će potrebno agresivnije liječenje.<sup>13</sup>

ISTH preporučuje u svih bolesnika s COVID-19 održavanje trombocita  $> 25 \times 10^9/L$ , a u slučaju krvarenja održavanje trombocita  $> 50 \times 10^9/L$  i fibrinogena  $> 1,5 \text{ g/L}$ .<sup>13</sup>

### Smjernice za tromboprofilaksu u bolesnika s COVID-19

Brojna najuglednija međunarodna medicinska udruženja objavila su preporuke o tromboprofilaksi u bolesnika s COVID-19, često ograđujući se da se preporuke temelje na niskoj razini i niskoj snazi dokaza.<sup>14-19</sup>

Treba istaknuti kliničke smjernice ISTH-a, 2020 CHEST COVID-19 smjernice, COVID-19 smjernice američkih Nacionalnih instituta za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*, NIH), smjernice Američkoga kardiološkoga društva (engl. *American College of Cardiology*, ACC), smjernice Američkoga društva za hematologiju (engl. *American Society of Hematology*, ASH), i druge.<sup>14-19</sup>

Različite smjernice razlikuju se u određenim detaljima. ISTH navodi da svi hospitalizirani bolesnici s COVID-19 trebaju primati profilaktičke doze niskomolekularnoga heparina, osim ako imaju kontraindikacije (na primjer, aktivno krvarenje ili trombocite manje od  $25 \times 10^9/L$ ). Smjernice ASH-a sugeriraju primjenu profilaktičkih (a ne intermedijarnih ili terapijskih) doza antikoagulansa u bolesnika s COVID-19 koji su kritično bolesni i koji nemaju sumnju ili dokazani VTE, isto kao i smjernice CHEST-a i ACC-a. Smjernice CHEST-a sugeriraju da se ne primjenjuju izravni oralni antikoagulansi u hospitaliziranih bolesnika s COVID-19, zbog mogućih interakcija s drugim lijekovima te zbog opasnosti od brzoga pogoršanja stanja s povećanom opasnošću od krvarenja.

Ako bolesnik već otprije prima antikoagulantnu terapiju zbog nekoga drugoga razloga, može nastaviti s postojećom kroničnom antikoagulantnom terapijom, osim ako ne postane kontraindicirana zbog promjene u kliničkome statusu; tada se preferira promjena na niskomolekularni heparin. Potvrđeni tromboembolijski incident u bolesti COVID-19 liječi se kao provocirana tromboza.

Posebno nedostaju kvalitetni podatci o tromboprofilaksi nakon otpusta iz bolnice bolesnika s COVID-19, no provodi se više kliničkih istraživanja da bi se dobio odgovor na to pitanje. Svakako je nužna klinička procjena opasnosti od nastanka tromboze, ali i krvarenja u svakoga pojedinoga bolesnika.

Smjernice ACC-a navode da se može razmotriti produljena tromboprofilaksa (do 45 dana) niskomolekularnim heparinom ili izravnim oralnim antikoagulansom nakon otpusta iz bolnice bolesnika s COVID-19 koji imaju povišenu opasnost od VTE-a (npr. otežanu pokretljivost, aktivni rak, povišene D-dimere više od dva puta povrhn normale) i nisku opasnost od krvarenja.<sup>17</sup> Smjernice ISTH-a navode da se može razmotriti produljena tromboprofilaksa niskomolekularnim heparinom ili izravnim oralnim antikoagulansom 14 do 30 dana nakon otpusta iz bolnice za one s visokom opasnošću od VTE-a (starija dob, hospitalizacija u jedinici intenzivnoga liječenja, rak, prethodni VTE, trombofilija, nepokretnost, visoki D-dimeri, IMPROVE VTE-zbroj 4 ili viši).<sup>14</sup>

Krajem siječnja 2022. najuglednije hematološko udruženje ASH publiciralo je dopunu svojih smjernica baš za tromboprofilaksu nakon otpusta iz bolnice bolesnika s COVID-19, što je privuklo veliku pozornost medicinske javnosti.<sup>19</sup> U toj najnovijoj publikaciji ASH savjetuje da se ne propisuje antikoagulantna tromboprofilaksa nakon otpusta iz bolnice bolesnika s COVID-19 koji nemaju sumnju na VTE ili potvrđenu bolest VTE ili neku drugu indikaciju za antikoagulantne lijekove. Zaključili su da moguća opasnost od velikih krvarenja nadilazi možebitnu korist medikamentne tromboprofilakse. Ipak, naglašavaju važnost individualizirane odluke za svakoga bolesnika temeljem procjene opasnosti od tromboze i opasnosti od krvarenja.<sup>19</sup>

Još je nesigurnija potreba za tromboprofilaksom u bolesnika u samoizolaciji zbog blaga oblika COVID-19 sa znatnim komorbiditetima, koji ne zahtijevaju hospitalizaciju, ili u bolesnika bez COVID-19 koji su slabije aktivni zbog propisane samoizolacije.

Međunarodne smjernice koje se osvrću na takve situacije navode da je takvim bolesnicima s COVID-19 potrebno savjetovati da ostanu aktivni u kući, a da se medikamentna tromboprofilaksa treba razmotriti u onih s najvećom opasnošću od VTE-a, poput osoba s ograničenom pokretljivošću, aktivnim rakom ili prethodno preboljenim VTE-om.



## Zaključak

COVID-19 vrlo je protrombogenska bolest, ali u nekih bolesnika nastaju i trombocitopenija, koagulopatija te krvareće komplikacije. S obzirom na to da je riječ o novoj bolesti, još uvijek nedostaju preporuke i stavovi temeljeni na kvalitetnim i snažnim dokazima o raznim aspektima infekcije COVID-19, pa tako i o trombozi i tromboprolaksi, kako se naglašava u većini međunarodnih smjernica koje se bave tom temom. Zato se i naglašava da će se navedene preporuke redovito obnavljati i doradivati, ovisno o novim spoznajama.

## Literatura:

1. Wu T, Zuo Z, Yang D, et al. Venous thromboembolic events in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2021;50:284-93.
2. Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, et al. Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA network open*. 2021;3(5):e2010478.
3. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743-6.
4. Santoliquido A, Porfida A, Nesci A, et al. Incidence of deep vein thrombosis among non-ICU patients hospitalized for COVID-19 despite pharmacological thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2358-63.
5. Artifoni M, Danic G, Gautier G, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):211-6.
6. Pulanić D. COVID-19: hemostaza i tromboze. *Bilten Krohema*. 2021;13(1):10-12.
7. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res*. 2020;194:101-15.
8. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1469-1472.
9. Pranata R, Lim MA, Yonas E, et al. Thrombocytopenia as a prognostic marker in COVID-19 patients: diagnostic test accuracy meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2021 Jan 29;149:e40.
10. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1205-8.
11. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1514-6.
12. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844-847.
13. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-1026.
14. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1859-1865.
15. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):72-81.
16. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2020;158(3):1143-1163.
17. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. Global COVID-19 thrombosis collaborative group, endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950-2973.
18. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. 2021.
19. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: July 2021 update on postdischarge thromboprophylaxis. *Blood Adv*. 2022 Jan 25;6(2):664-671.

## Bolest uzrokovana koronavirusom SARS-CoV-2 (COVID-19) i trombotična trombocitopenična purpura – prikaz slučaja s pregledom literature

Marin Međugorac<sup>1</sup>, Martina Miličević<sup>2</sup>, Branimir Barišić<sup>1</sup>,  
Branimir Krtalić<sup>1</sup>, Silva Zupančić-Šalek<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> Odjel za hematologiju i koagulaciju, Klinika za unutarnje bolesti, KB „Sveti Duh“, Zagreb

<sup>2</sup> Odjel za onkologiju i interventnu pulmologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB „Sveti Duh“, Zagreb

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>4</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP, *Morbus Moschcowitz*) je rijetka bolest koja pripada skupini trombotskih mikroangiopatija. Radi se o hitnome stanju u hematologiji koje u slučaju da ostane neprepoznato dovodi do smrtnog ishoda. Incidencija TTP-a je 1 – 13 : 1 000 000 ovisno o geografskoj lokalizaciji. Karakterizira ju pentada simptoma i znakova u vidu vrućice, neuroloških simptoma, mikroangiopatske hemolitičke anemije, trombocitopenije i bubrežnog zatajenja (svi simptomi pentade su prisutni u samo 10% pacijenata).<sup>1</sup> Patofiziološki se kod TTP-a radi o deficitu ADAMTS-13 metaloproteinaze, enzima koji je važan za razgradnju multimeru von Willebrandovog čimbenika (VWF).<sup>1,2</sup> Najčešće se radi o stečenom, imunološki posredovanom TTP-u, idiopatskom ili induciranom infekcijama, kod kojeg dolazi do proizvodnje protutijela na ADAMTS-13.<sup>1,2</sup> Druga skupina TTP-a kod kojeg je mehanizam nastanka nerazjašnjen je tzv. sekundarni TTP, a može nastati u sklopu brojnih stanja kao trudnoće, zloćudnih bolesti, nakon transplantacije koštane srži ili solidnih organa te uz primjenu određenih lijekova (npr. ciklosporina).<sup>1, 2, 3</sup> Uzrok rijetkog prirođenog oblika TTP-a (*Upshaw-Schulman sindrom*) su mutacije u genu *ADAMTS-13* s posljedičnom smanjenom proizvodnjom ADAMTS-13 metaloproteinaze.<sup>1</sup>

Tijekom dvije godine borbe s pandemijom smo naučili da je COVID-19 bolest koja uzrokuje ne samo infekciju dišnog sustava, već se radi o multisistemskoj bolesti s gastrointestinalnim, neurološkim, imunološkim, kardiovaskularnim, hematološkim i koagulacijskim poremećajima.<sup>1,3</sup> Unutar spektra hematološko-koagulacijskih poremećaja najčešće su venske tromboembolije, rjeđe imunotrombocitopenije i autoimune hemolitičke anemije, a vrlo rijetko su zabilježeni i slučajevi TTP-a induciranog bolešću COVID-19.<sup>1, 2</sup> U preglednom radu grupe američkih autora objavljenom u časopisu „*Hematology, Transfusion and Cell Therapy*“ koncem 2021. god. prikazano je ukupno 7 slučajeva TTP-a induciranog

COVID-19 bolešću. TTP se može pojaviti u akutnoj fazi bolesti COVID-19 ili s vremenskim odmakom od akutne faze.<sup>1</sup> Iz dosadašnjeg kliničkog iskustva koje je potvrđeno i znanstvenim spoznajama postalo je jasno da u sklopu COVID-19 bolesti dolazi do aktivacije sustava zgrušavanja potaknute citokinom olujom koja dovodi do porasta prokoagulantnih čimbenika kao fibrinogena i faktora VIII.<sup>1</sup> Iako patofiziološki mehanizam nastanka stečenog TTP-a kod virusnih bolesti nije u potpunosti razjašnjen, pretpostavlja se da uz stvaranje autoprotutijela na ADAMTS-13 dolazi i do direktne ozljede endotela i posljedičnog otpuštanja velikih količina multimeru von Willebrandova čimbenika te adherencije ADAMTS-13 uz endotel, što dovodi do smanjenja njegove aktivnosti u cirkulaciji, kompromitira razgradnju multimeru VWF i potencira nastanak mikrotromboza.<sup>1,2</sup>

U ovome radu prikazan je slučaj pacijenta liječenog u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“ u Zagrebu, kojem je dijagnosticirana TTP u sklopu akutne faze COVID-19 bolesti. Pacijent u dobi od 53 godine, koji je ranije bolovao od astme, u studenome 2021. god. je dovežen u Hitni prijam bolnice zbog naglo nastalih neuroloških simptoma u vidu smetenosti, dezorijentacije i nestabilnosti pri hodu. Prilikom dolaska u bolnicu je bio afebrilan, hemodinamski i respiratorno suficijentan. PCR testom na uzorku obriska nazofarinksa potvrđena je infekcija s koronavirusom SARS-CoV-2. Pacijent nije bio cijepljen. S obzirom na neurološke simptome te u nalazima vidljive znakove hemolitičke anemije (eritrociti  $3,09 \times 10^{12}/L$ , hemoglobin 98 g/L, hematokrit 0,26, retikulociti 82 %, LDH 680 IU/L, ukupni bilirubin 44  $\mu\text{mol}/L$ , haptoglobin < 0,08 g/L) i trombocitopenije ( $25 \times 10^9/L$ ) pravodobno je postavljena sumnja na TTP. Klinički i laboratorijski nije bilo znakova akutne bubrežne insuficijencije. Pregledni koagulogram je bio normalan. Direktni i indirektni Coombsov test je bio negativan. Rentgenom prsnih organa nije bilo znakova plućnih infiltrata, a MSCT mozga je bio bez znako-

va akutnog morfološkog supstrata. S obzirom na to da se početak liječenja ne smije odlagati do potvrde dijagnoze TTP-a, pacijent je hospitaliziran u Jedinicu za intenzivno liječenje i započeta je terapijska izmjena plazme (volumen izmjene plazme 50 mL/kg) uz intravensku primjenu metilprednizolona u dozi od 1 gram tijekom 3 dana, nakon čega je počeo uzimati prednizon u dozi 1 mg/kg *per os* uz planiranu postupnu redukciju doze. Ovdje je bitno istaknuti da se unatoč trombocitopeniji teškog stupnja trombociti ne smiju nadoknađivati prije ugradnje centralnog venskog katetera za potrebe terapijske izmjene plazme. Aktivnost ADAMTS-13 prije početka lije-

čenja je iznosila 4%, a i citološkom analizom krvi su opisani shistociti. Titar protutijela na ADAMTS-13 nismo mogli učiniti. Terapijska izmjena plazme je obustavljena nakon šest postupaka, kada je došlo do kompletne remisije (stabilno normalan broj trombocita  $> 150 \times 10^9/L$  tijekom dva dana, normalizacija LDH i rezolucija neuroloških simptoma). Nakon što je u krvnoj slici došlo do porasta broja trombocita  $> 50 \times 10^9/L$  započeta je tromboprofilaksa niskomolekularnim heparinom. Aktivnost ADAMTS-13 je nakon liječenja bila 66 %, a pacijent je otpušten nakon osam dana hospitalizacije.

**Tablica 1. Dinamika laboratorijskih parametara tijekom prve epizode TTP-a**

	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4	Dan 5	Dan 6	Dan 7	Dan 8	Dan 9
Hemoglobin (g/L), (138-175)	98	85	65	84	78	86	83	105	113
Retikulociti (‰), (5,0-21,6)	-	82	47	61	55	56	-	72	54
Trombociti ( $\times 10^9/L$ ), (158-424)	25	18	42	92	138	182	249	339	321
Leukociti ( $\times 10^9/L$ ), (3,4-9,7)	7,2	4,3	5,1	8,6	7,9	7,4	7,2	8,9	8,6
PV (%), (>70)	108	112	103	98	110	114	116	127	-
APTV (s), (23,0-31,9)	19,6	-	21,7	21,1	31,5	21,8	21,9	21,7	-
Fibrinogen (g/L), (1,8-3,5)	5,4	-	3,0	2,0	3,7	3,9	3,5	4,2	-
LDH (IU/L), (25-241)	680	-	329	202	239	211	188	241	274
Ukupni bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ ), (3-20)	44	34	21	13	-	21	-	13	12
Haptoglobin (g/L), (0,3-2,0)	-	<0,08	-	-	-	-	-	0,64	-
Kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ ), (64-104)	99	-	59	69	68	59	68	-	-
ADAMTS-13 aktivnost (%)	4	-	-	-	-	-	-	66	-
Shistociti u razmazu periferne krvi	+								

Jedanaest dana nakon postizanja remisije pacijent je hospitaliziran zbog egzacerbacije TTP-a. Terminološki se o egzacerbacijama TTP-a radi ako su nastale unutar 30 dana od postizanja remisije, a o relapsima u slučaju kada je TTP ponovno nastao nakon više od 30 dana od postizanja kompletnog odgovora. Pacijent ovaj put nije imao neuroloških simptoma bolesti, no u laboratorijskim nalazima je ponovno došlo do trombocitopenije ( $48 \times 10^9/L$ ) uz mikroangiopatsku hemolitičku anemiju (eritro-

citi  $3,47 \times 10^{12}/L$ , hemoglobin 108 g/L, hematokrit 0,317, retikulociti 71‰, LDH 278 IU/L, haptoglobin 0,23 g/L), a aktivnost ADAMTS-13 je iznosila 4%. S obzirom na to da bi primjena rituksimaba mogla kompromitirati imunološki odgovor pacijenta s recentno ustanovljenom bolešću COVID-19 smo se ponovno odlučili za liječenje terapijskom izmjenom plazme uz kortikosteroide. Ovdje moramo istaknuti da bi primjena kaplacizumaba bila najbolji izbor za pacijente s COVID-19 induciranim TTP-om, ali

cijena lijeka za sada ograničava njegovu primjenu. Nakon osam postupaka terapijske izmjene plazme uz kortikosteroidnu terapiju (intravenska primjena metilprednizolona 100 mg) je došlo do remisije (normalizacija broja trombocita i LDH). Kontrolna aktivnost ADAMTS-13 je iznosila 75%. Po otpustu je

nastavio uzimati prednizon 1 mg/kg *per os*, uz postupnu redukciju doze za 10 mg tjedno. Na kontroli u ožujku ove godine, četiri mjeseca od prve epizode TTP-a, opće stanje pacijenta je odlično, odnosno TTP je klinički i laboratorijski u remisiji.

**Tablica 2. Dinamika laboratorijskih parametara tijekom druge hospitalizacije zbog egzacerbacije TTP-a**

	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4	Dan 5	Dan 6	Dan 7	Dan 8	Dan 9	Dan 10	Dan 11
Hemoglobin (g/L), (138-175)	108	101	118	110	117	106	-	116	122	120	114
Retikulociti (‰), (5,0-21,6)	71	74	82	80	65	63	-	42	34	32	31
Trombociti ( $\times 10^9/L$ ), (158-424)	43	50	105	111	173	178	-	240	250	255	246
Leukociti ( $\times 10^9/L$ ), (3,4-9,7)	15,8	14,5	16,8	7,7	11,3	9,1	-	8,9	10,2	10,5	9,2
PV (%), (>70)	133	114	-	-	-	-	-	115	-	-	-
APTV (s), (23,0-31,9)	17,5	19,7	-	-	-	-	-	20,8	-	-	-
Fibrinogen (g/L), (1,8-3,5)	3,3	2,9	-	-	-	-	-	2,6	-	-	-
LDH (IU/L), (25-241)	278	179	190	183	150	125	-	210	-	-	126
Ukupni bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ ), (3-20)	13	-	12	11	9	5	-	9	-	-	-
Haptoglobin (g/L), (0,3-2,0)	0,23	-	-	-	-	-	-	1,39	-	-	-
Kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ ), (64-104)	62	58	69	79	72	70	-	67	-	-	-
ADAMTS-13 aktivnost (%)	4	-	-	-	-	-	-	75	-	-	-
Shistociti u razmazu periferne krvi	+										

#### Literatura:

1. Singh B, Kaur P, Mekheal EM, et al. COVID-19 and thrombotic thrombocytopenic purpura: A review of literature. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43(4):529-531.
2. Beaulieu MC, Mettelus DS, Rioux-Massé B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura as the initial presentation of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2021;19:1132-1134.
3. Albiol N, Awol R, Martino R. Autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) associated with COVID-19. *Ann Hematol.* 2020;99:1673-1674.
4. Niccoloti D, Bignami EG, Rossi S et al. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;1-3.

## Autoimuna neutropenija u djece

Jelena Roganović<sup>1,2</sup>, Silvije Šegulja<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

<sup>3</sup> Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Neutropenija je relativno čest nalaz u pedijatrijskoj praksi. Definicija neutropenije u djece ovisi o dobi. Normalan raspon apsolutnog broja neutrofila (ABN) na rođenju je 6000 – 26.000/ $\mu$ L krvi, u prva 24 sata 5000 – 21.000/ $\mu$ L, a u prvom tjednu života 1500 – 10.000/ $\mu$ L. U novorođenčadi u prvom tjednu života broj neutrofila ovisi, osim o dobi, o spolu (ABN je viši u ženske novorođenčadi), gestacijskoj dobi (ABN je niži u nedonoščadi), načinu poroda i

mogućem intrauterinom zastoju rasta. Od drugog tjedna do kraja prve godine donja granica ABN je 1000/ $\mu$ L, a kod djece starije od jedne godine do odrasle dobi 1500/ $\mu$ L.<sup>1</sup> Postoje i etničke razlike. Oko 6% djece arapskog i afričkog podrijetla ima ABN < 1500/ $\mu$ L koji perzistira do odrasle dobi i nema kliničkog značaja.<sup>2</sup> Normalne vrijednosti leukocita i neutrofila tijekom djetinjstva prikazane su u Tablici 1.<sup>3</sup>

Tablica 1. Normalne vrijednosti leukocita i neutrofila u djece.

Dob	Leukociti / $\mu$ L (raspon)	ABN / $\mu$ L (raspon)	Postotak neutrofila (okvirno)
Fetus > 30 tjedana	7710 (2720 – 12.700)		23% svih nukleiranih stanica
Na rođenju	18.100 (9000 – 30.000)	11.000 (6000 – 26.000)	61% L
24 sata	18.900 (9000 – 34.000)	11.500 (5000 – 21.000)	61% L
1 tjedan	12.200 (5000 – 21.000)	5500 (1500 – 10.000)	45% L
1 mjesec	10.800 (5000 – 19.500)	3800 (1000 – 9000)	35% L
1 godina	11.400 (6000 – 17.500)	3500 (1500 – 8500)	31% L
10 godina	8100 (4500 – 13.500)	4400 (1800 – 8000)	54% L

ABN = apsolutni broj neutrofila; L = leukociti;  $\mu$ L = mikrolitar

Prema: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, et al. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7<sup>th</sup> edition, Saunders, Philadelphia, 2009.

Brojni su uzroci neutropenije u djece, a u svakom životnom razdoblju obrazac uzroka i kliničke slike se značajno razlikuju. U prijevremeno rođene djece neutropenija je česta i povećava rizik za sepsu s nekrotizirajućim enterokolitisom. Pri rođenju i tijekom prvih nekoliko mjeseci života neutropenija je često uzrokovana izoimunim ili aloimunim mehanizmima, s povećanim rizikom za teške bakterijske infekcije. Nakon ove dobi, neutropenija je najčešće uzrokovana virusnom infekcijom ili autoimunim poremećajem i često udružena s blagim simptomima. Kongenitalne neutropenije se obično prezentiraju teškom neutropenijom i rekurentnim infekcijama, a pridružene kongenitalne anomalije upućuju na genetski poremećaj.<sup>4</sup> Genetskom testiranju neutropenija se pridaje sve veći značaj, obzirom da je za sve veći broj mijeloidnih poremećaja poznata precizna genetska osnova.<sup>5</sup>

Autoimuna neutropenija (AIN) je relativno čest uzrok neutropenije u djece. Srednja dob kod postavljanja dijagnoze je 7 do 9 mjeseci. U ranijim izvještajima incidencija se je procjenjivala 1 na 100.000 djece mlađe od 10 godina, ali postoje dokazi o nedovoljnom prijavljivanju zbog vrlo povoljnog tijeka bolesti. Neutropenija je slučajna nalaz u 8 do 30% uzorkovanja krvi u djece zbog drugih razloga (primjerice planiranog kirurškog zahvata), pa neočekivani nalaz neutropenije u djeteta do 3 ili 4 godine najvjerojatnije upućuje na autoimunu formu. AIN ima jednaku učestalost u oba spola. U oko 90% pacijenata oporavak ABN se postiže unutar 2 godine, a u najvećeg broja do 4 ili 5 godina starosti. Teže infekcije su prisutne u samo 12 do 20% djece s AIN. Ponekad je prisutna leukopenija, a u četvrtini slučajeva monocitoza. AIN u mlađeg djeteta se značajno razlikuje od autoimune forme u starije djece i

odraslih, u kojih je karakterizirana težim kliničkim tijekom, puno rjeđim spontanom oporavkom i višom učestalosti u ženskog spola.<sup>1,4</sup>

**Dijagnoza.** Detaljna anamneza i fizikalni pregled su od iznimne važnosti u diferencijalnoj dijagnozi pedijatrijske neutropenije i neophodni prije specifičnih dijagnostičkih testova. Prvi korak je potvrda izolirane neutropenije nakon 7 dana i unutar 3 mjeseca, uz citološki razmaz periferne krvi te praćenje vrste i težine kliničkih simptoma. U slučaju blagog fenotipa, podatka o nedavnoj infekciji i oporavku unutar 4 do 6 tjedana, neutropenija je tranzitorni fenomen koji ne zahtjeva daljnje praćenje (postinfekciозна neutropenija).

AIN je definirana pozitivnim nalazom antigranulocitnih protutijela u serumu. Specifična antigranulocitna protutijela su usmjerena na humane neutrofilne antigene (HNA) na površini stanične membrane. Najveću imunogenost ima glikoprotein HNA-1 (FcγIIIb receptor), a u pedijatrijskoj AIN su najčešće uključeni HNA-1a i HNA-1b. Postoje teškoće u detekciji antigranulocitnih protutijela zbog osjetljivosti neutrofila (kod pohranjivanja neutrofilni se aktiviraju s posljedičnom autolizom), a pretrage se vrše u ograničenom broju specijaliziranih laboratorija. Direktni granulocitni test (otkriva protutijela vezana na membranu neutrofila) može imati lažno pozitivne rezultate, prvenstveno radi nespecifičnog vezanja imunoglobulina G (IgG) iz imunih kompleksa na Fcγ receptore ili radi nedovoljnog broja izoliranih neutrofila. Stoga se pozitivan direktni granulocitni test ne smatra dokazom postojanja specifičnih antigranulocitnih protutijela. Nasuprot tome, negativan direktni test koristi u isključivanju AIN, jer su lažno negativni rezultati izuzetno rijetki. Indirektni test (otkriva slobodna specifična antigranulocitna protutijela u serumu pacijenta) je vrlo rijetko lažno pozitivan, ali su česti lažno negativni nalazi zbog moguće niske razine protutijela i ograničenog HNA panela.<sup>4,6</sup> Dvije su vrste testova: test imunofluorescencije za granulocitna protutijela (GIFT, engl. *granulocyte immunofluorescence test*) i imobilizacija granulocitnih antigena monoklonalnim protutijelima (MAIGA, engl. *monoclonal antibody immobilization of granulocyte antigens*). GIFT se češće koristi u rutinskoj praksi jer je senzitivniji, prikladniji za otkrivanje protutijela i manje zahtjevan. Senzitivnost indirektnog testa raste s ponavljanjem, od početnih 62-70% na 80%. Prema upravo publiciranim preporukama Talijanskog pedijatrijskog društva za hematologiju i onkologiju (Associazione Italiana Emato-

Oncologia Pediatrica – AIEOP) u slučaju negativnog prvog testa i prisutne kliničke sumnje na AIN, indirektni test treba ponoviti najmanje četiri puta unutar 6 do 12 mjeseci.<sup>7</sup> Idiopatska neutropenija je dijagnoza isključenja definirana s najmanje četiri negativna indirektna granulocitna testa. Perzistiranje neutropenije dulje od 36 mjeseci upućuje na druge moguće uzroke neutropenije. U nekim slučajevima pojava reumatoloških ili imunoloških simptoma/znakova ili drugih citopenija upućuje na specifične poremećaje, a u drugim slučajevima perzistira izolirana neutropenija bez pridruženih infekcija. U svih pacijenata se preporuča periodična reevaluacija koja uključuje imunološke/autoimune biljege i genski panel za imunodeficiencije, imunosne disregulacije i insuficijenciju koštane srži.<sup>4,7</sup>

Česta je dvojba kada učiniti punkciju koštane srži. Prema novom algoritmu, punkcija koštane srži nije obavezna u inicijalnoj dijagnostičkoj obradi. Indicirana je u slijedećim situacijama: neutropenija udružena s teškim i vrlo teškim infekcijama, rekurentnim stomatitisom ili gingivitisom; neutropenija udružena s drugim citopenijama (anemija, trombocitopenija, limfopenija) s ili bez limfoproliferacije; kronična neutropenija u adolescenata; idiopatska neutropenija koja perzistira više od 24 mjeseca i AIN koja perzistira više od 24 mjeseca u djece starije od 5 godina.<sup>7,8</sup>

**Diferencijalna dijagnoza.** Neutropenija udružena s infekcijama je najčešća vrsta neutropenije u novorođenčadi i dojenčadi, trajanja obično kraćeg od 8 do 12 tjedana. AIN udružena s drugim autoimunim bolestima (sekundarna AIN) je prisutna u starije djece i nema spontanog oporavka. Najčešći udruženi autoimuni poremećaji u djece su Evansov sindrom i imuna trombocitopenija. Neutropenija može biti udružena s prirođenom i stečenom imunodeficiencijom, lijekovima (u djece najčešće s antiepilepticima karbamazepinom i valproatom), rijetko s neoplazmama (tumori timusa, Hodgkinov limfom) te deficitom vitamina B12, folata i bakra.<sup>4</sup> Teške kongenitalne neutropenije su rijetka heterogena grupa bolesti često udružena s malformacijama, metaboličkim poremećajima, genskim mutacijama, ABN < 500, češćim i težim infekcijama, potrebom za primjenom čimbenikom rasta za granulocitne kolonije (G-CSF, engl. *granulocyte colony stimulating factor*) i zastojem sazrijevanja na razini promijelocita/mijelocita u koštanoj srži.<sup>7</sup> Diferencijalna dijagnoza neutropenije u djece prikazana je u Tablici 2.

**Tablica 2. Diferencijalna dijagnoza neutropenije u djeteta.**

Vrsta neutropenije	Infekcije	Splenomegalija/ Hepatomegalija	Zastoj u rastu	Anemija i/ili trombocitopenija	Tipična obilježja
Primarna AIN	Blage	Ne	Ne	Ne	Dob i slučajni nalaz
Akutna leukemija	-	Da	Ne	Da	↑ LDH
Sekundarna AIN	Blage/umjerene	Ponekad*	Ne	Moguće*	Druga autoimunost
SDS	Blage/umjerene	Da	Da	Da (česte)	Insuficijencija pankreasa
GSDIb	Umjerene	Hepatomegalija	Da	Ne	Hipoglikemija, ketoacidoza
Pearsonov sindrom	Teške	Moguća hepatomegalija	Da	Da	↑ laktati, acidoza
Teška kongenitalna neutropenija	Teške	Ne	Povremeno	Ne	Moguće malformacije
Ciklička neutropenija	Blage i cikličke	Ne	Ne	Ne	Aftozni stomatitis
Postinfekcijska neutropenija	-	Moguće	Ne	Moguće (blage)	Anamneza
Neutropenija izazvana lijekovima	Umjerene/teške	Ne	Ne	Ne	Anamneza

\*Poglavito u Evansovom sindromu.

AIN = autoimuna neutropenija; GSDIb = glikogenoza tip Ib; LDH = laktat dehidrogenaza; SDS = Shwachman-Diamondov sindrom

Prema: Farrugia P, Dufour C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians. *Ther Adv Hematol.* 2015;6(1):15-24.

**Liječenje.** Pedijatrijska AIN ima odličnu prognozu. Teške infekcije su rijetke i djeca s AIN trebaju imati normalan način života. U slučaju febriliteta uvijek se preporuča fizikalni pregled. Ukoliko je indicirana antibiotska terapija, treba se rano uvesti. Rutinska profilaksa trimetoprim/sulfametoksazolom se ne preporuča jer može potaknuti mikrobnu rezistenciju.<sup>4</sup>

G-CSF se primjenjuje kao dugotrajna terapija ili češće kao terapija na zahtjev (engl. *on demand*). Dugotrajna terapija je indicirana u slučaju teških i/ili recidivnih infekcija koje utječu na kvalitetu života djeteta. Cilj terapije je postići dobru kontrolu infekcija, koja se obično postiže s ABN oko 1000 ili između 1000 i 5000. Za postizanje ciljnog ABN preporuča se početna doza G-CSF od 1-3 mikrograma/kg/dan. Optimalan izbor je minimalna učinkovita doza, dakle najniža za postizanje cilja, a bez većih nuspojava ili prekomjerne stimulacije krvotvorne matične stanice. G-CSF terapija na zahtjev je privremena potpora u posebnim situacijama. Preporuča se u slučajevima prolongirane vrućice (38°C dulje od 3 dana) i/ili vrućice udružene sa simptomima teške infekcije i/ili brze deterioracije kliničkog stanja ili septičkog šoka. Ukoliko je dijete s neutropenijom imalo ovakve febrilne epizode, G-CSF treba započeti prvog dana vrućice ili uvesti dugotrajnu terapiju.<sup>7</sup>

Kod djece s AIN i isključenom podležećom imunodeficijencijom nema ograničenja za aktivnu imunizaciju. Do isključenja imunodeficijencije i definitivne dijagnoze mogu se primijeniti samo inaktivirana cjepiva. Radi bolje zaštite, poželjno je cijepljenje bliskih kontakata djeteta protiv svih vak-

cinom preventibilnih bolesti. Pedijatri trebaju imati na umu da je za dugoročno zdravlje djeteta s AIN važno izbjegavati nepotrebne antibiotike. Potrebno je savjetovati roditelje o prirodi i dobroj prognozi bolesti, izbjegavanju hiperprotekcionizma, važnosti primjerene socijalne interakcije i aktivnosti te zdrave prehrane u normalnom rastu i razvoju djeteta.

#### Literatura:

- Coates TD. Overview of neutropenia in children and adolescents. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenia-in-children-and-adolescents>. Last updated: May 20, 2021. Preuzeto 10. travnja 2022.
- Dale DC. How I manage children with neutropenia. *Br J Haematol.* 2017;178(3):351-63.
- Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look TA, Lux SE, Nathan DG. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th edition, Elsevier Saunders, Philadelphia PA, 2009.
- Farrugia P, Dufour C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians. *Ther Adv Hematol.* 2015;6(1):15-24.
- Furutani E, Newburger PE, Shimamura A. Neutropenia in the age of genetic testing: Advances and challenges. *Am J Hematol.* 2019;94(3):384-93.
- Sella R, Flomenblit L, Goldstein I, Kaplinsky C. Detection of anti-neutrophil antibodies in autoimmune neutropenia of infancy: a multicenter study. *Isr Med Assoc J.* 2010;12(2):91-6.
- Fioredda F, Onofrillo D, Farrugia P, Barone A, Veltroni M, Notarangelo LD, et al. Diagnosis and management of neutropenia in children: The approach of the Study Group on Neutropenia and Marrow Failure Syndromes of the Pediatric Italian Hemato-Oncology Association (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica - AIEOP). *Pediatr Blood Cancer.* 2022;e29599. doi: 10.1002/pbc.29599.
- Roganovic J, Ricci E, Polychronopoulou S, Fioredda F. Isolated neutropenia preceding acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2021:e29518. doi: 10.1002/pbc.29518

## Palijativna skrb u hematologiji

Ida Hude Dragičević<sup>1</sup>, Nadira Duraković<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Zavod za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb*

<sup>2</sup> *Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

Hematološki bolesnici zbog prirode svoje bolesti kao i tereta liječenja pate od brojnih fizičkih i psiholoških simptoma, koji su nerijetko izraženiji u odnosu na bolesnike sa solidnim tumorima<sup>1-4</sup>. Nove metode liječenja su revolucionarno unaprijedile ishode i produžile životni vijek hematoloških bolesnika u zadnjih nekoliko desetljeća, time dovodeći do sve veće prevalencije hematoloških bolesti kroničnog tijeka, u populaciji koja stari. Bolesnici podvrgnuti agresivnom liječenju često pate od dugoročnih komplikacija, a nerijetki ipak dožive povrat bolesti, tipično zahtijevajući daljnje linije modernog liječenja. Olakšanje od boli i patnje u navedenim kontekstima je stoga iznimno važno.

Palijativna skrb je multidisciplinarna zdravstvena skrb za bolesnike koji su suočeni s teškom bolesti. Za razliku od drugih specijaliziranih grana medicine gdje je sam bolesnik u primarnom fokusu, zadaća palijativne skrbi je poboljšati i/ili održati kvalitetu života i bolesnika i njegove obitelji. Cilj takve vrste skrbi je spriječiti i odagnati patnju i stres putem rane identifikacije, obrade i liječenja boli te drugih simptoma, bilo da se radi o onima fizičke, psihosocijalne ili duhovne prirode<sup>5</sup>. Uključuje fizičko potporno liječenje, psihološko i socijalno savjetovanje, a u širem smislu i fizikalnu terapiju, organizacijsku pomoć, opskrbu medicinskim pomagalicama te duhovno savjetovanje. Izraz „palijativna skrb“ često nosi stigmatu skrbi za terminalnog bolesnika ili skrbi u okviru hospicija. Takav stav je pogrešan utoliko što principi palijativnog liječenja naglašavaju skrb za bolesnika i njegovu obitelj od samog početka teške bolesti, pritom ne podrazumijevajući ni terminalnu dijagnozu niti skorou smrt. Dapače, sve je više dokaza koji potvrđuju da rana palijativna skrb u bolesnika s malignim bolestima pruža brojne dobrobiti u smislu smanjenja simptoma<sup>6</sup>, poboljšanja kvalitete života i raspoloženja<sup>7,8</sup>, poboljšanje ukupnog preživljenja<sup>7,9</sup>, kao i poboljšanja u kvaliteti života obitelji i skrbnika<sup>10</sup> - uključujući bolesnike kod kojih je tek započelo aktivno liječenje. Ipak, unatoč prepoznatim potrebama i očekivanjima, zastupljenost hematoloških bolesnika u sustavu palijativne skrbi je značajno manja u odnosu na bolesnike sa solidnim tumorima, čak i u razvijenim zemljama s bogatim

resursima<sup>11,12</sup>. Nadalje, dokazi upućuju da većina hematoloških bolesnika ne dobiva specijaliziranu palijativnu skrb niti u terminalnoj fazi bolesti te da brojni umiru u bolnicama, često primivši posljednju liniju terapije u zadnjim danima života<sup>13,14</sup>.

Dug i intenzivan tijek bolesti dovodi do stvaranja čvrstog i dugotrajnog odnosa između hematologa i njihovih pacijenata<sup>1</sup>. Snažan osjećaj neuspjeha nakon smrti bolesnika izraženiji je u hematologa nego onkologa drugih specijalnosti<sup>15,16</sup>. Nadalje, opseg terapijskih opcija u hematologiji zadnjih godina raste vrtoglavo brzo što čini prognoziranje „početka kraja“ problematičnim jer gotovo uvijek postoji „ona zadnja mogućnost“ koju vrijedi isprobati. Većina iskusnih hematologa prisjeća se otpisanih bolesnika s „Lazarovim efektom“ – dramatičnim poboljšanjem kliničkog statusa i ishoda uz novu ili eksperimentalnu terapiju. Izostavljanje preporuke nastavka liječenja ili ponude kliničkog ispitivanja stoga može biti shvaćeno kao odustajanje ili uskraćivanje potrebne skrbi. Uz gore navedeno, upravo stigma palijativne skrbi kao ekskluzivne za umiruće bolesnike te nepovjerenje u druge specijalnosti i njihovu spremnost pomoći hematološkom bolesniku doprinosi slabom upućivanju bolesnika i njihovih obitelji u multidisciplinarnu palijativnu timove<sup>17,18</sup>, tamo gdje oni postoje. Profesor LeBlanc nabroja zanimljiv pregled stavova hematologa o navedenom pitanju, u sklopu Edukacijskog programa ASH-a 2015<sup>19</sup>:

„Pacijenti bi mislili da odustajem.“

„Pacijenti ne vole riječ „palijativno.“

„Ne želim oduzeti nadu.“

„Imao/la sam negativna iskustva s palijativnom skrbi; oni samo žele moje pacijente proglasiti „DNR“ovima.“

„Ja sam/sama provodim palijativnu skrb.“

„Dodatni kliničar bi samo ometao.“

„Nema dovoljno palijativnih timova za skrb o svim hematološkim bolesnicima.“

„Dobrobiti palijativne skrbi su dokazane za bolesnike sa solidnim tumorima. To se ne odnosi na moje hematološke bolesnike.“

Iznoseći razumijevanje, ali i protuargumente za svaki od navedenih stavova, LeBlanc zaključuje



kako bi u današnje vrijeme svi bolesnici trebali imati pristup specijaliziranoj palijativnoj skrbi u sklopu sveobuhvatnog liječenja hematoloških maligniteta. S istim se slažu Gerlach i sur. u nedavnom preglednom članku fokusiranom na probleme hematoloških bolesnika pri kraju života<sup>20</sup>, predlažući rješenja za bolju integraciju hematoloških pacijenata u postojeće sustave palijativne skrbi: naglasak na dvosmjernom promišljanju o ishodu od samog početka liječenja (uspješno liječenje i dug život nasuprot izostanka uspjeha liječenja i brzo pogoršanje zdravstvenog stanja) u komunikaciji s bolesnicima i njihovom obitelji, kao i kolegama iz palijativnih timova radi razjašnjavanja uloga i odgovornosti; osiguranje podrške članovima obitelji bolesnika u trenutku bliske smrti kako bi se smanjio psihosocijalni stres i duhovna bol; inzistiranje na istraživanjima najpraktičnijih načina provođenja palijativne skrbi; zajednička edukacija hematologa i kolega iz palijativnih timova; uključivanje preporuka o ranom i terminalnom palijativnom liječenju u nacionalne i međunarodne smjernice za liječenje hematoloških bolesti.

Ali što je s manje razvijenim zemljama, gdje su resursi ograničeni, organizirani sustavi palijativne skrbi rijetki, a subspecijalizacija iz palijativne medicine nepostojeća? Navedeno se može raspraviti na domaćem primjeru. Zahvaljujući sinkronizaciji s europskim regulativama i srčanom zagovaranju liječničkih društava, danas u Republici Hrvatskoj svjedočimo dinamično odobravanju novih lijekova bržoj no ikad. Dovitljivi hematolozi često putem programa milosrdne primjene nadomještaju manjak kliničkih ispitivanja, tako da su terapijske opcije ponuđene hrvatskim hematološkim bolesnicima usporedive s razvijenim zemljama – moderne, visoko sofisticirane i skupe. Međutim, prati li ih sukladna i usporediva palijativna skrb? Odgovor je: pa i ne baš.

Za početak, stavovi hematologa čine se univerzalni – s pacijentima smo bliski, u liječenju uporni, a dobar dio palijativne skrbi odrađujemo sami, barem one primarne. Međutim, činjenica je da u okviru svakodnevnih prakse nema ni vremena niti prostora za provođenje sveobuhvatne fizičke njege i psihološke potpore bolesniku i njegovoj obitelji. Uz to, hematolozi nisu adekvatno educirani u provođenju palijativne skrbi. Nadalje, kad bi i postojala volja, pitanje je kome uopće uputiti potrebite bolesnike? U RH ne postoji nacionalna mreža palijativne skrbi. Prema Nacionalnom programu razvoja palijativne skrbi u Republici Hrvatskoj 2017-2020<sup>21</sup>, predviđeno je formiranje mreže palijativne skrbi na razini lokalne samouprave, što se čini aktualno. Predviđeno je

i osnaživanje bolničkih palijativnih kapaciteta, bilo ambulantnih ili stacionarnih, što je u praksi za sada gotovo zanemarivo – određene se inicijative viđaju u općim bolnicama, dok kliničke bolnice i klinički bolnički centri gdje je osnivač država uglavnom ne pružaju nikakvu konkretnu uslugu palijativne skrbi niti informiranje o istoj (uz pozitivnu iznimku KBC-a Rijeka). Program priznaje i podržava privatne zdravstvene i civilne ustanove te volonterske udruge kao partnere u pružanju palijativne skrbi, što doprinosi hvalevrijednom pozitivnom trendu dostupnosti palijative u zadnjih nekoliko godina. Pa ipak, isti ti volonteri nisu vidljivi u našim čekaonicama, a kontakti koordinatora palijativnih timova nikad nisu na dohvata ruke. Organizacija kakve-takve palijativne skrbi za uglavnom terminalne hematološke bolesnike rezultat je isključivo osobnog angažmana hematologa i medicinske sestre ili tehničara uključenih u liječenje.

Kad god postoji manjkavost u zdravstvenom sustavu, u javnoj diskusiji nailazimo na argument ograničenih financijskih sredstava. Istina je da je palijativno liječenje hematoloških bolesnika, posebno onih s uznapredovalom bolešću, specifično i skupo u odnosu na bolesnike sa solidnim tumorima ili drugim kroničnim bolestima (primjerice, ovisnost o transfuzijskom liječenju, česta potreba za palijativnom kemoterapijom<sup>22</sup>), a time i čest razlog neprihvatanja bolesnika u stacionarne ustanove s uslugom hospicija. Međutim, danas je sve više dokaza o značajnim financijskim uštedama u ukupnom liječenju kada se s palijativnom skrbi započinje rano i u bolnici<sup>23,24</sup>. Jedna od glavnih stavki uštede je kraći boravak bolesnika u bolnici, što zbog boljeg nošenja s bolešću, a što zbog ranije spremnosti obitelji da se organizira i pruži oboljelom članu adekvatnu skrb kod kuće. Ranije prihvaćanje terminalne bolesti i odgovarajuća podrška na razini primarne i sekundarne zdravstvene zaštite predstavlja manji financijski teret ionako opterećenog zdravstvenog sustava i smanjuje pritisak na tercijarne centre, što sve govori u prilog višestruke koristi od adekvatnog sustava palijativne skrbi.

Što možemo napraviti? Za početak, valjalo bi promijeniti svijest o palijativnoj skrbi i prihvatiti važnost njene rane primjene u svih bolesnika suočenih s teškom bolešću. Važno je inzistirati na edukaciji iz područja palijativne skrbi svih sudionika u liječenju potrebitih bolesnika, bez obzira jesu li direktno ili indirektno uključeni u palijaciju. Primjerice, moguće je organizirati obavezne seminare za hematologe i hematološke medicinske sestre i tehničare te okru-

gle stolove s kolegama uključenim u postojeću mrežu palijativnih timova, kako bi se učvrstilo znanje, razumijevanje i međusobna komunikacija. U slučajevima kad više instance ne osiguravaju institucionalnog koordinatora palijativne skrbi, bilo bi korisno delegirati jednu osobu ili tim na razini Odjela, Zavoda ili Klinike koja/i bi osigurala/o kontakt bolesnika i članova obitelji s udrugama ili ustanovama koje pružaju palijativnu skrb i drugu podršku. Kao stručnjaci koji se bore za dobrobit bolesnika, dužni smo provoditi argumentirani pritisak na nadležne institucije ne bi li osigurala kapacitete palijativne skrbi koji će biti vidljivi i dostupni hematološkim bolesnicima. Također je važno uključiti hematološke delegate (liječnike ili medicinske tehničare) u rad na planiranju razvoja sustava palijativne skrbi na lokalnoj i nacionalnoj razini.

Palijativna skrb u svom sveobuhvatnom obliku nije samo visoki princip moderne medicine i društva, ona je i temeljno ljudsko pravo. Ograničenost mjernih alata kojom se procjenjuje njena korist u duhu medicine temeljene na dokazima stoga ne smije biti ograničavajući čimbenik u njejoj provedbi – a toga bi osobito hematolozi trebali biti svjesni.

#### Literatura:

- Epstein AS, Goldberg GR, Meier DE. Palliative care and hematologic oncology: The promise of collaboration. *Blood Rev.* 2012;26(6):233-239. doi:10.1016/J.BLRE.2012.07.001
- Fadul NA, Osta B El, Dalal S, Poulter VA, Bruera E. Comparison of symptom burden among patients referred to palliative care with hematologic malignancies versus those with solid tumors. *J Palliat Med.* 2008;11(3):422-427. doi:10.1089/JPM.2007.0184
- Manitta VJ, Philip JAM, Cole-Sinclair MF. Palliative care and the hemato-oncological patient: Can we live together? A review of the literature. *J Palliat Med.* 2010;13(8):1021-1025. doi:10.1089/JPM.2009.0267
- Hochman MJ, Yu Y, Wolf SP, Samsa GP, Kamal AH, LeBlanc TW. Comparing the Palliative Care Needs of Patients With Hematologic and Solid Malignancies. *J Pain Symptom Manage.* 2018;55(1):82-88.e1. doi:10.1016/J.JPAINSYMMAN.2017.08.030
- Palliative Care. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>. Accessed September 14, 2021.
- JJ, V J, C D, et al. Components of early outpatient palliative care consultation in patients with metastatic nonsmall cell lung cancer. *J Palliat Med.* 2011;14(4):459-464. doi:10.1089/JPM.2010.0382
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(8):733-742.
- Bakitas M, Lyons K, Hegel M, Balan S, Jama FB-, 2009 undefined. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. *jamanetwork.com*.
- Bakitas M, Tosteson T, Li Z, ... KL-J of clinical, 2015 undefined. Early versus delayed initiation of concurrent palliative oncology care: patient outcomes in the ENABLE III randomized controlled trial. *ncbi.nlm.nih.gov*.
- Dionne-Odom J, Azuero A, ... KL-J of clinical, 2015 undefined. Benefits of early versus delayed palliative care to informal family caregivers of patients with advanced cancer: outcomes from the ENABLE III randomized. *ncbi.nlm.nih.gov*.
- Howell D, Shellens R, ... ER-P, 2011 undefined. Haematological malignancy: are patients appropriately referred for specialist palliative and hospice care? A systematic review and meta-analysis of published data. *journals.sagepub.com*. 2011;25(6):630-641. doi:10.1177/0269216310391692
- A FS, AM FA, C BC, M R. Revisiting Early Palliative Care for Patients With Hematologic Malignancies and Bone Marrow Transplant: Why the Delay? *Cureus.* 2020;12(9). doi:10.7759/CUREUS.10504
- Hui D, Didwaniya N, Vidal M, et al. Quality of end-of-life care in patients with hematologic malignancies: A retrospective cohort study. *Cancer.* 2014;120(10):1572-1578. doi:10.1002/CNCR.28614
- El-Jawahri A, Nelson AM, Gray TF, Lee SJ, LeBlanc TW. Palliative and End-of-Life Care for Patients With Hematologic Malignancies. <https://doi.org/10.1200/JCO1802386>. 2020;38(9):944-953. doi:10.1200/JCO.18.02386
- Hui D, Bansal S, Park M, et al. Differences in attitudes and beliefs toward end-of-life care between hematologic and solid tumor oncology specialists. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1440. doi:10.1093/ANNONC/MDV028
- Salins N, Ghoshal A, Hughes S, Preston N. How views of oncologists and haematologists impacts palliative care referral: a systematic review. *BMC Palliat Care.* 2020;19(1).
- LeBlanc TW, O'Donnell JD, Crowley-Matoka M, et al. Perceptions of palliative care among hematologic malignancy specialists: A mixed-methods study. *J Oncol Pract.* 2015;11(2):e230-e238. doi:10.1200/JOP.2014.001859
- Odejide OO, Steensma DP. Patients with haematological malignancies should not have to choose between transfusions and hospice care. *Lancet Haematol.* 2020;7(5):e418-e424.
- LeBlanc TW, El-Jawahri A. When and why should patients with hematologic malignancies see a palliative care specialist? *Hematol (United States).* 2015;2015(1):471-478.
- C G, B A-E, K O. Specific challenges in end-of-life care for patients with hematological malignancies. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2019;13(4):369-379. doi:10.1097/SPC.0000000000000470
- Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske - Nacionalni program razvoja palijativne skrbi u Republici Hrvatskoj 2017-2020. <https://zdravlje.gov.hr/nacionalni-program-razvoja-palijativne-skrbi-u-republici-hrvatskoj-2017-2020/3094>. Accessed September 15, 2021.
- Niscola P, Tendas A, Giovannini M, et al. Caring for terminal patients in haematology: the urgent need of a new research agenda. *Support Care Cancer.* 2015;23(1):5-7.
- P M, MM G, JB C, et al. Cost analysis of a prospective multi-site cohort study of palliative care consultation teams for adults with advanced cancer: Where do cost-savings come from? *Palliat Med.* 2017;31(4):378-386. doi:10.1177/0269216317690098
- Gandhi MK, Lambley E, Duraiswamy J, et al. Expression of LAG-3 by tumor-infiltrating lymphocytes is coincident with the suppression of latent membrane antigen-specific CD8+ T-cell function in Hodgkin lymphoma patients. *Blood.* 2006;108(7):2280-2289. doi:10.1182/blood-2006-04-015164

## Dodjela Godišnje nagrade Zaklade Krohema u 2021. godini

Prof. dr. sc. Damir Nemet, upravitelj Zaklade Krohema



Na jesenskom sastanku Krohema u Trakošćanu, 5. studenog 2021. dodijeljena je ponovno Godišnja nagrada Zaklade Krohema za najbolja postignuća u području hematologije u 2020. godini.

- Nagrada je ove godine dodijeljena u obliku:
  - **Plakete i diplome**
  - **Novčanog iznosa od 45.000,00 kn**
- Zaklada Krohema je 5. srpnja 2021. raspisala natječaj za dodjelu **GODIŠNJE NAGRADE ZAKLADE** za izvrsnost i postignuća u znanstvenom i stručnom radu u području hematologije u 2020. godini
- Upravno vijeće Zaklade je imenovalo Povjerenstvo za izradu prijedloga za dodjelu Godišnje nagrade Zaklade u sastavu:
  - Prof.dr.sc. Antica Duletić Načinović
  - Prof.dr.sc. Nives Jonjić
  - Prof. emeritus Boris Labar
  - Prof.dr.sc. Damir Nemet
  - Prof.dr.sc. Slobodanka Ostojić Kolonić
 Povjerenstvo je razmatralo dva prijedloga za Nagradu:

1. **OZREN JAKŠIĆ iz Kliničke bolnice Dubrava i SANDRA BAŠIĆ KINDA iz KBC Zagreb za znanstveni i stručni rad: Organizacija skrbi o hematološkim bolesnicima inficiranim COVID-19**

Predlagач je predsjednik Udruge Krohem prof. dr.sc. Igor Aurer

- **OPIS I OBRAZLOŽENJE PRIJEDLOGA**
- Nedostatak podataka o tijeku i ishodu infekcije, čimbenicima rizika i terapijskim mogućnostima te strah od infekcije zdravstvenih djelatnika jako su otežavali zbrinjavanje bolesnika.
- Nužna je bila modifikacija pristupa liječenju
- U takvoj situaciji su prof. Jakšić u KB Dubrava i prim. Bašić Kinda u KBC Zagreb organizirali i vodili skrb o hematološkim bolesnicima oboljelima od COVID-19, pokušavajući

kombinirati liječenje osnovne hematološke bolesti s liječenjem infekcije i njenih komplikacija.

- Pažljivim, savjesnim i požrtvovanim radom, stručnim i znanstvenim pristupom, omogućili su brzo i učinkovito prikupljanje podataka o tijeku bolesti i stvorili originalni terapijski pristup, a bolesnicima olakšati bolest.
- Njihov znanstveni i stručni, ali i humani pristup ovoj kriznoj situaciji predstavlja svijetli primjer funkcioniranja liječnika u teškim kriznim situacijama.
- **ZNANSTVENI I STRUČNI DOPRINOS, UTJECAJ NA ZNANOST I STRUKU I ODRŽIVOST:**
- Nepoznate ili malo poznate spoznaje da se tijekom infekcije, trajanje infekcije i klinička slika u hematoloških bolesnika razlikuje od onoga u općoj populaciji. Ta spoznaja je smanjila širenje infekcije na druge bolesnike.
- Hematološki bolesnici imaju značajno veću smrtnost od opće populacije pa zahtijevaju od početka agresivniji pristup liječenju.
- Tijekom infekcije se često javljaju infektivne, autoimunosne i hemostatske komplikacije što zahtijeva odgovarajuću specifičnu terapiju.
- Pojedine terapijske opcije, prvenstveno transplantacija alogeničnih matičnih krvotvornih stanica i purinski analozi značajno povećavaju smrtnost bolesnika. To saznanje je dovelo do promjena u liječenju indolentnih limfoproliferativnih bolesti.
- Bolesnici na terapiji protu-CD20 monoklonskim protutijelima često imaju protrahiranu infekciju i ne razvijaju protutijela na COVID-19 pa mogu imati recidive infekcije. To saznanje je dovelo do promjena u primjeni terapije održavanja u bolesnika s indolentnim limfoproliferativnim bolestima.
- Djelovanje prof. Jakšića i prim. Bašić Kinde tijekom 2020. godine pomoglo je brojnim

bolesnicima, članovima njihovih obitelji, te omogućilo prikupljanje podataka i stvaranje novih saznanja o biologiji ove bolesti.

- Budući da COVID-19 vjerojatno neće nestati, to će i ta saznanja biti od dugotrajne koristi, a njihov pristup biti primjer kako organizirati skrb o hematološkim bolesnicima u kriznim situacijama.

## 2. MARGARETA RADIĆ ANTOLIC iz Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb za znanstveni ili stručni projekt: Uvođenje određivanja mutacijskog statusa varijabilne regije teškog lanca imunoglobulina (IGHV mutacijski status) u rutinsku laboratorijsku dijagnostiku bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom.

Predlagatelj je prof. dr. sc. Dunja Rogić iz Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb

### • OPIS I OBRAZLOŽENJE PRIJEDLOGA

- Jedan od dijagnostičkih uvjeta za liječenje novim lijekovima poput ibrutiniba u prvoj liniji jest i mutacijski status varijabilne regije teškog lanca Ig (IGHV mutacijski status). Uspostavljanje i validacija ovakvih laboratorijskih analiza financijski je i vremenski zahtjevno s obzirom na zahtjeve norme ISO 15189 po kojima je Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku (KZLD) akreditiran.
- Laboratorij za molekularnu hematologiju KZLD-a u iznimno je kratkom roku, od travnja do srpnja 2020. godine, uspostavio analitičku metodu, proveo usporedbu s laboratorijem Kliničkoga bolničkog centra u Ljubljani i počeo s izdavanjem prvih nalaza IGHV mutacijskog statusa za bolesnike s KLL-om koji se liječe u KBC-u Zagreb.
- Krajem 2020. mutacijski status IGHV prijavljen je za certifikat izvrsnosti u sklopu programa Europske znanstvene inicijative za KLL (engl. *European Research Initiative on CLL e.v.*, ERIC).
- Izvrsnost je prepoznata te je već nakon godinu dana od izdavanja prvog nalaza dobivena Diploma izvrsnosti u izvođenju analize IGHV mutacijskog statusa te je time Hrvatska pridružena respektabilnom popisu europskih centara koji provode ovu analizu prema standardima ERIC-a.

Dodjeljivanjem certifikata za izvrsnost od najvažnijeg tijela unutar Europske leukemijske mreže (engl. *European Leukemia Network*, ELN) potvrđena je kvaliteta analitičke metode i stručnost u tumačenju

### • ZNANSTVENI I STRUČNI DOPRINOS, UTJECAJ NA ZNANOST I STRUKU I ODRŽIVOST:

- Uvođenje ove analize u dijagnostiku značajan je napredak i omogućuje kvalitetniji pristup skrbi bolesnika s KLL-om jer utječe na izbor terapije kao i na ishod liječenja.
- Uključuje stratifikaciju rizika, predviđanje progresije bolesti te odabir odgovarajuće i pravodobne terapije.
- Osim individualiziranog pristupa terapiji na temelju IGHV mutacijskog statusa, ova analiza dodatno omogućuje podjelu bolesnika u određene podskupine rizika, s posebnim naglaskom na podskupinu #2 (engl. *subset #2*) koju karakterizira nepovoljnija prognoza.
- Sustavnim određivanjem IGHV mutacijskog statusa kod svih bolesnika s KLL-om u hrvatskoj populaciji omogućit će se njihovo uključivanje u registar bolesnika s KLL-om unutar ERIC radne grupe i povećanje dostupnih podataka.
- Na ovaj način doprinijet će se novim spoznajama u području molekularne osnove KLL-a.
- U sljedećem razdoblju planirano je uvođenje metode za određivanje mutacijskog statusa p53.

### ZAKLJUČAK POVJERENSTVA

- Povjerenstvo je zaključilo da se radi o dva prijedloga vrlo različita po vrsti angažmana, specifičnostima provedbe, svojoj vrijednosti kao i dosezima i značenjima za hrvatsku hematologiju.
- U prvom prijedlogu se radi o potpuno novoj situaciji potrebe za rješavanjem vrlo složenog problema infekcije virusom COVID-19 u vulnerabilnoj i specifičnoj skupini bolesnika s hematološkim bolestima i odnosi se na vrlo velik broj bolesnika i vrlo širok dijapazon problema te u tom smislu ima široko značenje za hematološke bolesnike u Hrvatskoj.
- U drugom prijedlogu se radi o sofisticiranoj metodi molekularne dijagnostike u relativno uskoj skupini bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom. Ovladavanje metodama molekularne dijagnostike,

međutim, omogućava značajan napredak u personaliziranom pristupu hematološkim bolesnicima, stratifikaciju rizika, predviđanje progresije bolesti i odabir terapije te time podiže općenito kvalitetu hrvatske hematologije, a u širem smislu otvara mogućnost primjene metoda molekularne dijagnostike i drugih hematoloških bolesti.

Zbog toga Povjerenstvo smatra da su oba prijedloga, svaki na svoj specifičan način, vrlo vrijedan doprinos hrvatskoj hematologiji te predlaže da se dodijele DVIJE Godišnje nagrade Zaklade u ukupnom iznosu od 45.000,00 kn i to:

- 1. nagrada u iznosu od ukupno 30.000,00 kn Ozrenu Jakšiću i Sandri Bašić Kinda
- 2. nagrada u iznosu od 15.000,00 kn Margareti Radić Antolic





dodjeljuje

**GODIŠNJU NAGRADU U 2021. godini**  
za izvrsnost i postignuća u znanstvenom i stručnom radu  
u području hematologije

**OZRENU JAKŠIĆU I SANDRI BAŠIĆ KINDA**  
za organizaciju skrbi o hematološkim  
bolesnicima inficiranim COVID19

U Zagrebu, 5. studenog 2021. Upravitelj Zaklade  
Prof.dr.sc. Damir Nemet




dodjeljuje

**GODIŠNJU NAGRADU U 2021. godini**  
za izvrsnost i postignuća u znanstvenom i stručnom radu  
u području hematologije

**MARGARETI RADIĆ ANTOLIC**  
za projekt određivanja mutacijskog statusa  
varijabilne regije teškog lanca imunoglobulina  
u bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom

U Zagrebu, 5. studenog 2021. Upravitelj Zaklade  
Prof.dr.sc. Damir Nemet

*Čestitamo Ozrenu Jakšiću, Sandri Bašić Kindi i Margareti Radić Antolic na postignućima u napretku dijagnostike i liječenja bolesnika s hematološkim bolestima*

## Izvjješće o radu Zaklade Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti Krohem za razdoblje od 6. rujna 2017. do 6. listopada 2021.

Prof. dr. sc. Damir Nemet, upravitelj Zaklade Krohema



Zaklada Krohema osnovana je rješenjem Ministarstva uprave od 28. kolovoza 2017. kada je odobren Statut Zaklade, postavljeno Zakladno vijeće, Upravitelj Zaklade i Nadzorni odbor Zaklade.

Zaklada Krohema osnovana je za ostvarivanje slijedeće općekorisne i dobrotvorne svrhe:

Pružanje financijske i druge pomoći liječnicima specijalizantima i specijalistima internističke i pedijatrijske hematologije, internistima koji se bave hematologijom, svim djelatnicima visoke stručne sprema kao što su patolog, citolog, imunolog, transfuziolog, citogenetičar, molekularni biolog, specijalist kliničke biokemije i ostali koji se bave dijagnostikom i liječenjem hematoloških bolesti, u vidu plaćanja školarina za poslijediplomske specijalističke studije, doktorske studije kao i za svaki drugi oblik poslijediplomskog usavršavanja i cjeloživotnog učenja u području hematologije u Republici Hrvatskoj i u inozemstvu kao i pružanje financijske i druge pomoći za realizaciju znanstvenih i stručnih istraživanja u području hematologije te nagrađivanje najboljih znanstvenih i stručnih radova i postignuća iz područja hematologije.

Prema tome tri su osnovna cilja rada Zaklade:

1. poticanje i pomaganje edukacije stručnjaka u području hematologije što se realiziralo stipendiranjem školarina doktorskih studija
2. poticanje i pomaganje znanstvenih istraživanja, poglavito mladih istraživača, u području hematologije
3. poticanje i nagrađivanje izvrsnosti u hrvatskoj hematologiji putem osnivanja Godišnje nagrade Zaklade Krohema za najbolja postignuća u području hematologije u Hrvatskoj.

S tim ciljevima u proteklom četverogodišnjem periodu učinjeno je slijedeće:

- **Stipendiranje studenata doktorskih studija u području hematologije na Sveučilištima u**

**Hrvatskoj u ukupnom iznosu 269.500,00 kn**

- ukupno je dodijeljeno 14 stipendija za školarine doktorskih studija:
- 2017/2018. - **Ivani Horvat, Idi Hude, Marinu Međugorcu, Zrinku Šaleku**
- 2018/2019. - **Petri Bubalo, Idi Hude Dragičević, Marinu Međugorcu**
- 2019/2020. - **Petri Bubalo, Ani Zelić Kerep**
- 2020/2021. - **Davoru Galušiću, Hrvoju Holiku, Katarini Horvat Pavlov, Antoneli Lelas, Ani Zelić Kerep**
- 2021/2022. – nije bilo prijava

- **Financiranje istraživačkih znanstvenih projekata u području hematologije**

- Zaklada trenutno financira 6 istraživačkih znanstvenih projekata mladih istraživača u području hematologije u ukupnom iznosu - **287.079,96 kn**
- **2019.** – odobreno je financiranje dva znanstvenoistraživačka projekta:
  - **Karli Mišuri Jakobac**, iz Kliničke bolnice Merkur za istraživački projekt: Uloga presepsina u febrilnoj neutropeniji kod hematoloških bolesnika s limfoproliferativnim bolestima, u iznosu 20.000,00 kuna.
  - **Viboru Milunoviću**, iz Kliničke bolnice Merkur za istraživački projekt: Analiza N-glikozilacije imunoglobulina G u bolesnika s novodijagnosticiranim difuznim B velikostaničim limfomom, u iznosu 68.000,00 kuna.
- **2020.** odobreno je financiranje četiri znanstvenoistraživačka projekta:
  - **Klari Dubravčić** iz KBC Zagreb za istraživanje: Analiza normalnih

- i neoplastičnih B-stanica kao surogata učinkovitosti ciljane anti-CD19 imunoterapije u bolesnika s B-prekursorskom akutnom limfoblastičnom leukemijom i difuznim B-velikostaničnim limfomom u iznosu od 65.000,00 kuna.
- **Nadiri Duraković** iz KBC Zagreb za istraživanje: Stanični sastav transplantata koštane srži obzirom na primjenu filgrastima u darivatelja u iznosu od 40.000,00 kuna.
  - **Marku Lucijaniću** iz KB Dubrava za istraživanje: Gubitak mišićne mase u bolesnika s difuznim B velikostaničnim limfomom liječenih imunokemoterapijom u iznosu od 33.656,00 kuna.
  - **Zinaidi Perić** iz KBC Zagreb za istraživanje: Wilms tumor 1 (WT1) gen u funkciji praćenja minimalne ostatne bolesti u bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica u iznosu od 60.423,60 kuna.
- **2021-22.** u tijeku je natječaj za znanstvenoistraživačke projekte
  - **Dodjela Godišnje nagrade za najbolja postignuća u hematologiji u Republici Hrvatskoj**
    - Zaklada je dodijelila 8 Godišnjih nagrada za najbolja postignuća u području hematologije u Hrvatskoj u ukupnom iznosu **168.498,38 kn**
    - **2018. Draženu Pulaniću i Timu za liječenje cGvHD i kasnih komplikacija transplantacije matičnih stanica KBC Zagreb** za organizaciju i djelovanje istraživanja u području kronične bolesti presatka protiv primatelja kao prvorazredni primjer multidisciplinarnog pristupa istraživanju jednog problema te sveobuhvatnom i najpotpunijem doprinosu hrvatskoj hematologiji i njenoj afirmaciji u svijetu.
    - **2019. Nadiri Duraković i Ines Bojanić** iz KBC Zagreb i MF Zagreb za projekt
      - Akreditacija Zavoda za hematologiju i Kliničkog zavoda za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju KBC Zagreb prema FACT-JACIE akreditacijskom standardu (International Standards for Haematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing and Administration, The Joint Accreditation Committee of ISCT EBMT)
    - **Marku Lucijaniću** iz KB Dubrava za znanstveni i stručni rad - za iznimnu aktivnost i rezultate u znanstvenom i stručnom radu u području hematologije
    - **2020. Igor Aureru i Timu za liječenje CAR-T stanicama Kliničkog bolničkog centra Zagreb** za projekt implementacije programa liječenja zloćudnih hematoloških bolesti novom metodom stanične terapije korištenjem genski modificiranih T stanica
    - **2021. Ozrenu Jakšiću** iz Kliničke bolnice Dubrava i **Sandri Bašić Kindi** iz KBC Zagreb za znanstveni i stručni rad: Organizacija skrbi o hematološkim bolesnicima inficiranim COVID-19 i **Margareti Radić Antolic** iz Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb za znanstveni ili stručni projekt: Uvođenje određivanja mutacijskog statusa varijabilne regije teškog lanca imunoglobulina (IGHV mutacijski status) u rutinsku laboratorijsku dijagnostiku bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom.
- Sjednice Upravnog vijeća Zaklade, Povjerenstva za dodjelu stipendija za doktorske studije, Povjerenstva za dodjelu sredstava za istraživačke projekte i Povjerenstva za dodjelu Godišnje nagrade Zaklade održavane su redovito kada su se donosile odluke Upravnog vijeća, odnosno kada su Povjerenstva razmatrala svoje prijedloge.
- Zahvala povjerenstvima Zaklade**
- U radu Zaklade veliku ulogu imali su članovi povjerenstava koji su ocjenjivali kandidate na natječajima:

**Povjerenstvo za stipendiranje školarina  
doktorskih studija**

Prof.dr.sc. Drago Batinić,  
prim.dr. Dubravka Čaržavec,  
prof.dr.sc. Branimir Jakšić,  
prof.dr.sc. Mirando Mrić,  
prof.dr.sc. Damir Nemet i  
prof.dr.sc. Slobodanka Ostojić Kolonić.

**Povjerenstvo za ocjenu istraživačkih projekata**

Prof. dr sc. Ernest Bilić,  
prof.dr.sc. Branimir Jakšić,  
prof.dr.sc. Rajko Kušec,  
prof. emeritus Boris Labar i  
prof.dr.sc. Damir Nemet.

**Povjerenstvo za dodjelu Godišnje nagrade  
Zaklade**

Prof.dr.sc. Antica Duletić Načinović,  
prof.dr.sc. Branimir Jakšić,  
prof. emeritus Boris Labar,  
prof.dr.sc. Nives Jonjić,  
prof.dr.sc. Damir Nemet i  
prof.dr.sc. Slobodanka Ostojić Kolonić

Iskreno zahvaljujemo svim članovima povjerenstava na predanom, odgovornom i profesionalnom radu čime su značajno doprinijeli kvaliteti i transparentnosti rada Zaklade.



## Nakon četverogodišnjeg mandata izabrana je nova uprava Zaklade Krohema



Zaklada Krohema osnovana je u jesen 2017. godine s osnovnim ciljem unaprjeđenja hrvatske hematologije putem poticanja edukacije u hematologiji, pružanja financijske i druge pomoći za realizaciju znanstvenih i stručnih istraživanja u području hematologije te nagrađivanja najboljih postignuća u području hematologije. U protekle četiri godine mandata Zakladom su rukovodili Upravitelj Zaklade, Upravno vijeće i Nadzorni odbor.

Upravno vijeće Zaklade ima 10 članova i članove Upravnog vijeća imenuje Zakladnik tj. udruga Krohem koja je i osnivač Zaklade. Izabrano Upravno vijeće zatim imenuje Upravitelja Zaklade. Kako je Statutom određeno mandat upravnih tijela Zaklade traje četiri godine te je u listopadu 2021. došlo vrijeme za procjenu dotadašnjih postignuća i rada zakladnih tijela te izbor nove uprave Zaklade.

Na jesenskom sastanku Krohema 5. studenog 2021. godine u Trakošćanu održana je Skupština Krohema na kojoj je Upravitelj Zaklade prof.dr.sc. Damir Nemet podnio izvješće o radu i financijsko izvješće Zaklade za protekle četiri godine, od rujna 2017. do listopada 2021. godine. Upravni Odbor i Skupština Krohema jednoglasno su usvojili izvješće Upravitelja Zaklade. Time je razriješena dužnosti dotadašnja uprava Zaklade, Upravno vijeće, Nadzorni odbor i Upravitelj Zaklade prof.dr.sc. Damir Nemet.

Upravni odbor Krohema kao Zakladnik podnio je prijedlog za izbor novih članova Upravnog vijeća Zaklade. Prijedlog je uključivao sve dotadašnje članove Upravnog vijeća Zaklade osim što je umjesto dr. Marinke Jakić Bubalo koja je odstupila na vlastiti zahtjev predložen dr. Dominik Lozić.

Tako su u Upravno vijeće predloženi: Igor Aurer, Petar Gaćina, Branimir Jakšić, Boris Labar, Dominik Lozić, Mirando Mrsić, Slobodanka Ostojić-Kolonić, Vlatko Pejša, Jasminka Sinčić-Petričević i Toni Valković.

Također je predloženo da se u Nadzorni odbor izaberu dotadašnji članovi Nadzornog odbora Ernest Bilić, Božena Coha i Slavko Gašparov.

Skupština Krohema jednoglasno se složila s ovim prijedlozima.

Prema Statutu Upravitelja Zaklade bira novoizabrano Upravno vijeće. Prva sjednica Upravnog vijeća Zaklade Krohema održana je neposredno nakon Skupštine Krohema u Trakošćanu 6. studenog 2021. te je za novog Upravitelja Zaklade predložen prof. dr.sc. Damir Nemet, dotadašnji Upravitelj Zaklade. Ovaj prijedlog podržali su svi članovi Upravnog vijeća.

Prema tome novu Upravu Zaklade za mandatno razdoblje od 2021. do 2025. čine:

**Upravitelj Zaklade:** Damir Nemet

**Upravno vijeće:** Igor Aurer, Petar Gaćina, Branimir Jakšić, Boris Labar, Dominik Lozić, Mirando Mrsić, Slobodanka Ostojić-Kolonić, Vlatko Pejša, Jasminka Sinčić-Petričević i Toni Valković.

**Nadzorni odbor:** Ernest Bilić, Božena Coha i Slavko Gašparov.

Želimo novoj upravi Zaklade puno uspjeha u radu u sljedećem mandatnom razdoblju.

## Kalendar predstojećih hematoloških skupova

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

- **Proljetni sastanak KROHEMA** od 05.05 do 07.05.2022 u Crikvenici (Hrvatska)
- **WFH Global Forum World Federation of Hemophilia**  
od 08.05 do 11.05.2022 u Montreal (Kanada)- Hibridni kongres
- **9<sup>th</sup> Translational Research Conference: Myeloproliferative Neoplasms**  
od 12.05 do 15.05.2022. Virtualno
- **International Conference Acute Myeloid Leukemia "Molecular and Translational":  
Advances in Biology and Treatment** od 19.05 do 21.05.2022 u Estoril (Portugal)
- **ASCO 2022** od 03.06 do 07.06.2022 u Chicago (USA)
- **ISBT 2022 International society of blood transfusion congress**  
od 04.06 do 08.06.2022 Virtualno
- **Clinical and laboratory haemostasis 2022** od 07.06 do 08.06.2022 u Sheffield (Ujedinjeno  
Kraljestvo)
- **European hematology association 2022**  
od 09.06 do 12.06.2022 u Beču (Austrija) Hibridni kongres
- **ISTH 2022 Congress** od 9.06 do 13.06.2022 u Londonu (Engleska)
- **31<sup>st</sup> Annual Mayo Clinic Hematology/Oncology Reviews 2022**  
od 27.07 do 30.07.2022 u Amelia Island (USA)
- **19<sup>th</sup> International Myeloma Workshop** od 25.08 do 27.08.2022 u Los Angeles (USA)
- **International society for experimental hematology annual scientific meeting 2022**  
od 01.09 do 04.09.2022 Edinburg (Škotska)
- **ASH meeting on hematologic malignancies 2022** od 02.09 do 03.09.2019 Chicago (USA)
- **2<sup>nd</sup> Translational Research Conference: Immune & Cellular Therapies: Focus on Advanced  
Gene-Engineered Immune Cells** od 12.09 do 14.09.2022 Berlin (Njemačka)
- **2. sastanak Radne skupine za benigne hematološke bolesti**  
od 16.09 do 17.09.2022 u Mošćeničkoj Dragi (Hrvatska)
- **21<sup>st</sup> Meeting of the EAHP** od 17.09 do 22.09.2022 u Firenzi (Italija)
- **Lymphoma management course 2022** od 26.09 do 17.10.2022 Virtualno
- **Italian society of haematology 2022** od 26.09 do 28.09.2022 u Rimu (Italija)
- **Society of hematologic oncology 10<sup>th</sup> annual meeting 2022**  
od 28.09 do 1.10.2022 Houston (USA)

- **13<sup>rd</sup> International EuroAsian hematology oncology congress 2022**  
od 05.10 do 08.10.2022 u Istanbulu (Turska)
- **Asia pacific blood and marrow transplantation group 27th annual congress 2022**  
od 06.10 do 09.10.2022 Kochi (Indija)
- **6<sup>th</sup> Translational Research Conference: Multiple Myeloma**  
od 07.10 do 09.10.2022 u Mandelieu-La Napoule (Francuska)
- **National comprehensive cancer network 14th annual congress: hematologic malignancies 2022** od 14.10 do 15.10.2022 New York (USA)
- **Japanese society of hematology 84st annual meeting 2022**  
od 14.10 do 16.10.2022 u Fukuoka (Japan)
- **Haemophilia Academy 2022** od 17.10 do 21.10.2022 u Edinburghu (Škotska)
- **Lymphoma & Myeloma 2022** od 18.10 do 22.10.2022 u New Yorku (USA)
- **14<sup>th</sup> International congress on myeloproliferative neoplasms 2022**  
od 27.10 do 28.10.2019 New York (USA)
- **3<sup>rd</sup> How to Diagnose and Treat Lymphoma** od 04.11 do 06.11.2022 u Parizu (Francuska)
- **3<sup>rd</sup> Regional Symposium on Myelodysplastic Syndromes** od 04.11 do 05.11.2022 Kyoto (Japan)
- **EHA Balkan Hematology Day 2022 Novel therapies of lymphoma**  
10.11.2022 u Thessaloniki (Grčka)
- **2<sup>nd</sup> ESH-EBMT Translational Research Conference: Bone Marrow Failure Syndromes: From the cell to the cure of the disease** od 18.11 do 20.11.2022 u Parizu (Francuska)
- **Edinburgh haematopathology tutorial 2022**  
termin i mjesto održavanja će biti naknadno objavljeno
- **American Society of Hematology (ASH) 2022 Meeting**  
od 10.12 do 13.12.2022 u New Orleans (USA)
- **Jesenjski sastanak KROHEM-a 11 mj. 2022**

