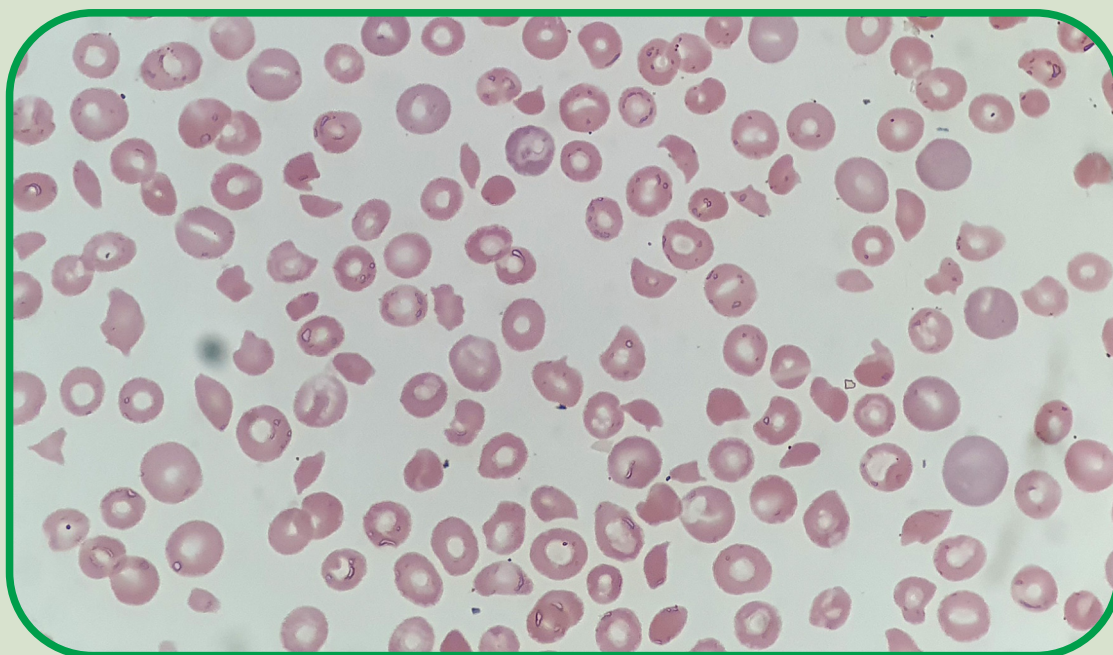


Svibanj 2026.

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

Bilten Krohema

Glasilno Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti Krohem



Postupnik kod neutropenijske vrućice
Novi algoritmi u liječenju akutne limfoblastične leukemije
Talasemije
Statut Krohema

Volumen 18., Broj 1.

Krohema

Impresum

Bilten Krohema
Glasilo Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti Krohem
Volumen 18., Broj 1., svibanj 2026.

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:

Davor Galušić

Ivan Krečak

Inga Mandac Smoljanović

Zinaida Perić

Vlatka Periša

Mario Piršić

Tajnica Krohema:

Dijana Perčin

Uputa suradnicima:

Materijali se šalju na adresu uredništva „Bilten Krohema“, Buzinski prilaz 10, 10 010 Zagreb, u elektronskom i tiskanom obliku, te obvezno i na adresu E-pošte urednika dpulanic@yahoo.com. Objavljeni tekstovi predstavljaju stav autora i Uredništvo se ne mora slagati s iznešenim mišljenjima.

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

Opis slika na naslovnici:

Anizopoikilocitoza, lagana polikromija, više od 10 shizocita u svakom velikom vidnom polju (razmaz periferne krvi, MGG, 10x100), ustupljeno ljubaznošću dr. sc. Koraljke Gjadrov Kuveždić, dr. med., Klinički zavod za patologiju i citologiju KBC Zagreb.

Sadržaj

Igor Aurer: Uvodnik	3
Nadira Duraković, Ernest Bilić, Radovan Vrhovac, Marija Santini, Toni Valković: Postupnik kod neutropenijske vrućice	4
Mirta Mikulić: Novi algoritmi u liječenju akutne limfoblastične leukemije	10
Ivana Vučinić Ljubičić: Prediktivni modeli odgovora na liječenje u mijelodisplastičnom sindromu	15
Inga Mandac Smoljanović, Dora Bežovan, Domagoj Šunde, Dora Dragčević, Delfa Radić Krišto: Sekundarne mijeloidne neoplazme nakon CAR-T stanične terapije	20
Ivan Krečak, Marko Lucijanić, Hrvoje Holik: Omjeri neutrofila/limfocita i trombocita/limfocita ne koreliraju sa simptomima bolesnika s mijeloproliferativnim neoplazmama	25
Delfa Radić-Krišto, Vibor Milunović, Marin Kursar, Inga Mandac Smoljanović: Poslijetransplantacijska limfoproliferativna bolest	29
Čedna Tomasović-Lončarić, Tajana Štoos-Veić, Zdravko Mitrović, Marko Lucijanić, Rado Žic, Vlatko Pejša: Anaplastični velikostanični limfom povezan s implantatima dojke – prikaz slučaja i osvrt na literaturu	37
Toni Božac, Jozefina Palić, Iva Semren, Monika Kolundžić, Ivona Arić Zrna, Antonija Babić, Ivana Franić Šimić, Branimir Gizdić, Koraljka Gjadrov Kuveždić, Zorana Grubić, Mirjana Marijana Kardum Paro, Josip Knežević, Lejla Kurić, Saška Marzi, Sanja Mrsić Davidović, Marijana Nehutni, Sunčica Ries, Mirjana Suver Stević, Zoran Šiftar, Katarina Štingl Janković, Željka Švabek Tkalčić, Klara Zubčić, Marko Žarak, Renata Žunec, Margareta Radić Antolic: Upute korisnicima laboratorijskih usluga vezano za pretrage koje se izvode u dijagnostičkim laboratorijima iz područja citologije, imunofenotipizacije, citogenetike, molekularne dijagnostike i tipizacije tkiva	42
Ivana Franić Šimić, Iva Semren: Citogenetska analiza u multiplim mijelomima: uloga FISH metode	49
Dražen Pulanić: Talasemije	54
Toni Valković, Irena Seili-Bekafigo: Eozinofilija - kratki pregled područja	57
Marko Lucijanić, Ivan Krečak, Rajko Kušec: Ph negativne mijeloproliferativne neoplazme: hrvatske aktualnosti, aktivnosti Radne skupine Krohema, planovi i poziv za sudjelovanje	62

Damir Nemet: Dodjela Godišnje nagrade Zaklade Krohema u 2025. godini	64
Ana Zelić Kerep: <i>European Hematology Association</i> ispit u Zagrebu 11.6.2026.	68
Toni Valković: Najava 10. Hrvatskog kongresa hematologa s međunarodnim sudjelovanjem, 11.-14. studeni 2026. godine u Puli	69
Statut Krohema	70

Uvodnik

Drage Krohemovke, Krohemovci i ostali čitatelji Biltena,

približio se naš ovogodišnji proljetni sastanak, jedini jer će se najesen održati kongres Hrvatskog društva za hematologiju Hrvatskog liječničkog zbora, a davno smo se dogovorili da nema smisla da si konkuriramo. Sastanak će biti na Plitvičkim jezerima, nadajmo se da ćemo imati sreće s vremenom i da ćemo ovaj hrvatski biser moći razgledati bez da nas smoči kiša ili, što bi bilo još gore (a meteorolozi stalno prijete i šalju šarena upozorenja), snijeg!

Vrijeme ide, novi voditelji su uspješno preuzeli vođenje svojih radnih skupina no još dvije stare voditeljice odlaze, obje zbog odlaska u mirovinu. To su prim. dr. Ranka Serventi-Seiwerth, voditeljica Radne skupine za akutne leukemije, i prim. dr. Dubravka Sertić, voditeljica Radne skupine za kroničnu mijeloičnu leukemiju. Obje su na tim funkcijama bile od formiranja radnih skupina, pomogle u njihovom rastu i sazrijevanju kao i edukaciji hematologa i djelatnika suradnih struka u Hrvatskoj i okolnim zemljama. Ugradile su duge godine svog rada i iskustva u hrvatsku hematologiju i Krohem i na tome smo im zahvalni! Kao mali znak zahvalnosti ih je Upravni odbor u ožujku odveo na svečani ručak. Kandidat za voditelja Radne skupine za kroničnu mijeloičnu leukemiju je za sada samo prim. dr. Pavle Rončević kojeg je predložio UO. Za voditeljicu Radne skupine za akutne leukemije je UO predložio prim. dr. Mirtu Mikulić, a pet redovnih članova prof. dr. Nadiru Duraković pa ćemo na Plitvicama imati pravu izbornu skupštinu s tajnim glasanjem i svime što uz to ide. Kako bi bila pravovaljana, mora joj biti nazočan dovoljan broj redovnih članova (nakon čekanja od sat vremena najmanje 1/3) pa vas molim da dođete u što većem broju!

Sastanak u Njivicama je bio po običaju uspješan, imali smo između ostaloga prilike čuti naše rezultate liječenja nekim novim lijekovima. Rezultati nekih od tih projekata ćemo imati prilike prezentirati i na skorašnjem kongresu Europskog hematološkog društva (EHA). Radna skupina za multipli mijelom održala je u ožujku svoj tradicionalni sastanak, ovaj put u Sinju, a Radna skupina za hemostazu i trombozu u travnju u Petrcanima kraj Zadra. Dr. Marko Lucijanić je postao član Upravnog odbora Radne skupine za mijeloproliferacije EHA-e, a prof. dr. Ana Boban predsjednica EAHAD-a (Europska udruga za hemofilije i srodne bolesti). Na tome im od srca čestitamo!

Što se hrvatske hematologije tiče, imam dojam da se ništa posebno nije promijenilo. I dalje kuburimo s medicinskim sestrama i pomoćnim osobljem kao i sa stavljanjem novih lijekova na PSL listu pa sve češće posežemo za njihovom primjenom na teret bolničkog budžeta. To je donekle olakšano povećanjem budžeta početkom ove godine. Imenovano je novo Povjerenstvo za lijekove HZZO-a u kojem nema niti jednog adultnog hematologa. Postoji opravdana bojazan da će to dodatno pogoršati dostupnost novih lijekova, a time i ugroziti živote naših bolesnika. Možemo se samo nadati da će se taj strah pokazati neosnovanim.

I na kraju jedna dobra vijest, barem za mene (a možda i za vas). Ovo je predzadnji uvodnik kojeg pišem, a vi čitate. Za godinu dana mi ističe drugi mandat kao predsjednika Krohema pa ćete u proljeće 2027. godine, ako mi se u međuvremenu nešto grozno ne dogodi, morati izabrati novog predsjednika u čije dužnosti spada i pisanje uvodnika za Bilten!

U očekivanju skorog viđenja sve vas pozdravlja vaš predsjednik

Prof. dr. Igor Aurer

Postupnik kod neutropenijske vrućice

Nadira Duraković^{1,2}, Ernest Bilić^{2,3}, Radovan Vrhovac^{1,2}, Marija Santini^{2,4}, Toni Valković^{5,6,7}

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

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³Zavod za dječju hematologiju i onkologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

⁴Zavod za infekcije imunokompromitiranih bolesnika, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“

⁵Specijalna bolnica Medico Rijeka/Pula

⁶Odjel za onkologiju i hematologiju, OB Pula

⁷Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci

Uvod

Prvo izdanje „Postupnika kod neutropenijske vrućice“ objavljena je 2011. godine u Biltenu Krohema, a obzirom na protok vremena i nove spoznaje odlučili smo se za reviziju i nadopunu teksta. Uzimajući u obzir rastuće probleme s antibakterijskom rezistencijom globalno, ove smjernice su temeljene na principima antimikrobnog upravljanja (eng. antimicrobial stewardship) i teže promicati racionalnu i kritičnu upotrebu antibiotika u svakodnevnom radu. Nadalje, obzirom da se i izbor empirijskog antibiotika temelji dijelom i na kolonizaciji pacijenata rezistentnim bakterijama, a zbog činjenice da je povećani rizik invazivnih infekcija rezistentnom bakterijom kojom je bolesnik koloniziran preporuča se na svim odjelima koji liječe pacijente s hematološkim malignim bolestima provoditi redovito tjedni nadzor kolonizacije pacijenata rezistentnim bakterijama od trenutka prijema.

Nadamo se da će vam postupnik biti koristan i da će vam biti od pomoći u svakodnevnom radu.

Definicija neutropenijske vrućice:

- Vrućica: jednokratno izmjerena temperatura $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ili temperatura $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ izmjerena u dva navrata s najmanje 1h razmaka
- Neutropenija:
 - neutrofili $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ ili
 - neutrofili $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ uz očekivani daljnji pad na $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ u sljedećih 48h.

Procjena stanja bolesnika:

- ustanoviti vitalne znakove - krvni tlak, puls, frekvencija disanja, stanje svijesti (Glasgow koma indeks), centralni venski tlak (ukoliko je postavljen centralni venski kateter (CVK), saturaciju arterijske krvi kisikom (SpO_2))
- kompletni pregled bolesnika, uključujući meningitičke znakove, pregled kože i kožnih pregiba, anusa, ždrijela i usne šupljine,

auskultaciju srca i pluća, ubodno mjesto CVK ukoliko postoji, mjesta eventualnih nedavnih zahvata/biopsija.

Radiološka i laboratorijska obrada:

- KKS, DKS, urea, kreatinin, elektroliti, transaminaze, CRP, analiza urina, protrombinsko vrijeme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, fibrinogen, acidobazni status, laktati, prokalcitonin (ukoliko je pretraga dostupna)
- RTG srca i pluća.

Početa mikrobiološka obrada:

- 2 seta hemokultura iz periferne krvi i po jedan set iz svakog lumena katetera (ukoliko je postavljen)
- urinokultura
- brisevi suspektnih mjesta (ždrijelo, mjesto insercije CVK ili drugih katetera, kožne lezije)
- kultura sputuma u bolesnika s produktivnim kašljem
- PCR test na uzročnike atipičnih pneumonija te prošireni panel na virusne uzročnike gornjih respiratornih infekcija, ukoliko je dostupan. Kod djece se preporuča učiniti PCR na RSV, ukoliko je moguće.
- tijekom sezone gripe brzi antigenski test ili, preferirana opcija, PCR test na uzročnike gripe, a tijekom cijele godine PCR na SARS-CoV2 virus
- u slučaju proljeva toksin i ako je moguće PCR na *C. difficile*, stolica bakteriološki i virusološki.

Procjena rizika neutropenijske vrućice:

U procjeni rizika bolesnika s neutropenijskom vrućicom od pomoći može biti i MASCC indeks kao i drugi uobičajeni klinički kriteriji. Temeljem toga bolesnici s MASCC indeksom < 21 , oni s brojem neutrofila $\leq 0,1 \times 10^9/\text{L}$, bolesnici u kojih se oče-

kuje teška neutropenija dulje od 7 dana, oni lošeg općeg stanja ili s jasno izraženim simptomima zahvaćenog organa (središnji živčani sustav, pluća, koža i potkožje, probavni trakt, mokraćni trakt i dr.), bolesnici sa znakovima bubrežnog ili jetrenog oštećenja, koagulacijskog poremećaja ili hipotenzijom trebaju biti primljeni u bolnicu. Nakon pažljive procjene, dio bolesnika bez kliničkih ili laboratorijskih nalaza koji bi ukazivali na povišen rizik (MASCC indeks ≥ 21) može se liječiti i ambulantno, ukoliko tako procjeni nadležni hematolog, uz uvjet kliničke stabilnosti i osiguranog vrlo pomnog ambulantnog praćenja. U tom je slučaju potrebno započeti dvojni antibiotsku terapiju kombinacijom ciprofloksacina u dozi od 2x750 mg i amoksicilin-klavulanske kiseline 2x1 g. U slučaju alergije na penicilin može se umjesto amoksicilina primijeniti klindamicin u dozi od 4x300 mg ili cefiksimum u dozi od 400 mg odnosno levofloksacin 750 mg u monoterapiji.

Početna terapija u bolesnika s neutropenijskom vrućicom:

- u svakoj bolnici hitni bolnički prijem mora biti osposobljen da unutar jednog sata bolesnik s neutropenijskom vrućicom bude dijagnosticiran, da su uzeti preporučeni mikrobiološki uzorci te da se započne s primjenom empirijske antibiotske terapije.
- izbor početne terapije ovisi o kliničkoj prezentaciji bolesnika, podacima o kolonizaciji rezistentnim bakterijama odnosno prethodnim infekcijama rezistentnim bakterijama (MRSA, VRE, ESBL i dr.) te lokalnim obrascima osjetljivosti.

Preporučuje se primjena načela eskalacije odnosno de-eskalacije za liječenje neutropenijske vrućice.

Eskalacijski pristup može se koristiti u bolesnika koji:

- 1) su hemodinamski stabilni i imaju nekompliciranu kliničku prezentaciju
- 2) nemaju prethodno utvrđenu kolonizaciju rezistentnim bakterijama
- 3) nemaju prethodno dokumentiranu infekciju rezistentnim bakterijama
- 4) se liječe u centrima u kojima se infekcije uzrokovane rezistentnim bakterijama rijetko viđaju na početku neutropenijske vrućice.

Tada se preporučuje u prvoj liniji koristiti monoterapiju:

- **cefalosporinom s antipseudomonasnim djelovanjem** (cefepim*, ceftazidim*)
- **piperacilin-tazobaktamom**
- u obzir dolaze i cefoperazon-sulbaktam i piperacilin-tazobaktam s gentamicinom.

*izbjegavati ukoliko su prevalentni ESBL sojevi

De-eskalacijski pristup preporučuje se u bolesnika koji:

- 1) se prezentiraju sepsom/septičkim šokom ili teškom kliničkom prezentacijom
- 2) imaju prethodno utvrđenu kolonizaciju rezistentnim bakterijama
- 3) imaju prethodno dokumentiranu infekciju rezistentnim bakterijama
- 4) se liječe u centrima u kojima se infekcije uzrokovane rezistentnim bakterijama često viđaju na početku neutropenijske vrućice.

Tada se preporučuje u prvoj liniji koristiti:

- **meropenem**
- kombinaciju **beta-laktamskog antibiotika s antipseudomonasnim djelovanjem i aminoglikozida**
- **beta-laktamski antibiotik s djelovanjem na kolonizacijskog uzročnika temeljem testa osjetljivosti**
- rano pokrivanje rezistentnih Gram pozitivnih uzročnika ukoliko su prisutni čimbenici rizika za Gram pozitivne infekcije.

Karbapeneme u inicijalnoj empirijskoj terapiji treba primijeniti u:

- kritično oboljelih pacijenata (npr. prezentacija slikom septičnog šoka) bez prethodno poznate kolonizacije sojevima bakterija rezistentnim na karbapeneme
- pacijenata s prethodno poznatom kolonizacijom ili infekcijom
 - ESBL producirajućim Enterobakterijama
 - Gram-negativnim bakterijama neosjetljivima na beta-laktam **užeg spektra**
- centrima s visokom prevalencijom infekcija uzrokovanih sojevima koji produciraju ESBL kod dijagnoze neutropenijske vrućice.

Antibiotici s djelovanjem na Gram-pozitivne bakterije u inicijalnoj terapiji

Rutinsko uključivanje glikopeptida ili drugog antibiotika aktivnog protiv rezistentnih Gram-pozitivnih bakterija nije preporučeno obzirom da nije pokazano da njihovo dodavanje u inicijalnu terapiju

ili kod perzistentnih vrućica dovodi do smanjenja mortaliteta.

U empirijsku terapiju treba dodati antibiotik s djelovanjem na Gram-pozitivne bakterije kod bolesnika koji je hemodinamski nestabilan ili postoje drugi dokazi sepse, septičkog šoka ili pneumonije, osobito ukoliko je otprije poznata kolonizacija s VRE a istovremeno je prisutan teški mukozitis (gradus III i viši). Također je opravdano takav antibiotik dodati u empirijskoj terapiji ukoliko je poznata kolonizacija MRSA-om, ukoliko postoji klinička sumnja na postojanje infekcije katetera (zimica i tresavica uz infuziju na kateter i celulitis na mjestu insercije katetera), odnosno ukoliko postoji infekcija kože ili mekih tkiva.

Kod djece koja imaju ugrađeni centralni venski kateter daleko najčešći izolati iz hemokultura su Gram-pozitivni koagulaza negativni koki. Kada je od ugradnje proteklo više od 3 mjeseca ili ako su prethodno izolirani Gram-pozitivni koki treba primijeniti vankomicin u prvoj liniji liječenja. Ukoliko je u hemokulturama višekratno dokazan Gram-pozitivan uzročnik valja razmotriti zamjenu centralnog venskog katetera.

Kombinirana antibiotska terapija

Kombinirana terapija betalaktamskog antibiotika s **aminoglikozidom** preporučena je u empirijskoj terapiji u:

- kritično oboljelih pacijenata (npr. prezentacija slikom septičnog šoka, pneumonijom)
- ukoliko je vjerojatna infekcija Gram-negativnom bakterijom neosjetljivom na dostupne beta-laktamske antibiotike temeljem lokalne epidemiološke slike, poznate prethodne kolonizacije, odnosno infekcija ovim sojevima
- kod sumnje ili dokazanog meningitisa, uz antibiotik koji prodire u središnji živčani sustav (meropenem, cefepim) u maksimalnoj dozi potrebno je dodati i ampicilin zbog moguće infekcije s *Listeria monocytogenes*.

Situacije u kojima su novi anti-Gram-negativni beta-laktami indicirani u empirijskoj terapiji

U pacijenata koji su kolonizirani ili su prethodno imali infekciju **Gram-negativnim enterobakterijama neosjetljivim na karbapeneme**:

- KPC-producirajuće – koristiti ceftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-cilastatin-relebaktam, cefiderokol
- OXA-48-producirajuće – koristiti ceftazidim-avibaktam, cefiderokol

- MBL – producirajuće: ceftazidim-avibaktam plus aztreonam, cefiderokol, aztreonam-avibaktam

U terapiji infekcije rezistentne na karbapenem: kombinacijska terapija s drugim ne-betalaktamskim antibiotikom se općenito **ne preporučuje**, ali se može razmotriti do kliničkog poboljšanja u:

- kritično bolesnih (sepsa) pacijenata
- kod infekcija koje je teško liječiti (ukoliko kontrola ishodišta infekcije nije provedena, upala pluća), ILI infekcija kod kojih je MIK lijeka blizu granične vrijednosti.

U pacijenata koji su kolonizirani ili su prethodno imali infekciju **teško liječivim (DTR) *Pseudomonas aeruginosa*** preporučuje se koristiti visoke doze ceftolozan-tazobaktama (9 g/dan), ceftazidim-avibaktam, imipenem/cilastatin/relebaktam ili cefiderokol.

Kombinacijska terapija s ne-beta-laktamskim antibiotikom (amikacin, tobramicin, fosfomicin) može se razmotriti u pacijenata koji su kritično bolesni (sepsa, septički šok, pneumonija) ili kada je MIK lijeka blizu granične vrijednosti.

U pacijenata koji su kolonizirani ili su prethodno imali infekciju ***Acinetobacter baumannii* rezistentnim na karbapeneme (CRAB)** preporučuje se koristiti kombinacijsku terapiju visokih doza ampicilin-sulbaktama (ukupno 27 g dnevno intravenski) s kolistinom ili cefiderokolom. Ukoliko je uzročnik rezistentan na ampicilin-sulbaktam, preporučeno je koristiti kombinacijsku terapiju ampicilina-sulbaktama u visokoj dozi i kolistina, odnosno kombinaciju cefiderokola i kolistina.

U pacijenata s dokazanom ***Stenotrophomonas maltophilia*** infekcijom osnova terapije je sulfametoksazol-trimetoprim, no obzirom na visoku smrtnost u pacijenata s hematološkim malignim bolestima preporučuje se koristiti sulfametoksazol-trimetoprim (8-12 mg/kg dnevno trimetoprima) odnosno ceftazidim-avibaktam ili cefiderokol u kombinaciji s drugim aktivnim lijekom. Uobičajeno je to levofloksacin ili derivati tetraciklina, a može se kombinirati i sulfametoksazol-trimetoprim s cefiderokolom. Važno je naglasiti da je levofloksacin manje pouzdan izbor u pacijenata koji su prethodno bili na profilaksi tim lijekom, obzirom na potencijalni rizik rezistencije kod produžene terapije. De-eskalacija u monoterapiju preporučuje se nakon što se postigne

zadovoljavajući klinički odgovor.

Dinamika praćenja kliničkih i laboratorijskih parametara tijekom vrućice:

- dnevna procjena
 - vitalni znakovi, kompletna krvna slika
- najmanje tri puta tjedno
 - jetrena i bubrežna funkcija, CRP, prokalcitonin
- mikrobiologija: hemokulture dnevno u slučaju perzistirajuće vrućice, poželjno u trenutku nastupa zimice odnosno tresavice, ostalo u slučaju kliničke indikacije. U slučaju perzistentne vrućice kod koje nije identificiran uzročnik preporuča se odrediti galaktomanan i beta-D-glukan.

Prilagodba antibiotske terapije:

- ukoliko se izolira uzročnik za kojeg se smatra da je mogući uzrok infekcije terapiju treba što prije prilagoditi osjetljivosti i ići na najužu moguću terapiju
- ukoliko je bolesnik i dalje febrilan, ali stabilan, terapiju treba nastaviti
- ukoliko se u bilo kojem trenutku registrira pogoršanje općeg stanja bolesnika ili ako bolesnik u bilo kojem trenutku postane klinički nestabilan i zahtijeva trajno monitoriranje:
 - konzultirati liječnika u Jedinici intenzivne skrbi
 - konzultirati specijalista infektologa odnosno pulmologa s pitanjem potreba za bronhoskopijom
 - razmotriti potrebu dodatne dijagnostičke (mikrobiološke, slikovne i druge) obrade
 - uz eventualnu prilagodbu antibakterijske terapije razmotriti i primjenu antifungalne terapije.

Strategija u raznim okolnostima kod de-eskalacijskog pristupa

Pacijent stabilan kod prezentacije i stabilan nakon 72-96h

- a) **afebrilan pacijent:** prekinuti terapiju aminoglikozidom ili lijekom za Gram-pozitivne uzročnike ukoliko je primijenjena kombinacija; promjena antibiotika u antibiotik užeg spektra (npr. cefepim, ceftazidim, piperacilin-tazobaktam, cefoperazon-sulbaktam ukoliko su inicijalno korištene novije kombinacije beta-laktama s inhibitorima beta-laktamaza ili novi

beta-laktami. Prema procjeni hematologa može se nastaviti i s inicijalnom terapijom.

- b) **febrilan pacijent:** prekinuti terapiju aminoglikozidom ili lijekom za Gram-pozitivne uzročnike ukoliko je primijenjena kombinacija; nastaviti isti beta-laktamski antibiotik ili promijeniti antibiotik u lijek užeg spektra (npr. cefepim, ceftazidim, piperacilin-tazobaktam, cefoperazon-sulbaktam); razmotriti druge uzročnike, npr. gljivičnu ili virusnu infekciju te ne-infektivne razloge vrućice.

Pacijent stabilan kod prezentacije i stabilan nakon 72-96h, klinički dokumentirana infekcija

- a) **afebrilan pacijent:** provjeriti prikladnost započete antibiotske terapije; razmotriti prekid terapije aminoglikozidom ili lijekom za Gram-pozitivne uzročnike ukoliko je primijenjena kombinacija
- b) **febrilan pacijent:** provjeriti prikladnost započete antibiotske terapije; razmotriti druge uzročnike, npr. gljivičnu infekciju.

Empirijska antifungalna terapija

Ukoliko febrilitet perzistira 4-7 dana (u pedijatrijskoj populaciji 4-5 dana) od započinjanja antibakterijske terapije, a nije mu identificiran bakterijski uzročnik valja razmotriti empirijsku primjenu antifungalne terapije. Kod pedijatrijski bolesnika uvodi se empirijska antifungalna terapija nakon 4-5 dana febriliteta bez identificiranog uzročnika. Osim kliničke slike, nalazi MSCT pluća ili sinusa, pregled očne pozadine, sUZV abdomena te biomarkeri galaktomanan i beta-D-glukan mogu biti od pomoći pri dijagnostici sustavnih gljivičnih infekcija.

Odabir empirijske antifungalne terapije ovisi o kategoriji rizika bolesnika, nalazima učinjene obrade i podacima o eventualnoj profilaksi.

Ehinokandini (lijekovi izbora kod hemodinamski nestabilnih ili bolesnika kod kojih se sumnja na infekcije kandidom)

kaspofungin: 1. dan 70 mg iv, potom 50 mg iv dnevno

mikafungin: 100 mg iv dnevno

anidulafungin: 1. dan 200 mg iv, potom 100 mg iv dnevno

Liposomalni amfotericin B (pri sumnji na aspergilozu ili mukormikozu, osobito u bolesnika koji su primali posakonazol u profilaksi) 3–5 mg/kg iv dnevno

Vorikonazol (pri temeljitoj sumnji na aspergilozu, osobito u bolesnika koji nisu primali posakonazol u profilaksi) 1. dan 2x6 mg/kg iv (doza zasićenja), potom 2x4 mg/kg iv ili 2x200 mg per os. Kod bolesnika mlađih od 7 godina obavezno je provoditi terapijsko praćenje koncentracije vorikonazola obzirom na velike varijacije u metabolizmu lijeka i interakcije.

Izavukonazol je preferirani izbor kod sumnje na mukormikozu, a djelotvoran je i kod sojeva aspergilusa. Caveat: manje je aktivan u slučaju infekcije *Fusarium* sojevima. Primijenjuje se na način da tijekom 2 dana pacijenti dobivaju dozu od 3x200 mg iv ili po (doza zasićenja), a potom 200 mg dnevno.

Nakon izolacije gljivičnog mikroorganizma terapiju treba prilagoditi izolatu i njegovoj osjetljivosti; ehinokandini su lijek izbora za kandidemije, vorikonazol i izavukonazol za invazivnu aspergilozu, amfotericin-B i izavukonazol za mukormikozu, odnosno infekcije plijesnima koje su još u postupku identifikacije. Ako se radi o infekciji središnjeg živčanog sustava treba znati da ehinokandidni ne prodiru u središnji živčani sustav.

Prekid terapije antibioticima

U bolesnika s neutropenijskom vrućicom bez mikrobiološkog ili kliničkog dokaza infekcije (FUO, od engl. *fever of unknown origin*) empirijska antibiotska terapija (EAT) se može prekinuti nakon ≥ 72 sata ako su hemodinamski stabilni i afebrilni ≥ 48 sati, bez obzira na broj neutrofila ili očekivano trajanje neutropenije.

Preporučuje se nastavak EAT-e u stabilnih pacijenata s neutropenijom visokog ili srednjeg rizika s FUO i trajno prisutnom vrućicom. U ovih bolesnika treba nastaviti s dijagnostičkim naporima u potrazi za infektivnim žarištem ili alternativnim objašnjenjem vrućice. Prekid EAT-e može se razmotriti kasnije, kada infektivni izvor bude isključen mikrobiološkim i radiološkim pretragama. Ne preporučuje se dodavanje antibiotika s djelovanjem protiv rezistentnih Gram-pozitivnih ili Gram-negativnih bakterija kod stabilnog pacijenta s perzistentnom vrućicom.

U bolesnika s klinički ili mikrobiološki dokazanim infekcijama antibiotska se terapija može prekinuti ako je provedeno liječenje koje je planirano, pod uvjetom da su hemodinamski stabilni, afebrilni ≥ 72 h, i bez kliničkih znakova i simptoma infekcije.

Ako je prije neutropenijske vrućice bila primijenjena antimikrobna profilaksa, treba je ponovno razmotriti po prekidu antibiotske terapije ukoliko je

bolesnik i dalje neutropeničan.

Empirijsku antifungalnu terapiju treba nastaviti do oporavka neutrofila ($>500/\mu\text{L}$) i nestanka vrućice. Liječenje dokazane sustavne gljivične infekcije treba trajati najmanje 2 tjedna u slučaju infekcija kandidom, a dulje u slučaju infekcija aspergilusom ili mukorom, 6–12 tjedana.

Preporučuje se pažljivo bolničko ili izvanbolničko praćenje bolesnika nakon prestanka uzimanja antibiotika, osobito kod bolesnika s perzistentnom neutropenijom. Ukoliko se u njih vrućica ponovno pojavi, treba ponovno započeti s antimikrobnom terapijom odmah nakon uzorkovanja hemokultura i kliničke evaluacije.

Literatura

1. Hughes WT, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 1997;25:551-73.
2. Segal BH, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008;6(2):122-74.
3. Marchetti O, et al. Empirical antifungal therapy in neutropenic cancer patients with persistent fever. *EJC Supplements.* 2007; 5(2):23-31.
4. Averbuch D, et al. Empirical and targeted antimicrobial therapy in patients with febrile neutropenia and haematological malignancy or after haematopoietic cell transplantation: recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia. *Lancet Infect Dis.* 2025 Nov 25:S1473-3099(25)00619-X.
5. Paul M, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022 Apr;28(4):521-547.
6. Elting LS, et al. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol.* 2000;18:3699–3706
7. Mirko Šamija, Damir Nemet i sur. Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika. Medicinska naklada. Zagreb, 2010
8. Klastersky J, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000 Aug;18(16):3038-51.
9. Papan C, et al AB-PPS PedOnc Study Group. Antimicrobial use in pediatric oncology and hematology in Germany and Austria, 2020/2021: a cross-sectional, multi-center point-prevalence study with a multi-step qualitative adjudication process. *Lancet Reg Health Eur.* 2023 Mar 1;28:100599.
10. Torres JP, et al. Efficacy and safety of withholding antimicrobial therapy in children with cancer, fever, and neutropenia, with a demonstrated viral respiratory infection: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2024 Aug 1;30(8):1029–34.
11. Lilienfeld-Toal M von, et al. Community-acquired respiratory virus infections in patients with haematological malignancies or undergoing haematopoietic cell transplantation: updated recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia. *Lancet Infect Dis.* 2025 Aug 27:S1473-3099(25)00365-2.
12. Kollef M, et al. Prospective role of cefiderocol in the management of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: Review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2023 Aug;62(2):106882.

Novi algoritmi u liječenju akutne limfoblastične leukemije

Mirta Mikulić

Zavod za hematologiju

Klinika za unutarnje bolesti

KBC Zagreb

Liječenje bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) tijekom zadnjih desetak godina doživjelo je veliki napredak zahvaljujući uvođenju novih lijekova i dijagnostičkih metoda, a što je dovelo do mijenjanja terapijskih algoritama te, u konačnici, poboljšanju ishoda liječenja. Namjera ovog teksta jest dati sažeti pregled važnijih promjena i vrijedećih preporuka.

Recentne publikacije relevantne za dijagnozu i klasifikaciju ALL jesu 5. izdanje Klasifikacije hematolimfoidnih tumora prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (eng. *World Health Organization*, WHO) iz 2022. godine (1), Klasifikacija prema ICC (eng. *International Consensus Classification*) iz 2022. godine (2) i preporuke European LeukemiaNet-a iz 2024. godine (3). Preporuke za liječenje bolesnika s ALL donosi European LeukemiaNet (4) i NCCN (eng. *National Comprehensive Cancer Network*) (5).

Dijagnoza i klasifikacija

Dijagnoza ALL počiva na citomorfologiji s citokemijom, imunofenotipizaciji, citogenetici i molekularnoj genetici. Važno je da inicijalna obrada bude sveobuhvatna kako bi se odredila točna dijagnoza i

procijenio rizik bolesti te isplaniralo individualno praćenje minimalne ostatne bolesti za svakog pojedinog bolesnika (eng. minimal residual disease, MRD). Morfologija je važna radi procjene infiltracije koštane srži i razlikovanja od akutne mijeloidne leukemije (AML) i limoblastičnog limfoma. Imunofenotipizacija omogućuje diferencijalnu dijagnozu prema AML, određuje staničnu lozu i stupanj diferencijacije te aberantni fenotip za praćenje MRD, kao i ciljne antigene za imunoterapiju. Uz klasičnu citogenetiku – kariotipizaciju i fluorescentnu *in situ* hibridizaciju (FISH), dodatno se koristi metoda komparativne genomske hibridizacije (aCGH) (6). Metoda aCGH koristi se komplementarno klasičnim metodama i posebice je korisna u slučaju urednog ili neuspjelog nalaza kariotipizacije čime pridonosi klasifikaciji i stratifikaciji rizika u toj skupini bolesnika. Uz RT-PCR koji je standard, od molekularnih metoda sve više se koristi NGS (next generation sequencing), posebice u T-ALL, ali i B-ALL (3).

Klasifikacije prema WHO i ICC za B-ALL se uvelike preklapaju i bazirane su na citogenetskim promjenama kao što su promjene u ploidiiji te molekularnim promjenama (**Tablica 1**) (1,2).

Tablica 1. Klasifikacija B-ALL prema WHO i ICC (1,2)

WHO	ICC
B-cell lymphoblastic leukaemias/lymphomas B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with high hyperdiploidy B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>iAMP21</i> B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> fusion B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1-like</i> features B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>KMT2A</i> rearrangement B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> fusion B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1-like</i> features B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>TCF3::PBX1</i> fusion B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>IGH::IL3</i> fusion B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>TCF3::HLF</i> fusion B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with other defined genetic abnormalities	B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) B-ALL with recurrent genetic abnormalities B-ALL with t(9;22)(q34.1;q11.2)/ <i>BCR::ABL1</i> with lymphoid only involvement with multilineage involvement B-ALL with t(v;11q23.3)/ <i>KMT2A</i> rearranged B-ALL with t(12;21)(p13.2;q22.1)/ <i>ETV6::RUNX1</i> B-ALL hyperdiploid B-ALL low hypodiploid B-ALL near haploid B-ALL with t(5;14)(q31.1;q32.3)/ <i>IL3::IGH</i> B-ALL with t(1;19)(q23.3;p13.3)/ <i>TCF3::PBX1</i> B-ALL <i>BCR::ABL1-like</i> , ABL-1 class rearranged B-ALL <i>BCR::ABL1-like</i> , JAK-STAT activated B-ALL <i>BCR::ABL1-like</i> , NOS B-ALL with <i>iAMP21</i> B-ALL with <i>MYC</i> rearrangement B-ALL with <i>DUX4</i> rearrangement

WHO	ICC
	B-ALL with <i>MEF2D</i> rearrangement B-ALL with <i>ZNF384</i> rearrangement B-ALL with <i>NUTM1</i> rearrangement B-ALL with <i>HLF</i> rearrangement B-ALL with <i>UBTF::ATXN7L3/PAN3,CDX2</i> ("CDX2/UBTF") B-ALL with <i>IKZF1 N159Y</i> B-ALL with <i>PAX5 P80R</i> Provisional entities: B-ALL <i>ETV6::RUNX1-like</i> B-ALL with <i>PAX5</i> alteration B-ALL with mutated <i>ZEB2</i> (p.H1038R)/ <i>IGH::CEBPE</i> B-ALL <i>ZNF384</i> rearranged-like B-ALL <i>KMT2A</i> rearranged-like

Obzirom na posebnosti u liječenju i lošiju prognozu, uz bolesnike s B-ALL s *BCR::ABL1* fuzijom, važno je identificirati i one s *BCR::ABL1-like* karakteristikama (Ph-like ALL). Trenutno su poznata dva podtipa Ph-like ALL: (i) s fuzijama koje uključuju gene *ABL*-klase (*ABL1/2*, *PDGFRA/B*, *CSF1R*) i (ii) s promjenama JAK-STAT signalnog puta (*CRLF2*, *JAK2*, *EPOR*). Prvi podtip osjetljiv je na imatinib i

ostale inhibitore tirozin kinaze (TKI), a potonji na ruksolitinib i druge JAK inhibitore (3,6). U dijagnostici Ph-like ALL koristi se imunofenotipizacija, aCGH i genski paneli (6).

Klasifikacija T-ALL prema WHO ne uzima u obzir genetiku već samo imunofenotip (Tablica 2), dok ICC uvodi provizorne entitete bazirane na genetskim promjenama (Tablica 2) (1,2).

Tablica 2. Klasifikacija T-ALL prema WHO i ICC (1,2)

WHO	ICC
T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma T-lymphoblastic leukaemia / lymphoma, NOS Early T-precursor lymphoblastic leukaemia / lymphoma	T-acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) Early T-cell precursor ALL, <i>BCL11B</i> -activated Early T-cell precursor ALL, NOS T-ALL, NOS Provisional entities: <i>TAL1/2-R</i> <i>TLX1-R</i> <i>TLX3-R</i> <i>HOXA</i> <i>LMO1/2-R</i> <i>NKX2-R</i> <i>SPI1-R</i> BHLH, other

Minimalna ostatna bolest

Određivanje MRD-a mora biti standardizirano i provoditi se u točno određenim točkama u tijeku liječenja. Za prognozu bolesti i planiranja intenziteta liječenja važne su vrijednosti MRD u tijeku/nakon indukcijskog i nakon konsolidacijskog ciklusa (4).

U određivanju MRD-a koristi se protočna citometrija ovisno o karakteristikama bolesti prilikom dijagnoze, zatim molekularne metode određivanjem *BCR::ABL1* fuzijskog prijepisa ili rearanžmana imunoglobulinskog ili T-staničnog receptora (IG/TR),

a uvodi se i određivanje MRD-a pomoću NGS-a. Osjetljivost standardnih metoda određivanja MRD-a kreće se od 10^{-3} - 10^{-5} , a novije i 10^{-6} (NGS) (3,7).

Prognostički čimbenici

Za razliku od AML, gdje je stratifikacija rizika bazirana na genetskim promjenama, u ALL je procjena rizika, osim na citogenetskim promjenama, bazirana na više čimbenika kao što su karakteristike bolesti i bolesnika te dinamika odgovora na liječenje (Tablica 3).

Tablica 3. Mogući prognostički čimbenici u ALL odraslih (preuzeto iz 3)

	Risk factors	Annotations
Patient-related		
Age (y)	>30-60 y (continuous variable) >55 y (older adults and elderly)	Independent PF, usually not affecting risk model (age-adapted protocols)
Performance (ECOG)	>1	Retrospective data; relevance in older patients
Disease-related		
WBC ($\times 10^9/L$)	>30 (B), >100 (T)	Variably considered
Immunophenotype	Pro-B, CD20 ⁺ (B), pro/pre-T, ETP, and mature-T (T)	Variably considered
Cytogenetics and fluorescence in situ hybridization	Ph ⁺ , t(4;11), hypodiploidy, and complex*	Key prognostic elements; beside Ph ⁺ and KMT2Ar variably considered
Genetics	BCR::ABL1 ⁺ , KMT2Ar Ph-like, mutated CLRF2/TP53/JAK-STAT, adverse CNA profile (B), unmutated NOTCH1/FBWX7, and abnormal RAS/P TEN (T)	Key prognostic elements Variably considered
Miscellaneous	CNS involvement Poor treatment compliance and undue treatment reductions and delay Pharmacogenomics (affecting antimetabolite disposition) Immune marrow microenvironment Drug response profiling	Occasionally considered Retrospective data, of greater concern with pediatric-type protocols Data in children, not usually assessed in adults Investigational, for research purposes Investigational, for research purposes
Treatment-response dynamics		
Corticosteroid sensitivity (prephase)	Poor prednisone response (PB count $\geq 1 \times 10^9/L$ at the end of prephase)	Historical relevance, occasionally considered
Early/incomplete blast cell clearance (BM morphology)	Day 8-15 or end of induction BM blasts $\geq 5\%$	Variably considered
Time to CR (number of courses)	>1 cycle (late CR)	Variably considered
MRD (molecular/flow cytometry)	MRD positivity (from end of induction onwards): $\geq 0.1\%/0.01\%$ after induction $\geq 0.01\%$ /positive after/during consolidation and pre/post-allogeneic SCT	Key and unifying factor predicting outcome

*Definition of complex karyotype: 5 or more chromosomal abnormalities excluding those patients with an established translocation.³⁸

CNS, central nervous system; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; and ETP, early thymic precursor.

Podtipovi B-ALL s lošom prognozom jesu BCR::ABL1+, KMT2Ar te BCR::ABL1-like ALL. U T-ALL, prognoza ovisi i o imunofenotipu, tako da pro/pre-T (ili ETP/eng. early thymic precursor/kaopodtip nezrelog T-ALL) i zreli T podtipovi imaju lošiju prognozu, dok kortikalni fenotip ima dobru prognozu (3). Testiranje MRD-a preporučeno je za sve bolesnike sa svrhom optimiziranja stratifikacije rizika što omogućava eskalaciju ili de-eskalaciju terapije. Iako se prognostički čimbenici u jednom dijelu razlikuju od jedne do druge nacionalne skupine, MRD je jedini koji je u svim grupama identificiran kao značajan prognostički čimbenik, i o kojem ovisi liječenje alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (TKMS) (3).

Novi lijekovi i terapijski pristupi

U prvoj liniji liječenja mlađih bolesnika s ALL i dalje s preporučuju protokoli pedijatrijskog tipa te alogenična TKMS u prvoj remisiji kod bolesnika visokog rizika. Protokoli liječenja razlikuju se ovisno o dobnim skupinama pri čemu mlađu skupinu čine

tzv. AYA (eng. *adolescents and young adults*) od 15-39 godina, a granica dobi za protokole pedijatrijskog tipa jest 55-65 godina. Međutim, uvođenjem novih lijekova postupno se smanjuje intenzitet kemoterapije kod određenih skupina bolesnika i mijenjaju se indikacije za alogeničnu TKMS (4,5). U liječenju ALL i nadalje važno mjesto zauzima profilaksa CNS-a kod svih bolesnika (4).

B-ALL

Inhibitori tirozin kinaze (TKI)

Inhibitorima tirozin kinaze postiže se kompletna remisija bolesti u 90-95% bolesnika s Ph+ ALL. Djelotvornost kombinacije imatiniba i neintenzivne terapije dokazana je u prospektivnoj studiji i prisutan je trend deeskalacije kemoterapije u svim dobnim skupinama. Izbor TKI u prvoj liniji liječenja ovisi o shemi liječenja i komorbiditetima, a prema aktualnim smjernicama KROHEM-a prvi izbor je dasatinib (4,8). Kako se radi o bolesti visokog rizika, liječenje alogeničnom TKMS provodi se u svih podobnih bolesnika (4). TKI imaju i dokazanu učin-

kovitost u Ph-like ALL s promjenama u *ABL*-klasi gena, no za sada ne postoje definitivne smjernice za njihovo korištenje (4).

Imunoterapija

Monoklonska protutijela

Od monoklonskih protutijela, rituksimab je prvo korišteno u liječenju B-ALL, u prvoj liniji u bolesnika s pozitivnim CD20 (8).

Blinatumomab, bispecifično *T-engaging* protutijelo (BiTE) na CD19 antigen B-stanica, inicijalno je bilo registrirano za relapsno/refraktornu (R/R) B-ALL, gdje je stopa kompletne remisije (KR) oko 35-45% za Ph+, odnosno Ph- ALL (9,10). Nakon što je pokazano da je u bolesnika s pozitivnim MRD-om blinatumomabom moguće u većine postići negativizaciju MRD-a što je povezano s duljim preživljenjem, lijek je registriran i za MRD+ B-ALL (11). Unatrag dvije godine, blinatumomab je registriran i za liječenje Ph- ALL u prvoj liniji. Dodatak blinatumomaba konsolidacijskoj kemoterapiji u odraslih bolesnika s BCP-ALL u MRD negativnoj remisiji značajno je poboljšano ukupno preživljenje, kako je pokazano u registracijskoj studiji E1910 (12). Iako za sada blinatumomab nije registriran za liječenje Ph+ ALL u prvoj liniji, postoje preporuke za konsolidacijsko liječenje kombinacijom blinatumomaba i TKI obzirom na učinkovitost dokazanu u više studija (13). Prema smjernicama NCCN, u slučaju postizanja MRD negativnosti takvom shemom, TKMS nije indicirana u svih bolesnika (5). Najnoviji pomak jest shema koja kod novodijagnosticirane Ph+ ALL ne uključuje uopće kemoterapiju (*chemo-free*) već više ciklusa kombinacije TKI (dasatiniba ili ponatiniba) i blinatumomaba. U slučaju postizanja MRD negativiteta, nastavlja se održavanje s TKI, a u slučaju perzistiranja MRD, liječenje se nastavlja s CAR-T te kod određenih bolesnika i s TKMS (14).

Inotuzumab-ozogamicin jest konjugat monoklonskog protutijela anti-CD22 i citotoksičnog agensa kaliheamicina. Registriran je za primjenu u R/R B-ALL, a u više studija dokazana je njegova učinkovitost u kombinaciji s manje intenzivnom kemoterapijom u prvoj liniji liječenja starijih bolesnika (13).

U tijeku je više studija različitih svjetskih istraživačkih grupa koje ispituju optimalno vrijeme i broj ciklusa primjene monoklonskih protutijela u kombinaciji sa standardnim protokolima u prvoj liniji liječenja B-ALL (15).

CAR-T

CAR-T stanična terapija donijela je veliki napredak u liječenje ALL. Prva odobrena CAR-T terapija bila je tisagenlecleucel (anti-CD19 usmjerena CAR-T) u pedijatrijskih bolesnika i adolescenata u dobi do 25 godina s R/R B-ALL, s ratom kompletne remisije 81% i 1-godišnjim preživljenjem 76%. U liječenju odraslih bolesnika s R/R bolesti, koriste se brexucabtagene autoleucel i obecabtagene autoleucel koji nisu dostupni u RH. Obzirom na učinkovitost u liječenju R/R bolesti, razmatra se primjena CAR-T u ranijim fazama liječenja, napose u slučaju MRD pozitiviteta (12).

T-ALL

U T-ALL liječenje i dalje počiva na standardnoj kemoterapiji. Naglasak je na pegiliranoj asparaginazi, a dodatak venetoklaksa se pokazao korisnim, posebice u bolesnika s ETP-ALL (14).

Dok je u B-ALL CAR-T terapija već ušla u rutinu, kod T-ALL ispituju se mogućnosti liječenja CAR-T terapijom usmjerenom na CD7 antigen. Razvoj CAR-T stanične terapije u T-ALL kompliciran je rizikom od fratricida, u kojem CAR-T stanice napadaju zdrave T-stanice, T-stanične aplazije, imunosupresije i kontaminacije produkta tumorskim stanicama (16).

Zaključno, kombinacijom standardne kemoterapije i novih lijekova i metoda u bolesnika s ALL poboljšavaju se ishodi liječenja, a rezultati tekućih studija pridonijet će pronalasku optimalnog vremena za pojedini terapijski modalitet. Pri tome, većina napretka postignuta je u B-ALL, dok u T-ALL za sada nema značajnijih novosti. Alogenična TKMS i dalje je jedina kurativna opcija za bolesnike s bolesti visokog rizika. Boljim ishodima liječenja pridonosi i sve detaljnija dijagnostika koja ima za posljedicu točniju klasifikaciju, stratifikaciju rizika i procjenu MRD-a. MRD je značajan prediktor kliničkih ishoda u ALL, a liječenje usmjeravano statusom MRD-a omogućava prilagođavanje intenziteta liječenja i pravovremene terapijske intervencije.

Literatura

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2. Epub 2022 Jun 22. Erratum in: *Leukemia*. 2023;37(9):1944-1951.
2. Duffield AS, Mullighan CG, Borowitz MJ. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Virchows Arch*. 2023;482(1):11-26.
3. Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S, Dombret H, Doubek M, Fielding A, Foà R, Giebel S, Hoelzer D, Hunault M, Marks DI, Martinelli G, Ottmann O, Rijneveld A, Rousselot P, Ribera J, Bassan R. Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024;143(19):1891-1902.
4. Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S, Dombret H, Doubek M, Fielding A, Foà R, Giebel S, Hoelzer D, Hunault M, Marks DI, Martinelli G, Ottmann O, Rijneveld A, Rousselot P, Ribera J, Bassan R. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024;143(19):1903-1930.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2026 — April 8, 2026. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf. Pristupljeno 12.4.2026.
6. Tueur G, Quessada J, De Bie J, Cuccuini W, Toujani S, Lefebvre C, Luquet I, Michaux L, Lafage-Pochitaloff M. Cytogenetics in the management of B-cell acute lymphoblastic leukemia: Guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH). *Curr Res Transl Med*. 2023;71(4):103434.
7. Kolundžić M, Radić Antolic M. Metoda sekvenciranja nove generacije u svrhu mjerljive ostatne bolesti u akutnoj limfoblastičnoj leukemiji - europske smjernice. *Bilten Krohema* 2025;17(2):35-36.
8. KROHEM Smjernice za liječenje akutne limfoblastične leukemije. <https://www.krohem.hr/wp-content/uploads/2025/09/ALL-smjernice-finalna-verzija-22022.pdf>. Pristupljeno 12.4.2026.
9. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbüget N, Topp MS, Fielding AK, Rambaldi A, Ritchie EK, Papayannidis C, Sterling LR, Benjamin J, Stein A. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1795-1802.
10. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, Wei A, Dombret H, Foà R, Bassan R, Arslan Ö, Sanz MA, Bergeron J, Demirkan F, Lech-Maranda E, Rambaldi A, Thomas X, Horst HA, Brüggemann M, Klapper W, Wood BL, Fleishman A, Nagorsen D, Holland C, Zimmerman Z, Topp MS. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-847.
11. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, Diedrich H, Topp MS, Brüggemann M, Horst HA, Havelange V, Stieglmaier J, Wessels H, Haddad V, Benjamin JE, Zugmaier G, Nagorsen D, Bargou RC. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018 Apr 5;131(14):1522-1531. doi: 10.1182/blood-2017-08-798322. Epub 2018 Jan 22. Erratum in: *Blood*. 2019;133(24):2625.
12. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, Paietta EM, Roberts KG, Zhang Y, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*. 2024;391(4):320-333.
13. Datta S, Litzow MR. Immunotherapy in the up-front treatment of adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: when, how, who? *Blood Adv*. 2026;10(4):999-1011.
14. Kantarjian H, Jabbour E. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Therapy, and Monitoring. *Am J Hematol*. 2025;100(7):1205-1231.
15. Wilke AC, Gökbüget N. The role of blinatumomab in adult acute B lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2025;207(1):27-42.
16. Ren A, Tong X, Xu N, Zhang T, Zhou F, Zhu H. CAR T-Cell Immunotherapy Treating T-ALL: Challenges and Opportunities. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(1):165.

Prediktivni modeli odgovora na liječenje u mijelodisplastičnom sindromu

Ivana Vučinić Ljubičić

*Odjel za hematologiju i onkologiju,
Služba za internističke djelatnosti,
OB „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod*

Uvod

Mijelodisplastični sindrom (MDS) je heterogena skupina klonalnih poremećaja hematopoeze s izraženom morfološkom displazijom, a karakterizirana je neučinkovitim hematopoezom, citopenijama u perifernoj krvi te povećanim rizikom progresije u akutnu mijeloičnu leukemiju (AML). Klinička prezentacija bolesti uključuje anemiju, neutropeniju i trombocitopeniju, što dovodi do povećanog rizika od infekcija, krvarenja i potrebe za transfuzijama. Bolest se najčešće javlja u starijoj populaciji, s medijanom dobi iznad 70 godina (1,2).

Jedna od temeljnih značajki MDS-a je njegova izrazita heterogenost, koja proizlazi iz složene interakcije genetskih, epigenetskih i okolišnih čimbenika. Klinička prezentacija bolesti stoga je izrazito varijabilna, pri čemu bolesnici sa sličnim morfološkim i laboratorijskim nalazima mogu imati znatno različite kliničke ishode. Dok neki bolesnici imaju dugotrajan i stabilan tijek bolesti, drugi brzo napreduju prema AML. Velika heterogenost u prirodnom tijeku bolesti i odgovoru na liječenje predstavlja značajan izazov u standardizaciji terapijskog pristupa. U nedostatku učinkovitih ciljanih terapija, precizna stratifikacija rizika u trenutku dijagnoze od ključne je važnosti za odabir optimalnog liječenja. Tradicionalni pristupi temeljeni isključivo na kliničkim parametrima pokazali su se nedostatnima. Suvremeni pristup temelji se na integraciji kliničkih, citogenetskih i molekularnih podataka, čime se omogućuje preciznija stratifikacija bolesnika i optimizacija liječenja. Stoga, prediktivni modeli terapijskog odgovora imaju ključnu ulogu u suvremenom pristupu MDS-u, jer omogućuju precizniju procjenu rizika i bolji odabir terapije.

Patogeneza MDS-a uključuje akumulaciju somatskih mutacija koje zahvaćaju ključne regulatorne puteve, uključujući epigenetsku regulaciju, RNA “splicing” i signalne puteve, pri čemu su najčešće mutacije u genima TP53, ASXL1, TET2, DNMT3A i SF3B1 (3). Mutacije TP53 imaju osobito nepovoljan klinički značaj jer su povezane s kompleksnim kariotipom, terapijom uzrokovanim MDS-om (t-MDS) i lošijim ishodima bolesti (4). Ove promjene dovo-

de do klonalne evolucije i stvaranja subklonova koji utječu na progresiju bolesti i pojavu terapijske rezistencije. Uz genetske promjene, epigenetski mehanizmi, poput metilacije DNA i modifikacija histona, imaju važnu ulogu u regulaciji genske ekspresije te predstavljaju potencijalne terapijske ciljeve. Integracija ovih bioloških spoznaja ključna je za razvoj suvremenih, preciznih prediktivnih modela (5,6).

Klasični prognostički modeli

Prvi standardizirani sustav za procjenu prognoze u MDS-u je međunarodni prognostički sustav bodovanja (International Prognostic Scoring System - IPSS), koji na temelju postotka blasta u koštanoj srži, citogenetskim abnormalnostima i broju citopenija predviđa ukupno preživljenje i rizik progresije u akutnu mijeloičnu leukemiju (7). Revidirani međunarodni prognostički sustav bodovanja (IPSS-R) dodatno je unaprijedio ovu stratifikaciju bolesnika uvođenjem detaljnije klasifikacije citogenetskih abnormalnosti i stupnja citopenija, čime je poboljšana procjena ukupnog preživljenja i rizika progresije u akutnu mijeloičnu leukemiju. Razvijen i validiran na velikoj međunarodnoj kohorti s više od 7.000 bolesnika, IPSS-R i dalje predstavlja standard u kliničkoj praksi i temelj suvremenih smjernica za liječenje MDS-a (8,9). Njegova prednost leži u jednostavnoj primjeni, budući da se temelji na rutinski dostupnim laboratorijskim i citogenetskim parametrima, što omogućuje brzu i pouzdanu procjenu rizika, dodatno olakšanu dostupnošću “online” kalkulatora.

Iako IPSS-R nije primarno razvijen kao terapijski vodič, njegova primjena omogućuje osnovnu orijentaciju u odabiru terapije, pri čemu se bolesnici niskog rizika najčešće liječe simptomatski uz potporne mjere ili ESA, dok bolesnici visokog rizika zahtijevaju intenzivnije liječenje, uključujući primjenu hipometilirajućih agenasa ili alogeničnu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica (9).

Unatoč brojnim prednostima, ograničenja IPSS-R modela sve su izraženija u eri personalizirane medicine. Model ne uključuje važne molekularne mutacije, poput TP53, ASXL1 i SF3B1, koje imaju značajnu prognostičku vrijednost te su često presudne

za terapijsko odlučivanje. IPSS-R je statički model koji se primjenjuje u trenutku dijagnoze te ne odražava dinamične promjene bolesti tijekom vremena, uključujući klonalnu evoluciju, pojavu novih mutacija i promjene u hematološkim parametrima (10).

Dodatno, IPSS-R ne uzima u obzir individualne biološke razlike među bolesnicima niti daje jasne smjernice za odabir terapije, pa bolesnici s istim prognostičkim rezultatom mogu različito odgovoriti na liječenje. Njegova sposobnost klasifikacije pojedinih podskupina također je ograničena, a izostanak suvremenih biomarkera, važnih za predviđanje odgovora na nove terapije poput luspatercepta, dodatno naglašava potrebu za razvojem integriranih i dinamičnih prognostičkih modela (11).

Kao odgovor na navedena ograničenja razvijen je molekularni međunarodni prognostički sustav bodovanja (Molecular International Prognostic Scoring System - IPSS-M), koji predstavlja najnoviji i najnapredniji model procjene rizika u mijelodisplastičnom sindromu. Uključivanjem mutacijskog statusa 31 gena, IPSS-M značajno unapređuje stratifikaciju bolesnika u odnosu na IPSS i IPSS-R modele. IPSS-M koristi kompleksan algoritam koji kombinira klasične parametre, poput postotka blasta u koštanoj srži, citopenija i citogenetskih abnormalnosti, s molekularnim profilom bolesti, uz poseban naglasak na mutacije u genima TP53, ASXL1, RUNX1 i SF3B1 koje imaju dokazanu prognostičku vrijednost. Time omogućuje prepoznavanje biološki različitih podskupina bolesnika koje prethodni modeli nisu mogli jasno razlikovati (10).

Jedna od ključnih prednosti IPSS-M modela jest njegova sposobnost preciznije procjene ukupnog preživljenja i rizika progresije u akutnu mijeloičnu leukemiju, osobito u bolesnika srednjeg i visokog rizika prema IPSS-R. Time se omogućuje jasnije razlikovanje bolesnika koji mogu imati koristi od intenzivnijeg liječenja od onih kod kojih je prikladniji konzervativniji pristup. IPSS-M predstavlja važan korak prema uvođenju personaliziranog pristupa u liječenju MDS-a, jer omogućuje uključivanje molekularnih biomarkera u kliničko odlučivanje. Osim poboljšane prognostičke točnosti, model pruža i uvid u vjerojatni terapijski odgovor, čime dodatno pridonosi boljem odabiru liječenja. Primjerice, mutacije TP53 povezane su s nepovoljnim ishodom i slabijim odgovorom na standardnu terapiju, uključujući hipometilirajuće agense, te upućuju na potrebu za intenzivnijim liječenjem ili ranim razmatranjem alogenične transplantacije krvotvornih matičnih

stanica. Nasuprot tome, mutacije SF3B1 povezane su s povoljnijom prognozom i boljim odgovorom na specifične terapije poput luspatercepta. Također, mutacije u genima uključenima u epigenetsku regulaciju, poput TET2, mogu biti povezane s boljim odgovorom na hipometilirajuće agense, što dodatno naglašava važnost molekularne stratifikacije.

Unatoč brojnim prednostima, IPSS-M ima i određena ograničenja. Njegova primjena zahtijeva dostupnost naprednih molekularnih dijagnostičkih metoda, uključujući sekvenciranje nove generacije (NGS), standardizirane laboratorijske postupke te dodatnu edukaciju kliničara. Međutim, u svakodnevnoj praksi NGS još uvijek nije široko dostupan u većini hematoloških centara, što otežava rutinsku primjenu molekularnih prognostičkih modela. Iako suvremeni modeli nude veći broj prognostičkih kategorija, klinička praksa se često svodi na podjelu bolesnika na niskorizične i visokorizične skupine, budući da su terapijski ciljevi unutar tog okvira jasno definirani. U MDS-u niskog rizika naglasak je na poboljšanju kvalitete života i smanjenju citopenija, dok je u MDS-u visokog rizika cilj modificirati prirodni tijek bolesti i produljiti ukupno preživljenje. Važno je naglasiti da su ključni terapijski pristupi, poput eritropoetskih stimulirajućih agenasa, lenalidomida i hipometilirajućih agenasa, razvijeni i validirani u kontekstu IPSS i IPSS-R sustava, dok su i noviji lijekovi, poput luspatercepta, evaluirani unutar IPSS-R klasifikacije. IPSS-M zasad nije uključen u registracijske studije na temelju kojih su odobrene terapije za MDS, što ukazuje na raskorak između razvoja novih prognostičkih modela i njihove primjene u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Iako IPSS-M značajno unapređuje procjenu rizika, njegova uloga u predviđanju terapijskog odgovora još uvijek zahtijeva dodatnu validaciju u prospektivnim studijama te uključivanje u terapijske smjernice. Unatoč tim izazovima, IPSS-M predstavlja važan iskorak prema integriranim, molekularno utemeljenim modelima koji bi trebali omogućiti preciznije i bolesniku prilagođeno liječenje MDS-a (5,7,8,10,11).

Transfuzijska ovisnost kao prognostički čimbenik

Transfuzijska ovisnost (TD) predstavlja važan neovisni prognostički čimbenik u MDS-u. Povezana je s lošijim ukupnim preživljenjem, povećanim rizikom progresije u akutnu mijeloičnu leukemiju i smanjenom kvalitetom života bolesnika (11,12). Kronične transfuzije mogu dovesti do preoptere-

ćenja željezom, što dodatno pogoršava klinički ishod. Rano prepoznavanje transfuzijske ovisnosti može značajno utjecati na odabir terapijske strategije i pravodobno intenziviranje liječenja. Osim toga, praćenje transfuzijske ovisnosti tijekom vremena predstavlja važan element u procjeni terapijskog odgovora, osobito kod primjene ESA, lenalidomida i hipometilirajućih agenasa, pri čemu postizanje transfuzijske neovisnosti predstavlja jedan od ključnih terapijskih ciljeva. Stoga se transfuzijska ovisnost sve više prepoznaje kao dinamički klinički parametar koji nadopunjuje tradicionalne prognostičke modele. Nedavna istraživanja potvrđuju da rana transfuzijska ovisnost (E-TD) predstavlja neovisni prognostički čimbenik u MDS-u, povezan s lošijim ukupnim preživljenjem i većim rizikom progresije u akutnu mijeloičnu leukemiju. Također je utvrđeno da uključivanje transfuzijskog statusa u određenim vremenskim točkama, primjerice osam mjeseci od dijagnoze, značajno poboljšava prognostičku preciznost IPSS-M modela. Bolesnici s niskim IPSS-M rizikom, ali prisutnom E-TD, mogu imati ishode usporedive s bolesnicima višeg rizika, što dodatno naglašava kliničku važnost ovog parametra. Integracija transfuzijske ovisnosti stoga omogućuje precizniju procjenu rizika i bolju prilagodbu liječenja (13).

Prediktivni modeli terapijskog odgovora

Prediktivni modeli terapijskog odgovora imaju ključnu ulogu u individualizaciji liječenja MDS-a, omogućujući prepoznavanje bolesnika koji će najvjerojatnije imati korist od određene terapije. S obzirom na izraženu biološku i kliničku heterogenost bolesti, potreba za preciznim prediktivnim alatima postaje sve važnija.

Eritropoetski stimulirajući agensi (ESA) predstavljaju standardnu terapiju za liječenje anemije u bolesnika s MDS-om niskog rizika. Prediktivni modeli odgovora na ESA temelje se prvenstveno na razini serumskog eritropoetina (sEPO) i stupnju transfuzijske ovisnosti. Najvažniji pozitivni prediktori uključuju niske vrijednosti serumskog eritropoetina (sEPO <100 IU/L), nisku transfuzijsku ovisnost (definirana potrebom za manje od dvije jedinice eritrocita mjesečno), uz nizak rizik prema IPSS-R klasifikaciji. Nasuprot tome, visoke vrijednosti sEPO (>500 IU/L), izražena transfuzijska ovisnost, IPSS-R visokog rizika te nepovoljna molekularna obilježja, poput TP53 mutacija ili kompleksnog kariotipa, povezani su sa slabijim terapijskim odgovorom.

Optimalni kandidati za ESA terapiju su bolesnici s niskim sEPO i minimalnom transfuzijskom potrebom, što čini osnovu Nordic score modela koji se i dalje koristi (14).

Luspatercept predstavlja noviji terapijski pristup u liječenju bolesnika s MDS-om nižeg rizika prema IPSS-R klasifikaciji (vrlo nizak, nizak, intermediarni), osobito u onih s prstenastim sideroplastima i/ili mutacijom SF3B1. Prediktori odgovora uključuju prisutnost prstenastih sideroplasta i SF3B1 mutacije, dok bolesnici bez ovih obilježja imaju manju vjerojatnost postizanja transfuzijske neovisnosti. Nedavno objavljeni rezultati studije koja je uključila 331 bolesnika s MDS-om niskog rizika liječenih luspaterceptom pokazali su da je terapijski odgovor predvidljiv i povezan s boljim ukupnim preživljenjem, pri čemu manja potreba za transfuzijama i niži IPSS-M rizik predstavljaju ključne prediktore odgovora (15,16).

Lenalidomid je standardna terapija u bolesnika s MDS-om niskog rizika s izoliranom delecijom 5q, kod kojih postiže transfuzijsku neovisnost u oko 60–70% slučajeva, što potvrđuju studije MDS-003 i MDS-004. Postizanje transfuzijske neovisnosti u trajanju ≥ 26 tjedana povezano je s duljim ukupnim preživljenjem. Najbolji odgovor opaža se u bolesnika s izoliranom del(5q) uz nizak rizik prema IPSS-R klasifikaciji, dok kompleksna citogenetika i TP53, RUNX1 i GATA2 mutacije, prisutne u dijelu rezistentnih bolesnika, upućuju na lošiji terapijski ishod. Dodatno, mlađa dob i viši broj trombocita povezani su s povoljnijom prognozom (17).

Hipometilirajući agensi (HMA), osobito azacitidin, predstavljaju temelj liječenja MDS-a visokog rizika, no odgovor na terapiju ostaje heterogen. Klasični prognostički modeli, poput IPSS-R, omogućuju osnovnu stratifikaciju bolesnika, ali imaju ograničenu sposobnost predikcije terapijskog odgovora. Prošireni pristupi, poput IPSS-R-I, uključuju imunološki profil tumorskog mikrookruženja, pri čemu veće razine T limfocita koreliraju s povoljnijim ishodom, dok Treg i B stanice upućuju na lošiju prognozu. Molekularni čimbenici dodatno doprinose stratifikaciji: TET2 mutacije, osobito bez ASXL1, povezane su s boljim odgovorom na azacitidin, dok ASXL1, TP53, DNMT3A i RUNX1 mutacije upućuju na lošiji ishod. Iako IPSS-M omogućuje precizniju molekularnu stratifikaciju, njegova prediktivna vrijednost u bolesnika liječenih hipometilirajućim agensima nije značajno bolja u odnosu na IPSS-R. S druge strane, epigenetski modeli temeljeni na obras-

cima DNA metilacije pokazuju visoku prediktivnu točnost, nadmašujući klasične i molekularne pristupe (5,18).

Ishodi **alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica** u MDS-u ovise o kombinaciji kliničkih, citogenetskih, molekularnih i transplantacijskih čimbenika. Niži Karnofsky skor povezan je s većim rizikom transplantacijske smrtnosti, dok kompleksni kariotip i prisutnost monosomija upućuju na lošiju prognozu. Na molekularnoj razini, mutacije u genima poput TP53, CUX1, PPM1D, RAS i TET2 povezane su s nepovoljnim preživljenjem i povećanim rizikom relapsa. Dodatno, prethodna terapija i vrsta donora mogu utjecati na ishod, pri čemu integrirani modeli koji uključuju sve ove čimbenike omogućuju precizniju procjenu rizika i personalizaciju liječenja (19).

Uloga umjetne inteligencije i strojnog učenja

Primjena umjetne inteligencije (AI) i strojnog učenja (ML) predstavlja značajan iskorak u prediktivnoj medicini. Ovi modeli omogućuju integraciju velikih količina podataka, uključujući kliničke, laboratorijske i molekularne informacije i pokazali su veću točnost u predikciji ishoda bolesti u usporedbi s tradicionalnim modelima poput IPSS-R i IPSS-M (20). Ovi pristupi omogućuju identifikaciju složenih obrazaca, dinamičku procjenu prognoze i bolju personalizaciju terapije. Međutim, problem interpretabilnosti, nedostatak standardizacije i dodatne validacije u kliničkoj praksi te ovisnost o naprednim dijagnostičkim metodama, poput sekvenciranja nove generacije (NGS) predstavljaju značajne izazove. Stoga AI modeli trenutno predstavljaju nadopunu kliničkoj procjeni, uz značajan potencijal za budući razvoj personalizirane medicine u MDS-u.

Zaključak

Mijelodisplastični sindromi predstavljaju složenu i heterogenu skupinu bolesti koja zahtijeva individualiziran terapijski pristup. Prediktivni modeli pružaju vrijedne informacije u procjeni rizika i pomažu u odabiru liječenja, ali ne mogu u potpunosti zamijeniti kliničku prosudbu. U svakodnevnom radu IPSS-R i dalje predstavlja standard u procjeni preživljenja i rizika, iako se u svijetu sve više koristi IPSS-M. Povezivanje klasičnih prognostičkih sustava s molekularnim podacima i modernim tehnologijama, poput umjetne inteligencije i sekvenciranja nove generacije, predstavlja ključan korak prema budućnosti u kojoj će liječenje MDS-a biti u potpunosti prilagođeno

pojedinom bolesniku. Unatoč napretku, potrebna su daljnja istraživanja i potvrda ovih pristupa. Ostaju i važna otvorena pitanja, ponajprije u kojoj će se mjeri buduće terapijske strategije temeljiti na individualnom molekularnom profilu bolesnika. Noviji prognostički modeli, poput IPSS-M, još uvijek nisu sustavno integrirani u registracijske studije većine lijekova, što upućuje na nesklad između napretka u razvoju modela i njihove kliničke primjene. Čini se nužnim prilagoditi dizajn kliničkih ispitivanja i ishode liječenja novim klasifikacijama i prognostičkim modelima kako bi se omogućila njihova pouzdana validacija i primjena u svakodnevnoj praksi.

Literatura

- Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet*. 2014 Jun 28;383(9936):2239-52. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61901-7. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24656536.
- Zeidan AM, Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: Why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. *Blood Rev*. 2019 Mar;34:1-15. doi: 10.1016/j.blre.2018.09.001. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30314642.
- Bejar R, Stevenson KE, Caughy BA, Abdel-Wahab O et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 20;30(27):3376-82. doi: 10.1200/JCO.2011.40.7379. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22869879; PMCID: PMC3438234.
- Daniel Park, Jaden Sanders, Mehak Khattra, Kayla Miles et al; Prognostic impact of TP53 mutation status and variant allele frequency in myelodysplastic syndromes: A meta-analysis of prognosis and transplant outcomes. *Blood* 2025; 146 (Supplement 1): 7393. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-7393>
- Tsakiraki, Z.; Spathis, A.; Bouchla, A.; Pouliakis, A. et al; Prognostic Role of Adaptive Immune Microenvironment in Patients with High-Risk Myelodysplastic Syndromes Treated with 5-Azacytidine. *Cancers* 2025, 17, 1104. <https://doi.org/10.3390/cancers17071104>
- Qin Yang, Miguel Torres-Martin, Masataka Taguchi et al; Unique epigenomic signatures identify biologically significant subtypes of MDS and predict response to azacitidine; bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2025.04.23.650336>
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997 Mar 15;89(6):2079-88. Erratum in: *Blood* 1998 Feb 1;91(3):1100. PMID: 9058730.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P. et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012 Sep 20;120(12):2454-65. doi: 10.1182/blood-2012-03-420489. Epub 2012 Jun 27. PMID: 22740453; PMCID: PMC4425443.
- NCCN guidelines for Myelodysplastic Syndromes, version 3.2026.

10. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Arango Ossa JE. Et al; Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid.* 2022 Jul;1(7):EVIDoA2200008. doi: 10.1056/EVIDoA2200008. Epub 2022 Jun 12. PMID: 38319256.
11. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up^{†*}. *Ann Oncol.* 2021 Feb;32(2):142-156. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.002. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33221366.
12. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A. et al; Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica.* 2011 Oct;96(10):1433-40. doi: 10.3324/haematol.2011.044602. Epub 2011 Jun 9. PMID: 21659359; PMCID: PMC3186303.
13. Creignou M, Bernard E, Gasparini A, Tranberg A et al.. Early transfusion patterns improve the Molecular International Prognostic Scoring System (IPSS-M) prediction in myelodysplastic syndromes. *J Intern Med.* 2024 Jul;296(1):53-67. doi: 10.1111/joim.13790. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38654517.
14. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G. et al; Scandinavian MDS Group. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol.* 2003 Mar;120(6):1037-46. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04153.x. PMID: 12648074.
15. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V et al; Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2020 Jan 9;382(2):140-151. doi: 10.1056/NEJMoa1908892. PMID: 31914241.
16. Consagra A, Lanino L, Al Ali NH, Aguirre L, Xie Z et al; Response to luspatercept can be predicted and improves overall survival in the real-life treatment of LR-MDS. *Hemasphere.* 2025 Feb 12;9(2):e70086. doi: 10.1002/hem3.70086. PMID: 39944234; PMCID: PMC11814532.
17. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O. et al; MDS-004 Lenalidomide del5q Study Group. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood.* 2011 Oct 6;118(14):3765-76. doi: 10.1182/blood-2011-01-330126. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21753188.
18. Kewan T, Bewersdorf JP, Blaha O et al; Clinical Implications of *TP53* Mutations/Allelic State in Patients (Pts) with Myelodysplastic Syndromes/Neoplasms (MDS) Treated with Hypomethylating Agents (HMA)- a Multicenter, Retrospective Analysis from the Validate Database. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 1002. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-186875>
19. Carmelo Gurnari, Marie Robin, Lionel Adès, Mahmoud Aljurf, Antonio Almeida. et al; Clinical-genomic profiling of MDS to inform allo-HCT: recommendations from an international panel on behalf of the EBMT. *Blood* 2025; 145 (18): 1987–2001. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2024025131>
20. Nazha A, Komrokji R, Meggendorfer M, Jia X, Radakovich N. et al; Personalized Prediction Model to Risk Stratify Patients With Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol.* 2021 Nov 20;39(33):3737-3746. doi: 10.1200/JCO.20.02810. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34406850; PMCID: PMC8601291.

Sekundarne mijeloidne neoplazme nakon CAR-T stanične terapije

Inga Mandac Smoljanović^{1,2}, Dora Bežovan¹, Domagoj Šunde¹, Dora Dragčević¹, Delfa Radić Krišto^{1,2}

¹ Zavod za hematologiju, KB Merkur, Zagreb

² Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Uvod

Pacijenti koji ispunjavaju uvjete za CAR-T staničnu terapiju često su prethodno intenzivno liječeni, što povećava njihovu osjetljivost na nuspojave povezane s liječenjem, uključujući sekundarne mijeloidne neoplazme (SMN). Poznato je da pacijenti s NHL-om liječeni autolognom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (ATKMS) imaju incidenciju SMN od 3-6%, ali 10-godišnja incidencija raste i do 24%.

Iako ključne CAR-T studije u početku nisu prijavile tMN kao štetni događaj, novi podaci iz stvarnog svijeta sugeriraju incidenciju od 3-6%.

Za razliku od iskustva nakon ATKMS, pacijenti koji primaju CAR-T terapiju imaju kratku latenciju između infuzije CAR-T i početka tMN-a (npr. 3-10 mjeseci), u usporedbi s 4-5 godina nakon ATKMS, i izrazito lošu prognozu od samo 3-8 mjeseci nakon dijagnoze tMN-a, u usporedbi s 13-15 mjeseci nakon ATKMS.

Klonska hematopoeza neodređenog potencijala (CHIP) uočena je kod nekih pacijenata prije CAR-T terapije i može doprinijeti riziku od tMN-a. Uočene su i mutacije u mehanizmima popravka DNA u slučajevima tMN-a nakon CAR-T što potvrđuje klonsku evoluciju.

Dugotrajno praćenje ovih pacijenata pokazalo je da je citopenija najčešća teška i kasna komplikacija kod pacijenata koji su dugotrajno reagirali na liječenje.

Sustav za prijavu nuspojava FDA (FAERS) izvijestio je 2024. godine o 4,3% SPM-ova.

Iako se očekivalo da će limfomi T-stanica biti glavni razlog za zabrinutost kao sekundarne neoplazme nakon terapije CAR T-stanicama, prioritet je otišao na stranu t-AML i t-MDS.

Meta-analize su nedavno izvijestile da su sekundarni tumori, uglavnom mijeloidne neoplazme, drugi vodeći uzrok smrtnosti bez relapsa (NRM) nakon infekcija, sa stopama usporedivim s onima uočenim kod standardne terapije.

Zbog svega navedenog, FDA je od studenog 2023. propisala doživotno praćenje sekundarnih tumora u svim komercijalno dostupnim CAR-T proizvodima.

Dosadašnje spoznaje

Kod pacijenata liječenih axi-celom u studiji ZUMA-1 nađeno je 3% (n = 3) mijelodisplastičnih sindroma povezanih s terapijom (t-MDS), dok je studija ZUMA-7, koja je uspoređivala axi-cel sa standardnom terapijom (SOC) u drugoj liniji za B-NHL, uočila jedan fatalni slučaj akutne mijeloidne leukemije (t-AML) povezan s terapijom, jedan t-MDS, jedan multipli mijelom, a nijedan novi hematološki događaj u skupini liječenoj standardnom terapijom.

Studija TRANSCEND, koja je koristila liso-cel, pokazala je 3,7% t-MN, uključujući 8 t-MDS i 2 t-AML, dok je studija TRANSFORM izvijestila o 3 SPM u skupini koja je primala liso-cel.

Trogodišnje praćenje brexu-cela u studiji ZUMA-2 otkrilo je dva fatalna SPM.

Nedavno objavljena retrospektivna analiza iz 4 francuska centra uključila je 539 pacijenata liječenih sa CAR-T radi ne-Hodgkinovih limfoma. Medijan dobi bio je 63 godine (raspon 17–87). Pacijenti su uglavnom liječeni od DLBCL-a (n = 284, 53%), transformiranih indolentnih B-staničnih limfoma (n = 98, 18%), indolentnog limfoma (n = 66, 12,2%) ili limfoma plaštenih stanica (n = 30, 5,6%). Primili su ili axi-cel (n = 319, 59,2%), tisa-cel (n = 144, 26,6%), liso-cel (n = 43, 8%), brexu-cel (n = 30, 5,6%) ili istraživačke CAR T-stanice usmjerene na CD19 (n = 3, 0,6%).

Medijan broja prethodnih linija terapije bio je 2 (raspon 1–11), medijan prelimfodeplecijskog LDH bio je 254 U/I (IQR 206–328), medijan prelimfodeplecijskog MCV bio je 94 (IQR 89–98), medijan prelimfodeplecijskog CAR-HEMATOTOX skora bio je 2 (raspon: 0–6). Ukupno 467 (86,6%) pacijenata iskusilo je CRS (≥ 3 . stupanj: 6,5%), a 191 (35,4%) pacijenata razvilo je ICANS (≥ 3 . stupanj: 8,9%).

Nakon medijana praćenja od 25 mjeseci, kumulativna incidencija t-MN bila je 4,5% nakon 2 godine. Medijan vremena između infuzije CAR T-stanica i dijagnoze t-MN bio je 15,6 mjeseci (raspon 1,0–56,9). t-MN se pretežno javljao kao t-MDS (62%) i t-AML (38%) s visokim citogenetskim rizikom. Medijan ukupnog preživljavanja nakon dijagnoze t-MN bio je 4,5 mjeseca.

U univarijantnoj analizi, starija dob ($p < 0,01$), viši

MCV ($p < 0,01$) i viši ICANS stupanj ($p = 0,04$) bili su povezani s povećanim rizikom od t-MN. I u kasnijim analizama, MCV i ICANS stupanj ostali su značajni čimbenici rizika.

Kumulativna incidencija t-MN 2 godine nakon liječenja liso-celom, tisa-celom, axi-celom ili brexu-celom bila je 3,0% (95% CI, 0,21–13), 3,5% (95% CI, 1,1–8,2), 4,1% (95% CI, 2,1–7,2) i 12% (95% CI, 2,8–27). CAR T-stanični produkti s CD28 kostimulatornim domenama imali su veći rizik od t-MN ($p = 0,09$). NGS analiza pokazala je da je 85,7% t-MN imalo prethodno postojeće mutacije, najčešće TP53. Među 29 pacijenata koji su razvili t-MN, 14 pacijenata (48,2%) imalo je dostupne podatke NGS-a prije infuzije CAR T-stanica (9 t-MDS i 5 t-AML). Od njih, 12 pacijenata (85,7%) imalo je i nakon CAR-T već postojeće mutacije (8 t-MDS i 4 t-AML). Najčešće identificirane mutacije uključivale su TP53 (50%), DNMT3A (50%) i PPM1D (33%).

Rezultati NGS-a pri dijagnozi t-MN bili su dostupni za svih 14 pacijenata s podacima NGS-a prije liječenja. Među njima, 10 pacijenata (71,4%) zadržalo je barem jednu mutaciju identificiranu prije terapije CAR T-stanicama. Pacijenti s mutacijama TP53 prije liječenja zadržali su klon TP53 nakon transformacije u većini slučajeva (4 od 6, 66%). Dva pacijenta s mutacijom TP53 prije liječenja nisu pokazala ovu mutaciju na početku razvoja t-MN nakon CAR-T. Jedini pacijent koji je razvio AML bez prethodnih mutacija imao je AML s povoljnim rizikom. Ostala tri pacijenta, bez mutacija prije liječenja ($n = 1$) ili s različitim mutacijama nakon liječenja ($n = 2$), razvila su t-MN s mutacijama TP53.

MCV i ICANS stupanj identificirani su kao ključni čimbenici rizika. Poznato je da MCV predviđa rizik od mijeloidne neoplazme u klonalnoj hematopoezi.

Klonalni hematopoetski skor rizika (CHRS) predložen je za predviđanje stope progresije od klonalne hematopoeze neodređenog potencijala (CHIP)/klonalne citopenije s nepoznatim značajem (CCUS) do mijeloidnih neoplazmi u općoj populaciji. CHRS obuhvaća vrstu i VAF mutacije, prisutnost jedne DNMT3A mutacije, citopeniju, dob, širinu distribucije eritrocita (RDW) i MCV.

U kohorti od 55 pacijenata liječenih CAR-T stanicama usmjerenim na CD19, CHIP i CCUS bili su prisutni u 7% i 33% pacijenata prije CAR-T. Tri mijeloidne neoplazme povezane s terapijom (t-MN) uočene su nakon liječenja CAR-T (2 MDS i 1 AML). Samo su pacijenti sa srednje visokim početnim CHRS-om razvili t-MN. Autori zaključuju

da je CHRS bio u stanju predvidjeti pojavu t-MN-a nakon CAR-T-a s dobrom specifičnošću.

Istraživana je i prisutnost klonalne hematopoeze prije CAR T-stanične terapije i njena povezanost s višim ICANS stupnjem.

Saini i kolege su izvjestile o mogućoj povezanosti CH i sindroma oslobađanja citokina (CRS) povezanog s liječenjem CAR T-stanicama, kao i sindroma neurotoksičnosti povezanog s imunološkim efektor-skim stanicama (ICANS). Analizirano je ukupno 114 pacijenata s velikim B-staničnim limfomom liječenih odobrenim autolognim CD19-specifičnim CAR T-staničnim proizvodima nakon limfodeplecijske kemoterapije. Somatske mutacije otkrivene su u uzorcima periferne krvi prije liječenja u 42 pacijenta (36,8% populacije pacijenata). Srednja dob ispitivane populacije bila je 63 godine, s nešto višom srednjom dobi pacijenata liječenih CAR T-stanicama s CHIP-om u usporedbi s pacijentima kod kojih CHIP nije mogao biti otkriven (64 odnosno 62 godine). Iako nije uočena razlika u incidenciji svih stupnjeva CRS-a ili ICANS-a između dvije populacije pacijenata (CH vs. bez CH), stopa ICANS-a stupnja ≥ 3 bila je značajno veća kod pacijenata s CH. Također, uočeno je više ukupnih slučajeva CRS-a stupnja ≥ 3 kod pacijenata s CH, dok statistička značajnost nije postignuta. Veće toksičnosti kod pacijenata s CH prvenstveno su bile povezane sa somatskim mutacijama u genima DNMT3A i TET2. Nisu uočene razlike u stopama odgovora CAR T-stanica ili ukupnom preživljavanju između kohorti.

Postavlja se pitanje koliko se t-MN nakon CAR-T razlikuju od t-MN nakon ATKMS ili ostale standardne (imuno)kemoterapije?

Prema studiji iz 2003. godine, opisana je kumulativna incidencija od 3,9% nakon 7 godina u kohorti od 1784 pacijenta koji su podvrgnuti autolognoj transplantaciji zbog NHL-a. Druga studija pokazala je kumulativnu incidenciju MDS/AML od 6,6% i 9,5% nakon 5 odnosno 8 godina nakon kemoterapije u kohorti indolentnog NHL-a.

Čini se da t-MN-ovi iza CAR-T stanične terapije imaju citogenetske i molekularne karakteristike povezane s lošijom prognozom u usporedbi s t-MN-ovima koji se obično opisuju u literaturi nakon kemoterapije ili ATKMS, ali se t-MN i ranije javlja.

Općenito, SPM-ovi su identificirani s rastućom stopom incidencije nakon CAR-T terapije, primatelji CAR-T imaju raniji početak SPM-a od neprimatelja, dok su mlađi pacijenti ispod 40 godina također skloni ranijoj manifestaciji SPM-a, što je prethodno bilo nepoznato vjerojatno zbog ograničene veličine

uzorka opservacijskih studija.

Budući da se pacijenti s CAR T-stanicama obično intenzivno prethodno liječe, incidencija somatskih mutacija u genima povezanim s CHIP-om mnogo je veća nego u općoj populaciji.

U retrospektivnoj multicentričnoj studiji unutar ClonHem ispitivanja, analizirani su slučajevi sekundarnih mijeloidnih neoplazmi nakon CAR-T stanične terapije uzimajući u obzir klonalnu hematopoezu prije i nakon CAR-T. U razdoblju od studenog 2019. do svibnja 2024., 555 pacijenata primilo je komercijalne CAR-T stanice (axicabtagene ciloleucel [axicel], tisagenlecleucel [tisa-cel] i brexucabtagene autoleucel [brexu-cel]) u 16 talijanskih centara.

Indikacije za CAR-T uključivale su difuzne velikostanične limfome B-stanica (DLBCL; n = 432, 77,8%), limfome plaštenih stanica (MCL; n = 69, 12,4%), primarni medijastinalni B-stanični limfom (n = 17, 3,0%), folikularni limfom (FL, n = 15, 2,7%) i ALL (n = 22, 4,0%). Svi pacijenti podvrgnuti su kemoterapiji limfodeplekcije fludarabinom i ciklofosfamidom. Medijan praćenja bio je 29 mjeseci. Kod 14 pacijenata (2,5%) razvila se SMN, uključujući 13 slučajeva mijelodisplastičnog sindroma (MDS) i 1 slučaj akutne mijeloične leukemije (AML). Medijan vremena od infuzije CAR-T stanica do SMN-a bio je 7,9 mjeseci, a kod 10 slučajeva (71%) SMN se razvio unutar 12 mjeseci od CAR-T. Kumulativna incidencija SMN-a nakon 6 mjeseci, 1 godine i 4 godine dosegla je 1,1%, 1,8% odnosno 2,7%.

Srednja dob pacijenata koji su razvili SMN bila je 61 godina, a 57% (n = 8) bili su muškarci. Srednji broj linija liječenja prije CAR-T bio je 3 (2–6), a 7 pacijenata (50%) podvrgnuto je ASCT-u u usporedbi s 27% među onima koji nisu razvili SMN (p = 0,06). Prije infuzije CAR-T, medijan apsolutnog broja leukocita bio je $2,6 \times 10^9/L$, medijan razine hemoglobina bio je 9,6 g/dL, a broj trombocita bio je $102 \times 10^9/L$. Četiri od pet pacijenata testiranih na mutacije prisutne u klonalnoj hematopoezi nosila su mutacije u DNMT3A, CBL, JAK3, CSF3R i TP53. Razvoj SMN-a nije bio povezan sa specifičnim CAR-T proizvodom, a 71% slučajeva sa SMN-om imalo je visoki CAR-HEMATOTOX skor rizika, u usporedbi s 48% onih bez SMN-a.

Među analiziranim varijablama, povišeni CAR-HEMATOTOX rezultati i trombocitopenija nakon 3 mjeseca bili su jedini značajno povezani s razvojem SMN-a. TP53 bio je najčešće mutirani gen (36%, 1 pacijent s AML-om i 3 pacijenta s MDS-om), a slijede mutacije u DNMT3A, RUNX1, KIT, JAK3, BCOR, EZH2, NPM1 i N136K.

Srednje vrijeme praćenja od dijagnoze SMN-a bilo je 6,7 mjeseci. Prognoza za pacijente sa SMN-om bila je loša, s medijanom ukupnog preživljavanja od 10,4 mjeseca.

Mortalitet bez znakova relapsa (NRM) nakon 3 mjeseca bio je 37,5%, a nakon 6 mjeseci porastao je na 58,3%, što naglašava krhkost CAR-T pacijenata koji su podvrgnuti alo-SCT-u. Autori su zaključili da je incidencija SMN-a nakon CAR-T terapije relativno niska (2,5%) i javlja se pretežno unutar prve godine nakon infuzije CAR-T stanica. Međutim, prognoza ostaje loša, posebno u slučajevima MDS int-2 ili visokog rizika. Čak je i alo-SCT pokazao ograničen uspjeh u poboljšanju ishoda.

Trombocitopenija nakon 3 mjeseca i povišeni CAR-HEMATOTOX skor prema nekim studijama čine se prediktorima razvoja SMN-a, iako su potrebna daljnja istraživanja kako bi se potvrdile ove spoznaje.

CAR T-stanična terapija stvara se korištenjem retrovirusnih ili lentivirusnih vektora koji ubacuju svoju DNA u DNA domaćinskih T-stanica. Dakle, ovo umetanje moglo bi se dogoditi u blizini onkogeni ili gena supresora tumora, što potencijalno dovodi do razvoja sekundarne malignosti. Nedavno je prikazan slučaj pacijenta s razvojem T-staničnog limfoma nakon liječenja ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) CAR T-staničnom terapijom multiplog mijeloma (MM). Pacijent se javio 4 mjeseca nakon liječenja s dijarealnim sindromom bez krvi i gubitkom težine. Endoskopski pregled otkrio je višestruke duodenalne ulceracije, a zatim su uzeti uzorci biopsije iz tih ulkusa. Transkripti transgena CART-stanične terapije pronađeni su u tumorskim stanicama putem sekvenciranja mRNA. Sekvence cijelog genoma duodenalnih ulkusa i periferne krvi otkrile su da je jedno mjesto insercije lentivirusa koje nosi anti-BCMA CAR T-staničnu kasetu pronađeno unutar drugog introna gena SSU72. Svi ovi nalazi naveli su autore studije na zaključak da terapija CAR T-stanicama može utjecati su na razvoj TCL-a zbog događaja umetanja, s vremenom ovog razvoja ubrzo nakon terapije CAR T-stanicama, iako pacijent nije imao prethodnu anamnezu TCL-a.

Među 3066 pacijenata liječenih terapijom CAR T-stanicama u bazi podataka za evaluaciju terapije CAR T-stanicama (REGISTAR DESCAR-T), samo je jedan pacijent razvio primarni kožni limfoproliferativni poremećaj CD30+ T-stanica. Ovaj sekundarni maligni tumor razvio se tri godine nakon liječenja tisa-celom za DLBCL. Molekularnom analizom utvrđeno je da se CAR klon iz CAR T-stanične tera-

pije integrirao u PLAAT4 (fosfolipaza A i aciltransferaza 4), gen za supresiju tumora. Iako ova studija pokazuje događaj integracije, on se dogodio samo kod jednog od 3066 pacijenata, što ukazuje na vrlo nizak rizik od razvoja malignosti T-stanica nakon CAR T-stanične terapije.

Kad govorimo o rizičnim čimbenicima za razvoj t-MN iza CAR-T, vršni broj limfocita i viši stupanj sindroma oslobađanja citokina pokazali su se značajnima. Iako postoji manjak mehanističkih podataka koji bi objasnili patofiziološku vezu između CAR-T i tMN-a, pretpostavlja se da upala povezana s CAR-T može igrati ulogu, potiskujući normalnu hematopoezu i izazivajući perzistentne citopenije.

Sekvenciranje RNA identificiralo je klonalno proširene CX3CR1+CD8+ T stanice koje izlučuju interferon- γ i koje mogu potisnuti normalnu hematopoezu. Uobičajene mijeloidne CHIP/prvopogođene mutacije u epigenetskim regulatorima ASXL1, TET2, DNMT3A i JAK2 mogu reprogramirati mijeloidne stanice da usvoje proinflamatorno stanje. Dosadašnje analize su pokazale kako su pre-CAR-T mutacije pokretača u tMN smještene u genima za popravak DNA. Navodno je to češće kod tMN-a nego kod de novo mijeloidnih neoplazmi zbog selektivne prednosti koju mutirani geni za popravak DNA daju malignim stanicama kada su izložene citotoksičnoj kemoterapiji.

S obzirom da najveći dio CAR-T pacijenata ima dugogodišnju izloženost intenzivnoj terapiji, u sinergiji s izrazito proinflamatornim okruženjem izazvanim CAR-T-om, stvara se povoljan okoliš za razvoj tMN-a. Daljnjim širenjem proinflamatorne niše koštane srži, CAR-T može dati CHIP klonovima proliferativnu prednost, pogodujući evoluciji već postojećeg CHIP-a u tMN i potencijalno objašnjavajući kako neotkriveni CHIP klonovi prije CAR-T terapije mogu postati klinički očiti nakon liječenja. Zato se smatra da veća vršna ekspanzija limfocita nakon CAR-T terapije i, moguće, viši stupanj sindroma oslobađanja citokina dovode do većeg rizika za tMN.

Zaključak

Rano otkrivanje CH s visokorizičnim mutacijama moglo bi poslužiti kao ključno upozorenje za razvoj MDS-a, ali i ostalih t-MN. Prospektivne studije, poput ispitivanja ClonHema, koje procjenjuju CH, ključne su za identifikaciju ovih genetskih promjena i određivanje trebaju li pacijenti s visokorizičnim mutacijama primati CAR-T terapiju, s obzirom na loše ishode povezane s visokorizičnim SMN-om.

Iako CAR T-stanična terapija pruža značajnu i trajnu korist kod inače smrtonosnih malignih bolesti, još uvijek postoje neka moguća poboljšanja koja bi se mogla napraviti kako bi se smanjili potencijalni rizici i omogućila kvaliteta života uz preživljenje bez relapsa osnovne bolesti ili razvoja sekundarnih komplikacija.

Literatura

1. Socié G, Baker KS, Bhatia S. Subsequent malignant neoplasms after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Jan;18(1 Suppl):S139-50. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.10.005.
2. Elsallab M, Ellithi M, Lunning MA, D'Angelo C, Ma J, Perales MA, Frigault M, Maus MV. Second primary malignancies after commercial CAR T-cell therapy: analysis of the FDA Adverse Events Reporting System. *Blood.* 2024 May 16;143(20):2099-2105. doi: 10.1182/blood.2024024166.
3. Ghilardi G, Fraietta JA, Gerson JN, Van Deerlin VM, Morrisette JJD, Caponetti GC, et al. T cell lymphoma and secondary primary malignancy risk after commercial CAR T cell therapy. *Nat Med.* 2024;30:984–9.
4. Hamilton MP, Sugio T, Noordenbos T, Shi S, Bulterys PL, Liu CL, et al. Risk of second tumors and T-cell lymphoma after CAR T-cell therapy. *N Engl J Med.* 2024;390:2047–60.
5. Jain T, Olson TS, Locke FL. How I treat cytopenias after CAR T-cell therapy. *Blood.* 2023 May 18;141(20):2460-2469. doi: 10.1182/blood.2022017415.
6. Gazeau, N., Beauvais, D., Tilmont, R. *et al.* Myeloid neoplasms after CD19-directed CAR T cells therapy in long-term B-cell lymphoma responders, a rising risk over time?. *Leukemia* **39**, 1714–1722 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02605-7>
7. Rejeski K, Perez A, Sesques P, Hoster E, Berger C, Jentzsch L, et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell–related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood.* 2021;138:2499–513.
8. Galli E, Rossi M, Pansini I, Viscovo M, Malara T, Colangelo M, Alma E, Valentini CG, Teofili L, Hohaus S, Sica S, Sorà F, Chiusolo P. Predicting therapy-related myeloid neoplasms after CAR-T with the Clonal Haematopoiesis Risk Score (CHRS). *Br J Haematol.* 2025 Jan;206(1):372-374. doi: 10.1111/bjh.19905.
9. Shen J, Hu R, Lin A, Jiang A, Tang B, Liu Z, Cheng Q, Miao K, Zhang J, Luo P. Characterization of second primary malignancies post CAR T-cell therapy: real-world insights from the two global pharmacovigilance databases of FAERS and Vigibase. *Eclinicalmedicine.* 2024 Jun 20;73:102684. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102684.
10. Farina M, Bernardi S, Malagola M, Re A, Galli E, Riva M, Cutini I, Leoni A, Martino M, Ferrari S, Battipaglia G, Novo M, Musso M, Grillo G, Santarone S, Krampera M, Aroldi A, Polverelli N, Arcaini L, Xhahysa B, Avenoso D, Tisi MC, Chiusolo P, Russo D. Real-world collection of secondary myeloid neoplasms after CD19 CAR-T cell therapy: first report of the ClonHema study. *Bone Marrow Transplant.* 2025 May;60(5):702-704. doi: 10.1038/s41409-025-02529-x.
11. Barone A, Chiappella A, Casadei B, Bramanti S, Ljevar S, Chiusolo P, et al. Secondary primary malignancies after CD-19 directed CAR-T-cell therapy in lymphomas: a report from the Italian CART-SIE study. *Br J Haematol.* 2024; [https:// doi.](https://doi.org/)

- org/10.1111/BJH.19590.
12. Sillito F, Rampotas A, Cheok K, Pomplun S, Baker R, Marafioti T, O'Reilly M, Gupta R, Kirkwood AA, Roddie C. Clonal evolution and the risk of secondary myeloid neoplasia following chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Haematologica* 2025;110(11):2812-2818; <https://doi.org/10.3324/haematol.2025.287341>.
 13. Uslu U, June CH. CAR T-cell Therapy Meets Clonal Hematopoiesis. *Blood Cancer Discov.* 2022 Sep 6;3(5):382-384. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-22-0067. PMID: 35896010; PMCID: PMC9445765.
 14. Remi Tilmont, Maxime Delforge, Nicolas Gazeau, Julie Demaret, Paul Chauvet, Micha Srour, Valerie Coiteux, Leonardo Magro, Morgane Nudel Ortman, Doriane Cavalieri, Mathilde Sourisseau, Isabelle Plantier, Sandy Amorim, Faiza Keddar, Jean-Baptiste Bossard, Marine Pinturaud, Anne-Sophie Moreau, Serge Alfandari, Franck Morschhauser, Ibrahim Yakoub-Agha, David Beauvais. Persistent B-cell aplasia predicts late severe infections after anti-CD19 CAR T-cell treatment in B-cell lymphoma : A methodological approach to long-term safety reporting. *Blood*. Volume 146, Supplement 1/2025,Page 6297. <https://doi.org/10.1182/blood-2025-6297>.
 15. Lorentzen L, Tsang M, Hilal T, Rosenthal A, Munoz J. At the Crossroads of Lineage: Secondary Malignancies After CAR-Based Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2026 Feb 19;18(4):678. doi: 10.3390/cancers18040678. PMID: 41749931; PMCID: PMC12939506.

Omjeri neutrofila/limfocita i trombocita/limfocita ne koreliraju sa simptomima bolesnika s mijeloproliferativnim neoplazmama*

Ivan Krečak^{1-3*}, Marko Lucijanić⁴⁻⁶, Hrvoje Holik⁷

¹ Služba interne medicine, Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Šibenik

² Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

³ Sveučilište u Šibeniku, Šibenik

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

⁵ Zavod za znanstvenoistraživačku aktivnost i translacijsku medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

⁶ Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

⁷ Služba interne medicine, Opća bolnica dr. Josip Benčević, Slavonski Brod

*Ovaj rad upućen je i kao sažetak na Europski hematološki kongres u Stockholmu 2026.

Uvod

Bolesnici s BCR::ABL1 negativnim mijeloproliferativnim neoplazmama (MPN), esencijalnom trombocitemijom (ET), policitemijom verom (PV) i mijelofibrozom (MF) karakterizirani su konstitutivno aktivnim JAK-STAT signaliziranjem uzrokovanim stečenim mutacijama u genima Janus kinaze 2 (JAK2), kalretikulina ili receptora za trombopoetin. Bolesnici s MPN ponekad imaju iscrpljujuće simptome povezane s bolešću, uzrokovane snažnim citokinskim signaliziranjem [1], ali i visok kardiovaskularni rizik. Nedavno su retrospektivne studije kao i podaci iz randomiziranih kliničkih ispitivanja pokazali da visok omjeri neutrofila i limfocita (NLR) te trombocita i limfocita (PLR) mogu biti povezani s lošijim ishodima u MPN [2-6]. Štoviše, normalizacija NLR tijekom liječenja ropeginterferonom korelirala je sa smanjenjem JAK2 alela kao i s poboljšanim kliničkim ishodima u bolesnika s PV [6]. Cilj ovog istraživanja bio je analizirati mogu li NLR i PLR biti povezani i sa simptomima povezanim s MPN.

Bolesnici i metode

Ova presječna studija obuhvatila je bolesnike s MPN čija je dijagnoza postavljena prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2022 [7] u razdoblju od 2021. do 2023. godine i provedena je u dva hematološka centra u Hrvatskoj (Opća bolnica Dr. Josip Benčević Slavonski Brod i Opća bolnica Šibensko-kninske županije). Svi sudionici ispunili su MPN-SAF upitnik (engl. *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form*) i uzeti su im uzorci krvi u trenutku ulaska u istraživanje. MPN-SAF je prospektivno validiran upitnik koji se koristi za mjerenje opterećenja simptomima bolesnika s MPN u kliničkim ispitivanjima ali i u svakodnevnoj

praksi. Ovaj alat ima 10 stavki (umor, rani osjećaj sitosti, nelagoda u trbuhu, neaktivnost, problemi s koncentracijom, noćno znojenje, svrbež, bolovi u kostima, vrućica i gubitak težine), a svaki rezultat kreće se od 0 (odsutno/kako najbolje može biti) do 10 (najgore moguće/kako najgore može biti) s maksimalnim mogućim ukupnim skorom simptoma (engl. *Total Symptom Score*, TSS) od 100 [8]. Svi bolesnici su dali pisani informirani pristanak. Studija je odobrena od strane Etičkih povjerenstava oba sudjelujuća centra (referentni brojevi 04000 000/21-50 i 01-9403/1-21).

Statističke analize provedene su pomoću MedCalc statističkog softvera (verzija 23.3.7, Ostend, Belgija). Raspodjela podataka provjerena je Shapiro-Wilkovim testom. Kategorijske varijable uspoređivane su hi-kvadrat testom, da kontinuirane pomoću Mann-Whitney U i Kruskal-Wallis testova. Spearmanova korelacija korištena je za analizu povezanosti između dviju kontinuiranih varijabli. Višestruka regresija korištena je za analizu povezanosti između različitih kliničkih i laboratorijskih varijabli i TSS-a. P vrijednost <0,050 smatrana je statistički značajnom za sve prikazane analize.

Rezultati

Ukupno je uključeno 107 bolesnika s MPN (ET=44, PV=35, MF=28); medijan dobi bio je 68 godina (35-90), 58 (54,2%) bili su žene, medijan TSS bio je 16 (raspon 0-50), medijan NLR 3,4 (raspon 1,1-14,7) a medijan PLR 270 (raspon 40-994). Nisu uočene statistički značajne razlike u TSS među različitim MPN podtipovima (p=0,758). Što se tiče karakteristika bolesnika, viši NLR korelirao je s višim brojem leukocita, višim granulocitima i nižim limfocitima, kao i s prisutnošću arterijske hipertenzije, dok je viši PLR korelirao s višim brojem trombocita,

višim neutrofilima i nižim limfocitima, kao i s odsutnošću šećerne bolesti tipa 2 ($p < 0,050$ za sve analize). Karakteristike bolesnika i njihove korelacije s NLR i PLR u potpunosti su sažete u Tablici 1.

Tablica 1. Karakteristike pacijenata stratificirane prema omjeru neutrofila/limfocita (NLR) i omjeru trombocita/limfocita (PLR). Korišteni su hi-kvadrat test, Mann-Whitney U test i Kruskal-Wallis test.

Varijabla	n=107	NLR	PLR
Dob, godine (medijan, raspon)	68 (35-90)	rho=0,180, p=0,100	rho=-0,025, p=0,817
Ženski spol	58 (54,2%)	p=0,198	p=0,739
ET/PV/MF	44 (41,1%) / 35 (32,7%) / 28 (26,2%)	p=0,060	p=0,077
JAK2/CALR/neg.	78 (72,9%) / 16 (15%) / 13 (12,1%)	p=0,253	p=0,517
Ranija tromboza	22 (20,6%)	p=0,253	p=0,960
Arterijska hipertenzija	66 (61,7%)	p=0,045 ↑	p=0,927
Hiperlipidemija	41 (38,3%)	p=0,225	p=0,158
Šećerna bolest	16 (15%)	p=0,209	p=0,047 ↓
Pušenje	22 (20,6%)	p=0,139	p=0,395
Citoredukcija: Hidroksiureja=73 Interferoni=5 Ruksolitininib=3	81 (75,7%)	p=0,320	p=0,427
Leukociti, $\times 10^9/L$ (medijan, raspon)	7,6 (2,9-24)	rho=0,567, p<0,001	rho=0,167, p=0,126
Granulociti, $\times 10^9/L$ (median, raspon)	5,2 (1,5-17,4)	rho=0,753, p<0,001	rho=0,304, p=0,004
Limfociti, $\times 10^9/L$ (median, raspon)	1,6 (0,7-4,4)	rho=-0,506, p<0,001	rho=-0,488, p<0,001
Trombociti, $\times 10^9/L$, (median, raspon)	407 (56-1293)	rho=0,178, p=0,100	rho=0,819, p<0,001
Hemoglobin, g/L (median, raspon)	139 (79-192)	rho=-0,020, p=0,800	rho=0,026, p=0,811
Hematokrit (%)	43 (25-61,8)	rho=0,128, p=0,241	rho=0,091, p=0,403

Statistički značajne p vrijednosti su podebljane i postavljene na <0,050, ↑ označava povezanost u pozitivnom smjeru, ↓ označava povezanost u negativnom smjeru, NLR=omjer neutrofila i limfocita, PLR=omjer trombocita i limfocita, ET=esencijalna trombocitemija, PV=policitemija vera, MF=mijelofibroza, JAK=Janus kinaza 2, CALR=kalretikulin

Kao kontinuirana varijabla, NLR nije bio povezan ni s jednim od simptoma ocijenjenih MPN-SAF obrascem u ukupnoj kohorti, niti kada je stratificiran prema upotrebi citoreduktivnog liječenja ($p > 0,050$ za sve analize). S druge strane, viši PLR je slabo korelirao s višim skorom problema s koncentracijom (rho=0,271, $p=0,013$) i noćnim znojenjem (rho=0,277, $p=0,011$) u ukupnoj kohorti, kao i

s problemima koncentracije (rho=0,288, $p=0,022$) i bolovima u kostima (rho=0,297, $p=0,011$) u skupini s citoreduktivnim liječenjem, te umjereno s umorom (rho=0,505, $p=0,023$) u neliječenoj skupini. Nije bilo korelacija PLR ni sa jednim drugim simptomom povezanim s bolesti ($p > 0,050$ za sve analize). Detaljne korelacije NLR i PLR sa specifičnim MPN-SAF stavkama prikazane su u Tablici 2.

Tablica 2. Korelacije simptoma bolesnika stratificirane prema omjerima neutrofila/limfocita (NLR) i trombocita/limfocita (PLR). TSS=ukupan rezultat simptoma. Korištena je Spearmanova korelacija.

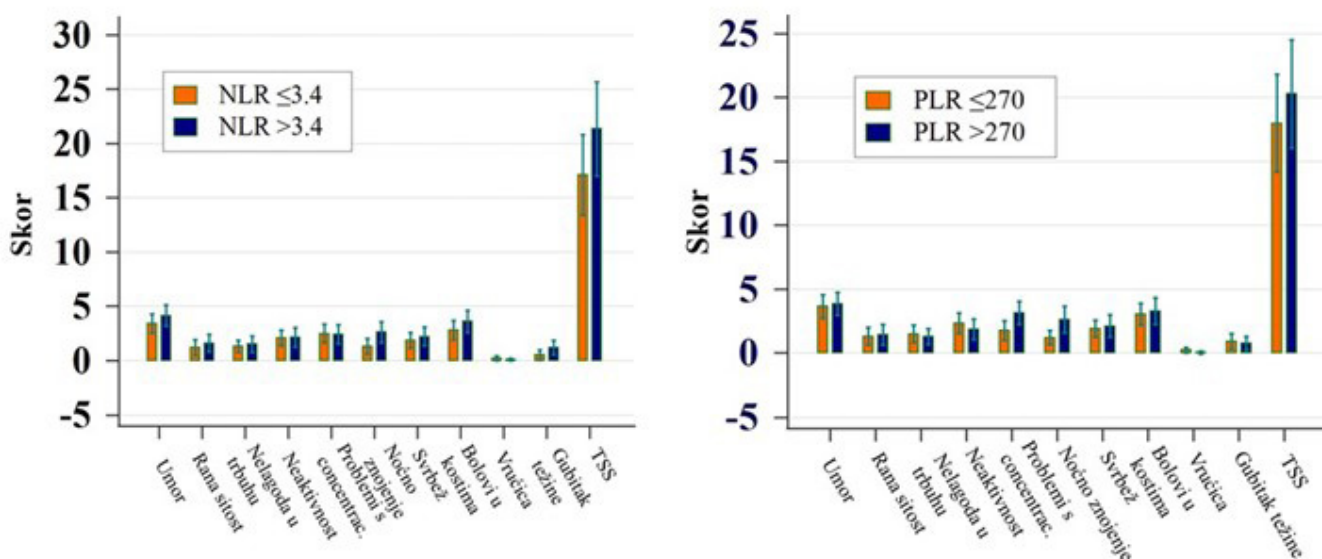
MPN-SAF stavka	Ukupno		Liječeni citoredukcijom		Neliječeni	
	NLR	PLR	NLR	PLR	NLR	PLR
Umor	rho=0,021, p=0,825	rho=0,111, p=0,314	rho=-0,060, p=0,597	rho=-0,001, p=0,942	rho=0,432, p=0,051	rho=0,505, p=0,023
Rana sitost	rho=0,041, p=0,667	rho=-0,001, p=0,998	rho=-0,020, p=0,841	rho=0,015, p=0,903	rho=0,152, p=0,521	rho=-0,071, p=0,763
Nelagoda u trbuhu	rho=0,042, p=0,969	rho=0,051, p=0,964	rho=0,175, p=0,170	rho=0,168, p=0,188	rho=0,279, p=0,232	rho=-0,246, p=0,295
Neaktivnost	rho=-0,075, p=0,495	rho=0,058, p=0,598	rho=-0,175, p=0,170	rho=-0,036, p=0,778	rho=0,279, p=0,232	rho=0,307, p=0,187
Problemi s koncentracijom	rho=-0,070, p=0,496	rho=0,271, p=0,013	rho=0,025, p=0,841	rho=0,288, p=0,022	rho=-0,146, p=0,536	rho=0,233, p=0,342
Noćno znojenje	rho=-0,020, p=0,851	rho=0,277, p=0,011	rho=0,036, p=0,779	rho=0,236, p=0,061	rho=0,426, p=0,062	rho=0,377, p=0,100
Svrbež	rho=0,010, p=0,973	rho=-0,057, p=0,604	rho=-0,070, p=0,580	rho=-0,035, p=0,780	rho=0,251, p=0,285	rho=-0,132, p=0,576
Bolovi u kostima	rho=0,128, p=0,246	rho=0,135, p=0,223r	rho=0,162, p=0,203r	rho=0,297, p=0,017	rho=0,105, p=0,656	rho=-0,308, p=0,186
Vrućica	rho=-0,111, p=0,316	rho=-0,177, p=0,108	rho=-0,145, p=0,255	rho=-0,162, p=0,204	rho=-0,01, p=0,937	rho=-0,024, p=0,341
Gubitak tjelesne težine	rho=0,214, p=0,051	rho=0,061, p=0,580	rho=0,011r, p=0,906	rho=0,132, p=0,300	rho=-0,100, p=0,631	rho=-0,219, p=0,352
TSS	rho=0,050, p=0,607	rho=0,179, p=0,103	rho=-0,02, p=0,867	rho=0,210, p=0,098	rho=0,021, p=0,868	rho=0,089, p=0,708

Statistički značajne p vrijednosti su podebljane i postavljene na <0,050, korištena je Spearmanova korelacija, NLR=omjer neutrofila/limfocita, PLR=omjer trombocita/limfocita.

Specifični simptomi bolesnika zatim su stratificirani prema medijanima NLR (3,4) i PLR (270). Kao što je prikazano na Slici 1, nije bilo statistički značajnih povezanosti višeg NLR i PLR s bilo kojim simptomima bolesti mjereno MPN-SAF upitnikom (p>0,050 za sve analize). Na kraju, u višestrukoj regresijskoj analizi, viši NLR (p=0,198) niti viši PLR

(p=0,855) nisu bili povezani s višim TSS kada su korigirani za spol (ženski) (t=2,84, p=0,005), citoreduktivni tretman (t=-1,91, p=0,050), povišenu dob (p=0,137), MPN podtip (p=0,832) ili prisutnost najmanje jednog kardiovaskularnog faktora rizika (p=0,130).

Slika 1. Pojedinačni simptomi bolesnika s MPN razvrstani prema medijanu omjera neutrofila/limfocita (NLR) i trombocita/limfocita (PLR).



Rasprava

Unatoč tome što su kliničke studije pokazale da smanjenje NLR tijekom liječenja korelira s padom JAK2 VAF i poboljšanim kliničkim ishodima [6], ovo istraživanje dovodi u pitanje pretpostavku da omjeri triju sistemskih upalnih krvnih stanica (neutrofil, limfociti i trombociti) također mogu odražavati i aktivnost citokina koji uzrokuju simptome u MPN. U ovom istraživanju taj učinak nije bio prisutan bez obzira na citoreduktivni tretman; međutim, hidroksiureja je bila pretežno korištena u ovoj skupini bolesnika, stoga nije poznato da li promatrani rezultati također opstaju tijekom liječenja drugim lijekovima, npr. interferonima ili ruxolitinibom, ili tijekom kombinirane terapije. Slabe korelacije PLR kao kontinuirane varijable s nekim od stavki MPN-SAF-a mogu biti uzrokovane malom veličinom uzorka ili slučajnošću sama po sebi, i potrebna su daljnja istraživanja na većem broju MPN bolesnika kako bi se ovi nalazi potvrdili. Povezanost ženskog spola s većim opterećenjem simptoma u MPN prethodno je zabilježena [8].

Ograničenja ove studije su relativno mali uzorak, posebno s obzirom na različite fenotipove bolesti unutar spektra MPN, te činjenica da je hidroksiureja bila najčešće korištena citoredukcija. Ipak, predstavljeni podaci sugeriraju da omjeri upalnih različitih krvnih stanica i citokini koji generiraju simptome mogu predstavljati biološki različite procese u MPN. Stoga normalizacija NLR i PLR tijekom liječenja ne mora nužno značiti poboljšanje i u opterećenju simptomima. Ovo opažanje može biti klinički relevantno, posebno kada se uzme u obzir da se NLR sve više predlaže kao zamjenski biomarker učinkovitosti liječenja MPN. Budući da se od modernih kliničkih ispitivanja koja testiraju nove lijekove u bolesnika s MPN traži da pokažu pozitivan učinak na opterećenje simptomima i učinak na kvalitetu života kako bi bili odobreni, potrebna su prospektivna klinička ispitivanja ili post-hoc analize dostupnih podataka iz već objavljenih randomiziranih kliničkih ispitivanja kako bi se razjasnilo da li su longitudinalne promjene NLR i PLR tijekom liječenja različitim citoreduktivnim lijekovima povezane s dinamikom simptoma bolesnika s MPN.

Literatura

1. Geyer HL, Dueck AC, Scherber RM, Mesa RA. Impact of Inflammation on Myeloproliferative Neoplasm Symptom Development. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:284706.
2. Arsenovic I, Milic N, Grubor N, i sur. Thrombo-vera: a new thrombosis risk model for polycythemia vera using modern variable selection methods. *Expert Rev Hematol.* 2025;18(8):661-671.
3. Krečak I, Holik H, Morić Perić M, i sur. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as prognostic biomarkers in polycythemia vera. *Int J Lab Hematol.* 2022;44(4):e145-e148.
4. Lucijanic M, Cicic D, Stoos-Veic T, i sur. Elevated Neutrophil-to-Lymphocyte-ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Myelofibrosis: Inflammatory Biomarkers or Representatives of Myeloproliferation Itself? *Anticancer Res.* 2018;38(5):3157-3163.
5. Barbui T, Carobbio A, Ghirardi A, i sur. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator of mortality in Polycythemia Vera: insights from a prospective cohort analysis. *Blood Cancer J.* 2024;14(1):195
6. Barbui T, Ghirardi A, Empson V, i sur. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio as surrogate for JAK2^{V617F} suppression and event-free survival in polycythemia vera. *Blood Cancer J.* 2025;15(1):132.
7. Khoury JD, Solary E, Abla O, i sur The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 202236(7):1703-1719
8. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, i sur. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol.* 2012;30(33):4098-103.

Poslijetransplantacijska limfoproliferativna bolest

Delfa Radić-Krišto^{1,2}, Vibor Milunović¹, Marin Kursar¹, Inga Mandac Smoljanović^{1,2}

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Poslijetransplantacijska limfoproliferativna bolest (PTLD) potencijalno je po život opasna komplikacija uglavnom transplantacije solidnih organa, rjeđe, alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica, s incidencijom od 2 do 20%. PTLD ima složenu patogenezu i nisu svi aspekti dobro shvaćeni do danas, međutim, dio slučajeva snažno je povezan s Epstein-Barr virusom.

PTLD uglavnom nastaje iz B stanica, ali se rijetko može razviti iz T ili NK stanica. Više od polovice PTLD-a B-stanica uzrokovano je abnormalnom ekspanzijom B stanica zaraženih Epstein-Barr virusom (EBV). PTLD-i koji nisu B-stanični obično nisu povezani s EBV-om. Javljaju se nakon dugog razdoblja latencije nakon transplantacije i povezani su s agresivnijim tijekom i lošom prognozom, s medijanom ukupnog preživljavanja (OS) od ~6 mjeseci. Veća pojavnost PTLD-a uočena je kod multiorganjskih i crijevnih (<20%), plućnih (3–10%) i srčanih (2–8%) transplantacija zbog produljene potrebe za imunosupresivnom terapijom (IST) i veće razine IST kako bi se spriječilo odbacivanje alografta. Bez obzira na uzrok, PTLD je povezan sa značajnim morbiditetom i mortalitetom.

Patogeneza bolesti

PTLD ima složenu patogenezu i nisu svi aspekti dobro shvaćeni do danas; međutim, većina slučajeva PTLD-a povezana je s EBV-om. EBV infekcija je gotovo sveprisutna, s više od 90% odraslih koji pokazuju EBV seropozitivnost. EBV ima nekoliko različitih obrazaca ekspresije gena, što definira različite programe latencije. Tijekom latencije tipa III, koja se javlja ubrzo nakon infekcije i poznata je i kao program proliferacije, eksprimira se cijeli niz latentnih EBV gena, uključujući šest nuklearnih antigena (EBNA-1, -2, -3A, -3B, -3C i -LP) i tri proteina latentne membrane (LMP-1, -2A i -2B), kao i nekoliko neprevedenih RNA.

Kod imunokompetentnih osoba, proliferaciju EBV-om zaraženih B-stanica kontrolira snažan citotoksični T-limfocitni odgovor stvaranjem interferona gama (IFN- γ), interleukina 2 (IL-2) i faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α) koji brzo uklanjaju veliku većinu zaraženih B-stanica.

Ukoliko postoji disfunkcija imunološkog odgovo-

ra, omogućena je proliferacija abnormalnih klonova B limfocita (najčešće zaraženih EBV-om), koji se na kraju transformiraju u PTLD. Mala subpopulacija B-stanica zaraženih EBV-om perzistira tijekom cijelog života domaćina smanjujući ekspresiju virusnog antigena i izbjegavajući imunološki nadzor.

Manje se zna o patogenezi EBV-negativnog PTLD-a. Vjeruje se da je sličan onom kod de novo ne-Hodgkinovog limfoma (NHL) kod imunokompetentnih domaćina na temelju dostupnih molekularnih i imunohistokemijskih podataka, a ne kao pravi PTLD.

Iz kliničke perspektive, EBV-negativni PTLD obično se javlja kod starijih primatelja transplantata, ima dulju latenciju nakon transplantacije, obično je povezan s transplantacijom solidnih organa (SOT) i obično ima visokorizične citogenetske značajke.

Jasno je da se biologija EBV-pozitivnih naspram negativnih slučajeva PTLD-a značajno razlikuje iz genetske perspektive. EBV-pozitivni slučajevi imaju rjeđe i manje složene kromosomske molekularne abnormalnosti, dok EBV-negativni slučajevi mogu biti povezani sa složenim kariotipovima, koji se obično vide u slučajevima difuznog limfoma velikih B-stanica u imunokompetentnih pacijenata. Unatoč jasnim razlikama u biologiji bolesti, nije utvrđena jasna razlika u prognozi ili odgovoru na dostupne terapije između EBV-pozitivnih i EBV-negativnih slučajeva. Međutim, bilo je izvješća o EBV negativnosti koja služi kao nepovoljan prognostički faktor. Jedna studija pokazala je da je medijan ukupnog preživljavanja (OS) EBV-negativnih pacijenata s PTLD-om bio značajno lošiji u usporedbi s EBV-pozitivnim pacijentima (1 naspram 37 mjeseci). Nasuprot tome, velika retrospektivna analiza CIBMRT-a nije pokazala utjecaj EBV statusa na preživljenje. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje definirala složena molekularna osnova PTLD-a i stvorio točniji klasifikacijski sustav s boljom prognostičkom sposobnošću, jer će to omogućiti individualiziraniji pristup terapiji.

Patogeneza EBV-negativnog PTLD-a je neizvjesna, s nekoliko predloženih etiologija, uključujući drugu virusnu infekciju, nedetektabilnu EBV infekciju zbog gubitka EBV-a ili tehničkih razloga, produljenu imunosupresiju i kroničnu antigensku sti-

mulaciju povezanu s transplantacijom. Uz iznimku rijetkih PTLD-ova pozitivnih na humani herpesvirus 8 (HHV8), povezanost razvoja PTLD-a s virusnom infekcijom osim EBV-a ostaje nedokazana.

Pathistološka klasifikacija

Nekoliko izdanja klasifikacije tumora hematopoetskog i limfoidnog tkiva Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) uključilo je dijagnostičke kriterije za različite vrste PTLD-a.

Revidirano 4. izdanje klasifikacije WHO-a prepoznalo je četiri glavne kategorije PTLD-a.

Nedestruktivni PTLD. Kao što ime sugerira, nedestruktivni PTLD-ovi čuvaju arhitekturu zahvaćenog tkiva, obično tonzila i limfnih čvorova. Ove lezije su poliklonski miješani limfocitni i plazmocitni infiltrati koji pokazuju spektar sazrijevanja B-stanica. Nedostaju im histološke značajke dijagnostičke za maligni limfom. Kategorija nedestruktivnih PTLD-ova dalje se *dijeli na tri histološka podtipa*: infektivna mononukleoza, plazmocitna hiperplazija i floridna folikularna hiperplazija.

Infektivna mononukleoza PTLD ima histološki izgled povezan s primarnom EBV infekcijom kod imunokompetentnog domaćina, s interfolikularnom ekspanzijom sastavljenom od malih limfocita, plazma stanica i obično čestih većih transformiranih limfoidnih stanica poznatih kao imunoblasti.

Plazmacitna hiperplazija sastoji se od politipskih plazma stanica, malih limfocita i povremenih imunoblasta.

Floridna folikularna hiperplazija sastoji se od reaktivnih sekundarnih folikula s istaknutim germinativnim centrima.

Većina nedestruktivnih slučajeva PTLD-a su EBV-pozitivni i formiraju masovne lezije, a te karakteristike pomažu u razlikovanju plazmocitne hiperplazije i floridne folikularne hiperplazije, koje inače imaju nespecifične histološke nalaze, od reaktivnih limfoidnih ili plazmocitnih proliferacija.

Polimorfni PTLD. Polimorfni PTLD-i su također heterogene mješavine limfocitnih i plazmocitnih komponenti koje pokazuju puni raspon sazrijevanja B-stanica, uključujući limfocite male do srednje veličine, plazma stanice i imunoblaste. Međutim, za razliku od nedestruktivnog PTLD-a, polimorfni slučajevi PTLD-a povezani su s uklanjanjem arhitekture temeljnog tkiva i obično pokazuju klonske preraspodjele IgH, što odražava pojavu klonske populacije B-stanica.

Histološki nalazi kod polimorfnog PTLD-a ne ispunjavaju kriterije nijednog od prepoznatih tipova limfoma opisanih kod imunokompetentnih domaćina, ali mogu imati nekrozu i/ili povećane velike limfoidne stanice ili stanice Reed-Sternbergovog tipa, što u nekim slučajevima otežava razlikovanje od monomorfnog PTLD-a.

Monomorfni PTLD. Čine većinu slučajeva PTLD-a, klonske su limfoidne ili plazmocitne proliferacije koje ispunjavaju dijagnostičke kriterije za jedan od ne-Hodgkinovih limfoma ili neoplazmi plazma stanica prepoznatih kod pacijenata bez imunosupresije.

Monomorfni slučajevi PTLD-a mogu biti B-staničnog ili T/NK-staničnog podrijetla i dalje se kategoriziraju prema limfomu kojem nalikuju kod imunokompetentnih domaćina. Većina slučajeva monomorfnog PTLD-a su neoplazme B-stanica, najčešće difuzni limfom velikih B-stanica. Histološki to su maligne proliferacije sastavljene od velikih atipičnih limfoidnih stanica koje ekspresiraju markere B-stanica i obično pokazuju povećanu stopu proliferacije, apoptozu i nekrozu. DLBCL-ovi nakon transplantacije mogu biti EBV-pozitivni i EBV-negativni.

Profil ekspresije gena i imunohistokemijsko bojenje korišteni su za klasifikaciju slučajeva DLBCL-a kod imunokompetentnih ispitanika koji mogu biti podrijetla stanica germinativnog centra ili stanica koje nisu germinativni centri. U PTLD-u, EBV-pozitivni slučajevi DLBCL-a pretežno imaju imunofenotip stanica koje nisu iz germinativnog centra, dok značajna podskupina EBV-negativnih slučajeva DLBCL-a potječe iz stanica germinativnog centra. Važno je napomenuti da se indolentne neoplazme B-stanica koje nastaju u posttransplantacijskom okruženju, s izuzetkom rijetkih EBV-pozitivnih MALT limfoma koji se prvenstveno javljaju u koži ili potkožnom tkivu, ne smatraju PTLD-om.

Klasični PTLD s Hodgkinovim limfomom. Klasični Hodgkinov limfom (PTLD) je najmanje uobičajena kategorija PTLD-a. Ovi PTLD-i ispunjavaju dijagnostičke kriterije za klasični Hodgkinov limfom, s relativno malim brojem malignih Reed-Sternbergovih stanica u neneoplastičnoj upalnoj pozadini i pretežno su EBV-pozitivni. Budući da se stanice slične Reed-Sternbergu mogu vidjeti i u drugim podtipovima PTLD-a, dijagnoza klasičnog Hodgkinovog limfoma (PTLD) zahtijeva prisutnost i morfoloških i imunofenotipskih nalaza karakterističnih za klasični Hodgkinov limfom izvan poslijetransplantacijske bolesti.

transplantacijskog okruženja.

Najčešći podtip je monomorfni i čini 75% svih PTLD-a. Budući da se s patološkog aspekta ne može razlikovati od sporadičnih B-staničnih ne-Hodgkinovih limfoma, slijedi podklasifikaciju ne-Hodgkinovih B-staničnih malignih bolesti. Važno je napomenuti da je najčešći tip monomorfnog PTLD-a, PTLD sličan DLBCL-u. Imunohistokemijske i analize ekspresije gena su pokazale da su, za DLBCL podtip PTLD-a, EBV-negativni slučajevi obično porijeklom iz germinativnog centra, dok EBV-pozitivni slučajevi izražavaju profil postgerminativnog centra.

Folikularni limfomi i kronična limfocitna leukemija (KLL) ne smatraju se PTLD-om. Limfomi plaštenih stanica također se u velikoj većini ne smatraju PTLD-om; međutim, EBV-pozitivni limfom limfoidnog tkiva povezanog sa sluznicom (MALT) nedavno je uvršten kao vrsta PTLD-a u najnoviju

klasifikaciju WHO-a.

Većina histoloških podtipova ima snažnu povezanost s EBV-om, što se opaža u gotovo svim slučajevima nedestruktivnog PTLD-a. Nedestruktivni oblici su entiteti s ranim početkom i manje su agresivni, prezentiraju se blažim simptomima. Poli- ili monoklonski podtipovi također mogu biti uzrokovani EBV-om. Slučajevi koji nisu povezani s EBV-om obično pokazuju monomorfnu morfologiju. Čini se da podtip bolesti ima prognostičku vrijednost. Monomorfni T-stanični PTLD karakteriziraju najniže ukupne stope preživljenja u usporedbi sa svim ostalim podtipovima. Burkitt-ov podtip monomorfnog B-staničnog PTLD-a također se čini povezanim sa slabim OS-om. U Tablici 1. prikazana je klasifikacija PTLD-a.

Tablica 1. Patološka klasifikacija PTLD-a prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji.

Klasifikacija WHO-a, revidirano ⁴ . izdanje	Međunarodna konsenzusna klasifikacija	Klasifikacija WHO-a, ⁵ . izdanje
Nedestruktivni podtipovi PTLD-a: ● Plazmacitna hiperplazija ● Infektivna mononukleoza ● Floridna folikularna hiperplazija	Nedestruktivni podtipovi PTLD-a: ● Plazmacitna hiperplazija ● Infektivna mononukleoza ● Floridna folikularna hiperplazija	Hiperplazija koja nastaje kod imunodeficijencije/disregulacije Podtipovi: ● Plazmacitna hiperplazija ● Infektivna mononukleoza Floridna folikularna hiperplazija
Polimorfni PTLD	Polimorfni PTLD	Polimorfni limfoproliferativni poremećaj koji nastaje uslijed imunodeficijencije/disregulacije
Monomorfni B- i T-stanični PTLD dodatno kategoriziran na temelju klasifikacije B-staničnih i T-staničnih limfoma u imunokompetentnih domaćina	Monomorfni B- i T-stanični PTLD dodatno kategoriziran na temelju klasifikacije B-staničnih i T-staničnih limfoma u imunokompetentnih domaćina	Limfomi koji nastaju uslijed imunodeficijencije/disregulacije dodatno su kategorizirani na temelju klasifikacije B-staničnih i T-staničnih limfoma u imunokompetentnih domaćina
Klasični Hodgkinov limfom, PTLD	Klasični Hodgkinov limfom, PTLD	Limfomi koji nastaju uslijed imunodeficijencije/disregulacije, dalje kategorizirani kao klasični Hodgkinov limfom

Kliničke značajke i dijagnoza

Incidencija PTLD-a je bimodalna, s podtipovima ranog i kasnog početka. Tipično, incidencija PTLD-a je visoka unutar prve godine transplantacije (rani početak) i kod primatelja aloHSCT-a i kod primatelja SOT-a. Međutim, s obzirom na nedavni napredak u liječenju koji dovodi do produljenog preživljenja, kasni početak PTLD-a definira se nakon više od 5 godina, pa čak i 15-20 godina nakon transplantacije,

fenomen koji se najčešće viđa kod primatelja SOT-a. Rana pojavnost PTLD-a uglavnom je povezana s EBV-om (>90% slučajeva), dok kasna PTLD pojava često može biti EBV-negativna. Nedavna studija na pacijentima s transplantacijom jetre pokazala je 91% odnosno 66% EBV-pozitivnosti u slučajevima PTLD-a s ranim i kasnim početkom.

Štoviše, utvrđeno je da je 88% vrlo ranih slučajeva PTLD-a nakon SOT-a u odnosu na 52% slučajeva

PTLD-a s kasnim početkom nakon transplantacije bubrega bilo EBV-pozitivno. Slične učestalosti zabilježene su i u drugim studijama. Osim toga, rani PTLD obično se prezentira s nedestruktivnom ili polimorfnom histologijom, dok je kasni PLTD obično monomorfne prirode.

Post-aloHSCT PTLD potječe od B limfocita donora i gotovo je isključivo povezan s EBV-om te se javlja tijekom prve godine nakon transplantacije, posebno unutar prvih 2-6 mjeseci. Kasni početak PTLD-a nakon aloHSCT-a vrlo je rijedak entitet.

Nasuprot tome, PTLD nakon SOT-a uglavnom nastaje od B limfocita primatelja i može se pojaviti i godinama nakon transplantacije, pri čemu ovi slučajevi obično nisu povezani s EBV infekcijom. Obično je svaki rani početak PTLD-a uzrokovan EBV-om i prezentira se nedestruktivnim ili polimorfnim patološkim podtipovima.

PTLD karakterizira heterogena klinička slika, od asimptomatske do po život opasne, uključujući spontanu lizu tumora i zatajenje organa. Simptomi mogu uključivati umor, malaksalost i simptome slične mononukleozi, ili čak B-simptome (vrućica, gubitak težine, noćno znojenje). Često se brzo razvija što zahtijeva brzu dijagnozu i liječenje. Neka od najčešćih mjesta za razvoj bolesti su limfni čvorovi, tonzile, slezena i koštana srž, ali i solidni organi poput jetre, pluća i bubrega. U usporedbi s limfomima kod imunokompetentnih domaćina, češće je povezan s ektranodalnom zahvaćenošću.

Patohistološka dijagnoza tkiva i dalje je zlatni standard, iako se na nekim teško dostupnim mjestima, poput mozga, koristi kombinacija kliničkih, laboratorijskih i slikovnih značajki za postavljanje pretpostavljene dijagnoze PTLD-a. Nakon histopatološke potvrde, potrebno je točno određivanje kliničkog stadija. Iste smjernice za određivanje stadija koje su već utvrđene za limfome kod imunokompetentnih domaćina trebale bi se koristiti i za PTLD. 18F-fluorodeoksiglukoza pozitronska emisijska tomografija (FDG-PET) u kombinaciji s kompjuteriziranom tomografijom (CT) predložena je kao vrlo osjetljiva slikovna metoda za određivanje stadija. PET-CT se obično preporučuje u početnoj dijagnostici. Ako nije dostupan, umjesto toga treba napraviti CT prsnog koša, abdomena i zdjelice. Na temelju opterećenja bolešću prikazanog na početnom snimanju i kliničkoj slici, treba razmotriti daljnje dijagnostičke pretrage, kao što su magnetska rezonancija (MRI) ili CT mozga/orbita/sinusa, lumbalnu punkciju u slučaju neuroloških simptoma i/ili biopsija koštane srži.

Čimbenici rizika

Karakteristike povezane s lošijim preživljavanjem bile su dijagnoza unutar prve godine nakon transplantacije, monoklonalni tumori i prezentacija sindroma sličnog infektivnoj mononukleozi.

Zahvaćenost središnjeg živčanog sustava (SŽS) kod EBV-PTLD-a nagovještava vrlo lošu prognozu. U seriji slučajeva PTLD-a SŽS-a nakon HSCT-a, 7 od 9 pacijenata umrlo je u prosjeku 17 dana od dijagnoze. Nekoliko je studija pokušalo identificirati prognostičke čimbenike za ishode PTLD-a. Na primjer, Evens i sur. identificirali su hipoalbuminemiju kao snažan prognostički čimbenik u svojoj multicentričnoj studiji na 80 odraslih primatelja SOT-a s PTLD-om. Slično tome, Khedmat i Taheri proveli su pregled literature i pronašli dokaze koji upućuju na to da CD20-pozitivna PTLD predskazuje raniju pojavu bolesti i lošiji ishod.

LeBlond i suradnici primijenili su Međunarodni prognostički indeks (IPI) za ne-Hodgkinov limfom na seriju od 61 odraslog pacijenta s PTLD-om nakon transplantacije bubrega, pluća, jetre ili srca kako bi analizirali čimbenike koji mogu biti prediktivni za kraće preživljavanje. U univarijantnoj analizi utvrđeno je da su sljedeće značajke prognostički loše:

- Opće stanje bolesnika (Performance status PS) ≥ 2 ;
- Povećani broj zahvaćenih regija (tj. >1 u odnosu na 1);
- Primarna zahvaćenost središnjeg živčanog sustava (SŽS);
- Podrijetlo T-stanica;
- Monoklonalnost;
- Neotkrivanje EBV-a u tumoru;
- Liječenje temeljeno na kemoterapiji (uz smanjenje imunosupresije).

U multivarijantnoj analizi, PS manji od 2 i smanjeni broj mjesta bolesti (tj. 1 vs > 1) bili su povezani s poboljšanim preživljavanjem. Ove odrednice korištene su za identifikaciju 3 razine stratifikacije rizika u smislu vjerojatnosti preživljavanja.

Za pacijente sa srednjim rizikom (tj. PS ≥ 2 ili 2 ili više mjesta), medijan vremena preživljenja s liječenjem bio je 34 mjeseca. Za pacijente visokog rizika (tj. PS ≥ 2 i 2 ili više mjesta), medijan vremena preživljenja bio je 1 mjesec. Vrijeme preživljenja za pacijente niskog rizika (tj. PS < 2 i < 2 mjesta) nije definirano. Utvrđeno je da je ovaj sustav stratifikacije rizika korisniji u određivanju prognoze za pacijente s PTLD-om od IPI-ja koji se koristi za imunokompetentne pacijente s ne-Hodgkinovim limfomom.

Iako je predložen niz prognostičkih bodova u

različitim populacijama s transplantacijom, nije dan nije eksterno validiran ili široko prihvaćen. Rijetkost i klinička raznolikost bolesti, kao i priroda izvještavanja o slučajevima PTLD-a, koja je često retrospektivna i iz studija jedne institucije, doprinijeli su izazovu razvoja i validacije univerzalno prihvaćenog sustava klasifikacije rizika.

Liječenje

Temelj početnog liječenja PTLD-a je smanjenje ili prekid imunosupresije, što u nekim situacijama može preokrenuti limfoproliferativni proces. Ovaj potencijal za reverzibilnost smanjenjem imunosupresije razlikuje PTLD od neoplastičnih limfoproliferativnih poremećaja koji se javljaju kod imunokompetentnih pacijenata. Smanjenje imunosupresije također nosi rizik od izazivanja disfunkcije ili gubitka alografta i nije uvijek izvedivo, ovisno o presađenom organu ili kliničkoj situaciji. Pacijente treba upoznati s rizicima bolesti i njezina liječenja.

Liječenje PTLD-a obično uključuje postupni pristup, balansirajući kontrolu PTLD-a s očuvanjem alografta i nuspojavama terapije. Suradnja između specijalista ključna je za procjenu vremena dijagnoze PTLD-a u odnosu na transplantaciju, stupanj potrebne imunosupresije, funkciju alografta, histološki podtip i opće zdravstveno stanje pacijenta pri razmatranju dostupnih mogućnosti liječenja.

Prva linija liječenja je smanjenje imunosupresije (SIS) kako bi se poboljšao imunitet aloreaktivnih T-stanica. Stope odgovora na samo smanjenje imunosupresije u retrospektivnim studijama uvelike se kreću od 43 do 63% i veće su kod bolesnika s nedestruktivnim i EBV pozitivnim PTLD-om. Potrebno je pažljivo praćenje zbog povećanog rizika od odbacivanja organa i gubitka transplantata sa smanjenjem imunosupresije. U rijetkim okolnostima kada je PTLD lokaliziran, kirurško uklanjanje lezije također može imati značajnu ulogu u liječenju.

Za pacijente koji ne reagiraju na smanjenje imunosupresije ili imaju visok rizik od razvoja odbacivanja i nisu kandidati za SIS, monoterapija rituksimabom često je sljedeća linija liječenja CD20 pozitivne PTLD. Rituksimab je monoklonsko antitijelo protiv CD20 koje cilja CD20, transmembranski protein prisutan na gotovo svim B stanicama, i smanjuje proliferaciju B stanica. Prospektivna ispitivanja monoterapije rituksimabom koja su procjenjivala 3-o ili 4-o tjedne doze izvijestila su o ukupnim stopama odgovora ORR od 44–79% s potpunim odgovorom od 25%–53%. Dugoročno preživljavanje pacijenata koji postignu CR na sam rituksimab izvrsno

je s preživljavanjem specifičnim za bolest nakon 10 godina od 88%.

Međunarodno prospektivno ispitivanje faze II PTLD-1 odraslih osoba s PTLD transplantiranim solidnim organom uvelo je sekvencijalni pristup liječenju stratificiran prema riziku. Bolesnici s potpunom remisijom nakon četiri doze indukcijske terapije rituksimabom zatim su primali dodatne doze svakih 21 dan s procijenjenim trogodišnjim preživljavanjem bez progresije bolesti (PFS) od 89% i ukupnim preživljavanjem (OS) od 91%. Bolesnici s djelomičnim odgovorom (PR) ili progresivnom bolešću zatim su primali kemoterapiju s R-CHOP-om (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon). Za ovu skupinu bolesnika kojima je bila potrebna kemoterapija, ORR je bio 88%, sa 70% potpunom remisijom i smrtnošću povezanom s liječenjem od 8%, što ističe rizik od toksičnosti kemoterapije u ovoj populaciji bolesnika. Budući da PTLD nastaje iz temeljnog imunodeficientnog okruženja, načini liječenja usmjereni za limfome povezane sa sindromom stečene imunodeficiencije, kao što je DA-EPOCH-R (etopozid prilagođen dozi, prednizon, vinkristin, ciklofosamid, doksorubicin i rituksimab) također su ispitani kod uznapređovalog PTLD-a s učinkovitošću i podnošljivošću usporedivom s R-CHOP-om. Sveukupno, korištenje sekvencijalnog liječenja stratificiranog prema riziku kod bolesnika s PTLD-om, posebno podtipom polimorfnih ili difuznih velikih B-stanica (DLBCL), dovelo je do dobrih ishoda i smanjene smrtnosti povezane s liječenjem.

Rijetki podtipovi PTLD-a, uključujući Hodgkinov limfom, T-stanični limfom i limfom središnjeg živčanog sustava (SŽS), obično ne reagiraju na monoterapiju RIS-om ili rituksimabom te ih treba liječiti standardnom kemoimunoterapijom za specifičnu histologiju. Bolesnici s Hodgkinovim limfomom PTLD-a liječeni standardnim protokolima Hodgkinove kemoterapije imaju povoljne ishode, iako ne tako dobre kao kod bolesnika bez imunokompromitiranosti liječenih sličnim protokolima. Modifikacije doze kemoterapije česte su zbog komorbiditeta bolesnika. PTLD T-staničnog limfoma, uključujući periferni T-stanični limfom, hepatosplenički T-stanični limfom i anaplastični velikostanični limfom, često nije povezan s EBV-om, javlja se kasnije od B-staničnog PTLD-a i obično ima lošu prognozu. PTLD koji zahvaća SŽS također ima lošu prognozu. Liječenje uključuje kemoterapiju s visokim dozama metotreksata, veće doze rituksimaba intravenski i intratekalno, radioterapiju i EBV citotoksične T-lim-

focite (EBV-CTL).

IVIG se koristi kao dodatna terapija u liječenju PTLD-a. Nedostatak ili odsutnost antitijela protiv jednog od EBNA-a kod pacijenata nakon transplantacije povezana je s naknadnim razvojem PTLD-a. Izviješteno je da je smanjenje virusnog opterećenja EBV-a povezano s povećanim razinama antitijela protiv Epstein-Barr nuklearnih antigena (EBNA). Ova dva čimbenika pružaju opravdanje za primjenu IVIG-a u liječenju PTLD-a. IVIG ili imunoglobulin protiv citomegalovirusa (CMV) (CytoGam), koji sadrži anti-EBV antitijela, najčešće se primjenjuje u kombinaciji s antivirusnom terapijom kao profilaksa protiv CMV-a kod bolesnika sa SOT-om ili HSCT-om. Ova profilaktička primjena protiv CMV-a također može pružiti određenu zaštitu od razvoja EBV-PTLD-a. U kliničkoj praksi, ova se strategija često provodi kod bolesnika sa SOT-om s rastućim virusnim opterećenjem EBV-a koji se smatraju rizičnima za razvoj PTLD-a.

Postoje ograničene serije slučajeva vezanih uz liječenje PTLD-a CAR-T staničnom terapijom. Nedavna multicentrična retrospektivna studija triju primatelja plućnog transplantata liječenih Axicabtagene ciloleucelom (Axicel) za R/R PTLD rezultirala je potpunim ili djelomičnim odgovorom kod sva tri pacijenta, iako je jedan kasnije razvio odbacivanje alografta. Svi pacijenti su prethodno primili više linija terapije, uključujući kemoimunoterapiju, a jedan je pacijent također primao EBV-specifičnu T-staničnu terapiju (Tabelecleucel). Imunosupresija (IST) je zadržana u vrijeme limfodeplecije i ponovno uvedena varijabilno nakon CAR-T, ovisno o riziku od odbacivanja u odnosu na rizik od relapsa/ponovnog pojavljivanja. Sindrom oslobađanja citokina (CRS) uočen je u svim slučajevima, ali je bio blag, javio se rano nakon CAR-T i učinkovito se liječio tocilizumabom s/bez deksametazona.

Autori su istaknuli kako je individualizirana i promišljena modifikacija IST-a oko infuzije CAR-T-a ključna za uravnoteženje učinkovitosti i recidiva bolesti s očuvanjem alografta pluća.

Ovi slučajevi ističu ograničenja trenutnih CAR-T studija, koje su isključile ovu visokorizičnu, imunološki složenu populaciju pacijenata, te naglašavaju potrebu za daljnjim publikacijama u ovoj podskupini pacijenata kako bi se bolje razumjelo kako upravljati imunosupresijom oko CAR-T-a.

Kako je već ranije navedeno, liječenje DLBCL-a kod primatelja transplantiranih solidnih organa zahtijeva pažljivo uravnoteženje terapijske učinkovitosti sa sigurnošću transplantacije. Kronična imuno-

supresija doprinosi razvoju PTLD-a narušavanjem imunološkog nadzora. Ipak, bitno je spriječiti odbacivanje alografta. Značajno je da monomorfni EBV-negativni PTLD manje reagira na samo smanjenje imunosupresije i obično zahtijeva sistemsku kemoterapiju, čak i uz smanjenu imunosupresiju.

Aktivni imunosupresivni lijekovi mogu oštetiti funkciju i proliferaciju T-stanica, potencijalno smanjujući učinkovitost terapije CAR-T stanicama. U multicentričnoj retrospektivnoj analizi pacijenata s relapsom PTLD-a liječenih terapijom CAR-T stanicama, 64% ih je potpuno prekinulo imunosupresiju prije infuzije CAR-T stanica. Iako ovaj pristup pojačava aktivnost CAR-T stanica, također povećava rizik od odbacivanja presatka. Doista, tri od 22 pacijenata u studiji doživjela su odbacivanje alografta nakon liječenja. Međutim, te su epizode bile podnošljive, a neki su pacijenti mogli nastaviti sa smanjenom imunosupresijom nakon postizanja kontrole limfoma.

Iako zasad na malim brojevima pacijenata, dosadašnja iskustva sa CAR-T u PTLD-u upućuju na to da je, uz odgovarajući odabir pacijenata, pažljivo praćenje i multidisciplinarno liječenje, terapija CAR-T stanicama i izvediva i učinkovita čak i u uvjetima potencijalnog odbacivanja alografta.

Zaključci

Ukratko, PTLD je rijetka i teška komplikacija primatelja aloHSCT-a ili SOT-a, uglavnom nastaje zbog primjene imunosupresije. Veliki broj slučajeva snažno je povezan s EBV infekcijom. Unatoč nedavnom napretku u terapiji i prevenciji, još uvijek postoji značajan nedostatak pristupa liječenju temeljenih na dokazima s obzirom na nedostatak velikih prospektivnih kliničkih ispitivanja. Novi terapijski modaliteti, koji se sve više koriste kod imunokompetentnih domaćina s limfomom, mogu igrati ulogu u terapijskom pristupu PTLD-a. Međutim, prvo je potrebno pažljivo istraživanje s obzirom na to da PTLD ima značajne razlike u usporedbi s limfomom kod imunokompetentnih domaćina, uključujući povećanu ranjivost i rizik od toksičnosti. Novi uvidi u patofiziologiju PTLD-a ključni su za razvoj klinički primjenjivijeg klasifikacijskog sustava, kao i za razvoj strategija specifičnih za podtipove kako bi se poboljšali ishodi pacijenata. S obzirom na rijetkost PTLD-a, suradnja više institucija ključna je za omogućavanje razvoja kliničkih ispitivanja faze II i III za procjenu intervencija liječenja u velikom broju slučajeva. To će pomoći u uspostavljanju smjernica specifičnih za bolest, i preventivnih i terapijskih, što je hitna i nezadovoljena potreba kod PTLD-a.

Literatura

1. Krishnan A, Wong G, Teixeira-Pinto A, Lim WH. Incidence and Outcomes of Early Cancers After Kidney Transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2022;35:10024 [
2. Dharnidharka VR. Comprehensive review of post-organ transplant hematologic cancers. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2018;18(3):537–49. [
3. Allen UD, Preiksaitis JK, Practice ASTIDCo. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33(9):e13652.
4. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson IV, Shah T. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. National Transplant Database. *Transplantation* 2012;94(10):990–8
5. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022;140(11):122
6. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1720–48.
7. Falini B, Martino G, Lazzi S. A comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas. *Leukemia* 2023;37(1):18–34
8. Martinez OM, Krams SM, Robien MA, Lapasaran MG, Arvedson MP, Reitsma A, et al. Mutations in latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus are associated with increased risk of posttransplant lymphoproliferative disorder in children. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2023;23(5):611–8.
9. Martinez OM, Krams SM, Robien MA, Lapasaran MG, Arvedson MP, Reitsma A, et al. Mutations in latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus are associated with increased risk of posttransplant lymphoproliferative disorder in children. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2023;23(5):611–8.
10. Opelz G, Dohler B. Lymphomas After Solid Organ Transplantation: A Collaborative Transplant Study Report. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2004;4(2):222–
11. Nourse JP, Jones K, Gandhi MK. Epstein-Barr Virus-related post-transplant lymphoproliferative disorders: pathogenetic insights for targeted therapy. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2011;11(5):888–95.
12. Luskin MR, Heil DS, Tan KS, Choi S, Stadtmauer EA, Schuster SJ, et al. The Impact of EBV Status on Characteristics and Outcomes of Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2015
13. Ferreira JF, Morscio J, Dierickx D, Vandenberghe P, Gheysens O, Verhoef G, et al. EBV-Positive and EBV-Negative Posttransplant Diffuse Large B Cell Lymphomas Have Distinct Genomic and Transcriptomic Features. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2016;16(2):414–25.
14. Guney E, Lucas CG, Singh K, Pekmezci M, Fernandez-Pol S, Mirchia K, et al. Molecular profiling identifies at least 3 distinct types of posttransplant lymphoproliferative disorder involving the CNS. *Blood Adv* 2023;7(13):3307–11
15. Rychert J, Danziger-Isakov L, Yen-Lieberman B, Storch G, Buller R, Sweet SC, et al. Multicenter comparison of laboratory performance in cytomegalovirus and Epstein-Barr virus viral load testing using international standards. *Clin Transplant* 2014;28(12):1416–23.
16. Cho YU, Chi HS, Jang S, Park SH, Park CJ. Pattern analysis of Epstein-Barr virus viremia and its significance in the evaluation of organ transplant patients suspected of having posttransplant lymphoproliferative disorders. *American journal of clinical pathology* 2014;141(2):268–74
17. Rees L, Tizard EJ, Morgan AJ, Cubitt WD, Finerty S, Oyewole-Eletu TA, et al. A phase I trial of epstein-barr virus gp350 vaccine for children with chronic kidney disease awaiting transplantation. *Transplantation* 2009;88(8):1025–9.
18. Opelz G, Daniel V, Naujokat C, Fickenscher H, Dohler B. Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on post-transplant non-Hodgkin lymphoma: a multicentre retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2007;8(3):212–8.
19. Green M, Michaels MG, Katz BZ, Burroughs M, Gerber D, Shneider BL, et al. CMV-IVIG for prevention of Epstein Barr virus disease and posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2006;6(8):1906–12.
20. Hocker B, Bohm S, Fickenscher H, Kusters U, Schnitzler P, Pohl M, et al. (Val-)Ganciclovir prophylaxis reduces Epstein-Barr virus primary infection in pediatric renal transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2012;25(7):723–31.
21. Martin SI, Dodson B, Wheeler C, Davis J, Pesavento T, Bumgardner GL. Monitoring infection with Epstein-Barr virus among seromismatch adult renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2011;11(5):1058–63.
22. Walti LN, Mugglin C, Sidler D, Mombelli M, Manuel O, Hirsch HH, et al. Association of antiviral prophylaxis and rituximab use with posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLDs): A nationwide cohort study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2021;21(7):2532–42.
23. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiliadis D, Goral S, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder(bigstar). *Am J Transplant* 2011;11(2):336–47.
24. Pan K, Franke AJ, Skelton WpT, Bishnoi R, Shah C, Dang NH, et al. Reduction of immunosuppression for post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): a single-center experience of allograft survival outcomes. *Leuk Lymphoma* 2021;62(5):1123
25. Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, Dunn DL, Morrison VA. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer* 2005;104(8):1661–7.
26. Gonzalez-Barca E, Capote FJ, Gomez-Codina J, Panizo

- C, Salar A, Sancho JM, et al. Long-term follow-up of a prospective phase 2 clinical trial of extended treatment with rituximab in patients with B cell post-transplant lymphoproliferative disease and validation in real world patients. *Ann Hematol* 2021;100(4):1023–9.
27. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM, et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(5):536–43. DeStefano CB, Malkovska V, Rafei H, Shenoy A, Fitzpatrick K, Aggarwal A, et al. DA-EPOCH-R for post-transplant lymphoproliferative disorders. *Eur J Haematol* 2017;99(3):283–5.
 28. Rubinstein JD, Shah R, Breese EH, Burns KC, Mangino JL, Norris RE, et al. Treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder with poor prognostic features in children and young adults: Short-course EPOCH regimens are safe and effective. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68(8):e29126.
 29. Gross TG, Orjuela MA, Perkins SL, Park JR, Lynch JC, Cairo MS, et al. Low-dose chemotherapy and rituximab for posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): a Children's Oncology Group Report. *Am J Transplant* 2012;12(11):3069–75.
 30. Maecker-Kolhoff B, Beier R, Zimmermann M, Schlegelberger B, Baumann U, Mueller C, et al. Response-Adapted Sequential Immuno-Chemotherapy of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients: Results from the Prospective PDLT 2005 Trial. *Blood* 2014;124:4468-
 31. Rosenberg AS, Klein AK, Ruthazer R, Evens AM. Hodgkin lymphoma post-transplant lymphoproliferative disorder: A comparative analysis of clinical characteristics, prognosis, and survival. *American journal of hematology* 2016;91(6):560–5.
 32. Twist CJ, Hiniker SM, Gratzinger D, Gutkin PM, Merriott DJ, Jagaru A, et al. Treatment and outcomes in classic Hodgkin lymphoma post-transplant lymphoproliferative disorder in children. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(8):e27803.
 33. Evens AM, Choquet S, Kroll-Desrosiers AR, Jagadeesh D, Smith SM, Morschhauser F, et al. Primary CNS posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): an international report of 84 cases in the modern era. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013;13(6):1512–22.
 34. Taj MM, Maecker-Kolhoff B, Ling R, Bomken S, Burkhardt B, Chiang AKS, et al. Primary post-transplant lymphoproliferative disorder of the central nervous system: characteristics, management and outcome in 25 paediatric patients. *Br J Haematol* 2021;193(6):1178–84.
 35. LeBlond V, Dhedin N, Mamzer Bruneel F et al. Identification of prognostic factors in 1 patients with posttransplantation lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol* 2001, Feb 1; 19(3); 772-8.
 36. Toner K, Bollard CM. EBV+ lymphoproliferative diseases: opportunities for leveraging EBV as a therapeutic target. *Blood* 2022;139(7):983–94.
 37. Prockop S, Doubrovina E, Suser S, Heller G, Barker J, Dahi P, et al. Off-the-shelf EBV-specific T cell immunotherapy for rituximab-refractory EBV-associated lymphoma following transplantation. *J Clin Invest* 2020;130(2):733–47.
 38. Liu J, Narendranath E, Ghobadi A, Lazaryan A, Ibrahim U, Jacobson C, et al. Real World Evidence (RWE) of Safety, Efficacy, and Outcomes of CD19 CAR-T Therapy in 20 Patients with Solid Organ Transplant (SOT)-Related Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD). *Blood* 2021;138(Supplement 1):3853-.
 39. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, Johnson DH, Trinh VA, Zobniw CM, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):106.
 40. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014;32(27):3059–68.
 41. Trappe RU, Choquet S, Dierickx D, Mollee P, Zaucha JM, Dreyling MH, et al. International prognostic index, type of transplant and response to rituximab are key parameters to tailor treatment in adults with CD20-positive B cell PTLT: clues from the PTLT-1 trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2015;15(4):1091–100.
 42. Dierickx D, Tousseyn T, Requile A, Verscuren R, Sagaert X, Morscio J, et al. The accuracy of positron emission tomography in the detection of posttransplant lymphoproliferative disorder. *Haematologica* 2013;98(5):771–5. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 43. Montes de Jesus FM, Kwee TC, Nijland M, Kahle XU, Huls G, Dierckx R, et al. Performance of advanced imaging modalities at diagnosis and treatment response evaluation of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;132:27–38.
 44. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors P. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987–94.
 45. Trappe RU, Choquet S, Dierickx D, Mollee P, Zaucha JM, Dreyling MH, et al. International prognostic index, type of transplant and response to rituximab are key parameters to tailor treatment in adults with CD20-positive B cell PTLT: clues from the PTLT-1 trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2015;15(4):1091–100
 46. Maecker B, Jack T, Zimmermann M, Abdul-Khalik H, Burdelski M, Fuchs A, et al. CNS or bone marrow involvement as risk factors for poor survival in post-transplantation lymphoproliferative disorders in children after solid organ transplantation. *J Clin Oncol* 2007;25(31):4902–8.
 47. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *N Engl J Med* 2018;378(6):549–62.
 48. Salter B, Suleman A, Kridel R. CAR-T for Management of R/R PTLT Following Lung Transplant: A Multi-center Retrospective Study Transplantation and Cellular Therapy, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy, 2025; 32, 119.e1-119.e6
 49. Tai W, Chaudhry F, Shahrour N, Thomas J, Anyadibe A, Oyeteran A, Gopishetty S, Idogun P, Samarapungavan D, Sarmad JH, Jaiyesimi I. Successful Use of Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) Therapy With Lisocabtagene Maraleucel in a Renal Transplant Recipient With Refractory/Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Cureus*. 2026 Feb 15;18(2):e103667.

Anaplastični velikostanični limfom povezan s implantatima dojke – prikaz slučaja i osvrt na literaturu

Čedna Tomasović-Lončarić^{1,2}, Tajana Štoos-Veić^{1,3}, Zdravko Mitrović^{3,4}, Marko Lucijanić^{3,4}, Rado Žić^{3,5}, Vlatko Pejša^{3,4}

¹ Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

² Medicinski fakultet, Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb

³ Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

⁴ Zavod za hematologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

⁵ Klinika za plastičnu, rekonstruktivnu i estetsku kirurgiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Uvod

Za razliku od većine primarnih limfoma dojke koji su pretežno B-staničnog podrijetla, anaplastični velikostanični limfom povezan s implantatima dojke (*engl.* Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma, BIA-ALCL) je T-stanični ne-Hodgkinov limfom koji nastaje u neposrednoj okolini implantanta dojke (1,2). Prvi slučaj BIA-ALCL opisan je 1997. godine, a kao posebni entitet uvršten je u peto izdanje klasifikacije tumora hematopetskog i limfoidnog tkiva Svjetske zdravstvene organizacije 2016. godine (1,3). Godinu kasnije, 2017. godine pojavile su se i prve smjernice za liječenje BIA-ALCL-a koje su nadopunjene tijekom 2019. godine (4,5). Posebno zanimanje javnosti i struke ovaj limfom je pobudio zbog svoje jedinstvene etiologije tj. uzročne povezanosti s nekim vrstama implantanata u dojke, čimbenika rizika, te kliničke prezentacije. Do siječnja 2024. potvrđeno 1355 slučajeva BIA-ALCL-a u svijetu. Glavni čimbenik rizika za razvoj BIA-ALCL-a je dugotrajna izloženost teksturiranim implantatima. Prosječno vrijeme od ugradnje implantanata do pojave bolesti kreće se između 10,3 i 11,5 godina (6,7). Temeljem podataka Europskog udruženja plastičnih kirurga i Odbora za sigurnost i razvoj medicinskih uređaja, Santanelli di Pompeo i sur. objavili su da je prosječna prevalencija u 28 europskih zemalja 1:13745 pacijenata s teksturiranim implantatima, pri čemu je najniža zabilježena u Rumunjskoj (1:222 498), a najviša u Nizozemskoj (1:2969) (8,9).

Prema istraživanju De Boer i sur., nositeljice BRCA1/BRCA2 mutacije imaju veći rizik nastanka BIA-ALCL-a, a isto je zapaženo u žena s Li-Fraumenijevim sindromom (10-12). Prema opažanjima, pacijentice sa zametnim mutacijama koje povećavaju rizik za nasljedni rak dojke, češće i ranije razvijaju BIA-ALCL u usporedbi s ostatkom populacije. To je osobito značajno zbog činjenice da je u nositeljica BRCA1/BRCA2 mutacija, indicirana preventivna

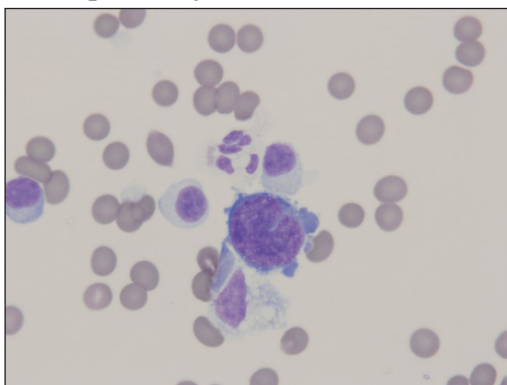
mastektomija i rekonstrukcija dojki (9-12). Intenzivna istraživanja ukazuju na složenu imunološku stimulaciju kao vjerojatni mehanizam onkogeneze. Smatra se da imunološke stanice koje se nakupljaju oko stranog materijala luče citokine, koji dovode do stvaranja specifičnog upalnog mikrookruženja u perikapsularnom fibroznom tkivu (13-16). Na molekularnoj razini, BIA-ALCL karakterizira aktivacija JAK/STAT signalnog puta te poremećaj TP53 i MYC gena (8,13). Mutacija JAK3 V722I smatra se predisponirajućim čimbenikom, dok se aktivacija JAK/STAT puta može dodatno potaknuti i povišenim razinama IL-6 (13).

Obzirom na specifičnu kliničku prezentaciju i biologiju BIA-ALCL-a, u ranoj fazi bolest nije potrebna sustavna terapija zbog čega je rano otkrivanje bolesti iznimno značajno. Kako je izljev oko implantata često prvi znak bolesti, citološka punkcija i analiza izljeva je dijagnostička metoda izbora za brzu dijagnozu.

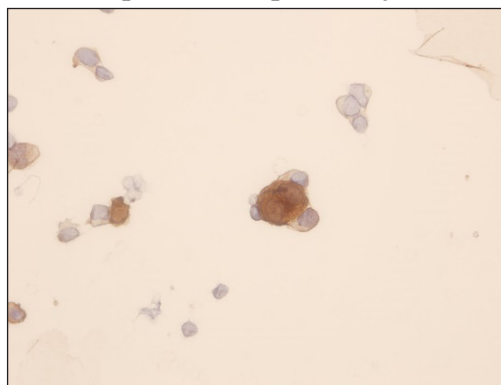
Prikaz slučaja

45 godišnja žena s estetskim silikonskim implantatima u obje dojke, javila se kirurgu zbog brzorastuće palpabilne tvorbe ispod lijeve dojke. Implantati su ugrađeni jedanaest godina prije pojave palpabilne lezije, a bolesnica je do tada bila bez tegoba. Mamografijom i ultrazvučnom pretragom nisu otkrivene sumnjive lezije u dojci te je preporučena magnetska rezonanca dojke (MRI). Nalaz je pokazao zadebljanje čahure oko implantata s vidljivim izljevom u lijevoj dojci. Punkcijom izljeva dobivena je sukrvava tekućina. Citološkom analizom nađene su brojne pojedinačne velike atipične limfatične stanice nepravilnih, okruglih do bubrežastih jezgara, retikularnog kromatina i vidljivih nukleola (Slika 1.), u pozadini se našlo nešto limfocita i eritrocita. Imuocitokemijski su atipične stanice bile CD30 i CD4 pozitivne i CD3, ALK, CD43 i CD20 negativne (Slika 2.) te je postavljena dijagnoza T-ALCL.

Slika 1. Atipična limfatična stanica, MGG, 1000x



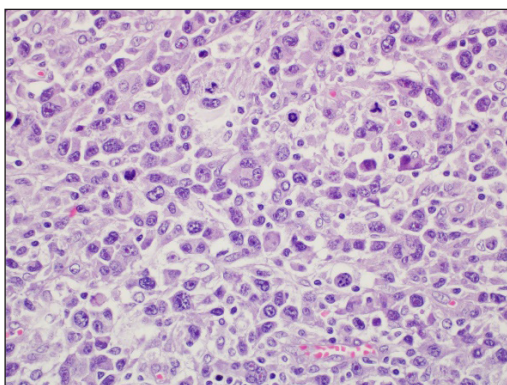
Slika 2. CD 30 pozitivne atipične limfatične stanice, 1000x



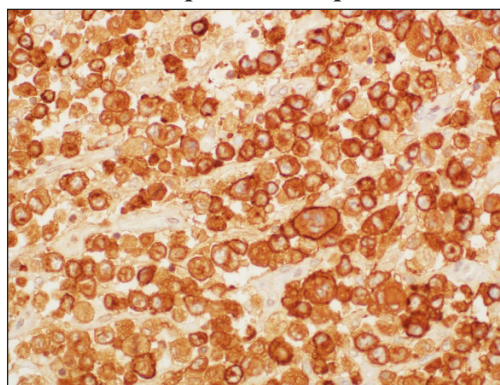
Bolesnici su odstranjeni implantati obostrano uz disekciju čvorova lijeve aksile. Histološkom analizom čahure implantata lijeve dojke i aksilarnih čvorova potvrđena je dijagnoza BIA-ALCL: difuzna infiltracija velikim stanicama potkovastih jezgara pozitivnih na CD30, EMA, Granzyme B i CD4 te

negativnih na ALK, CD20, CD8, CD3, CD2 i CD5 (Slike 3.,4.,5.,6.). PET-CT je uz to, prikazao brojne čvorove u obje aksile, medijastinumu, pektoralnom mišiću i subkutanom masnom tkivu torakalne stijenke. Koštana srž nije bila zahvaćena limfomom.

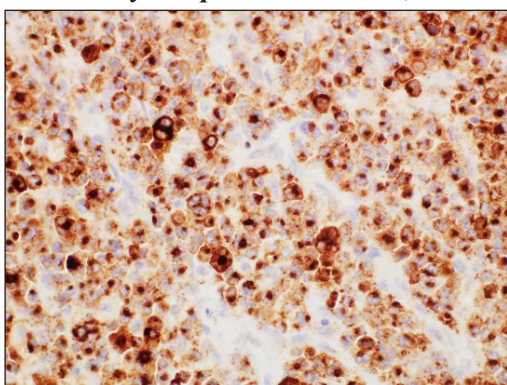
Slika 3. HE, 400x



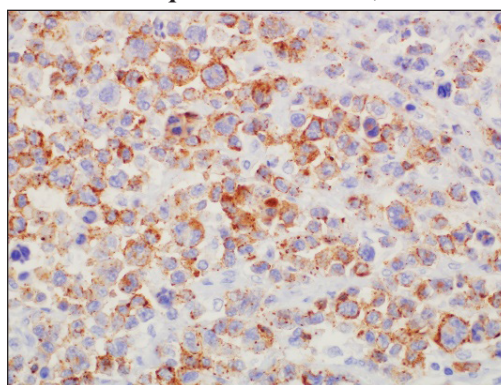
Slika 4. CD30 pozitivne atipične stanice, 400x



Slika 5. Granzym B pozitivne stanice, 400x



Slika 6. CD 4 pozitivne stanice, 400x



Obzirom na proširenost bolesti provedena je terapija DA-EPOCH, 5 ciklusa, nakon čega je uslijedila mijeloablativna terapija prema BEAM protokolu, te autologna transplantacija matičnih krvotvornih stanica. Sedam godina nakon terapije bolesnica je bez ikakvih znakova bolesti.

Rasprava

ALCL su zrele T-stanične neoplazme karakterizirane velikim stanicama polimorfnih, često bu-

brežastih jezgara i snažne CD30 ekspresije. Dijele se na sistemske ALK pozitivne i ALK negativne anaplastične T limfome, ALCL udružene sa silikonskim umecima dojke (BIA-ALCL) te primarne kutane velikostanične limfome. BIA-ALCL su specifična grupa ALCL, uzročno povezana s nekim vrstama teksturiranih, uglavnom silikonskih tkivnih implantanata. Imunofenotip BIA-ALCL je sličan ALK-negativnom ALCL-u uz snažnu ekspresiju CD30. CD3, CD5 i CD7 su obično negativni ili slabo

pozitivni. Tumorske stanice često izražavaju CD4, CD43, CD25, IRF4 (MUM1), GATA3 i citotoksične markere (TIA1, granzim B, perforin). Oko 20% slučajeva izražava T-stanični receptor. Rijetki su CD8+ ili CD4/CD8 negativni slučajevi. EBV i ALK su negativni (WH O, 2022) (17). Klonalna preraspodjela T-staničnog receptora prisutna je u više od 80% slučajeva. ALK, DUSP22 i TP63 su negativni.

BIA-ALCL je najčešće ograničen na čahuru oko implantata ili se javljaju površinski depoziti na luminalnoj strani fibrozne čahure, a može se manifestirati i kao masa unutar ili izvan čahure infiltriraju-

ći okolno meko tkivo ili parenhim dojke. Drugi limfomi (npr. difuzni velikostanični B-limfom) mogu imati sličnu distribuciju, a opisani su i EBV-pozitivni limfomi povezani s fibrinom, stoga je važno dokazati T-stanično podrijetlo limfoma. Proširena bolest zahvaća regionalne i udaljene limfne čvorove te ektranodalna tkiva. Zbog načina rasta i širenja koji je sličniji karcinomskom, Clemens i suradnici su 2015. predložili način određivanja proširenosti bolesti koji je prihvatio i NCCN 2019. godine (Tablica 1.) (5,18)

Tablica 1. Određivanje stadija bolesti prema NCCN konsenzusnim smjernicama za dijagnostiku i liječenje anaplastičnog velikostaničnog limfoma povezanog s implantatima dojke.

TUMOR (T)	
T1	Izljev ili zahvaćanje luminalne strane čahure
T2	Rana infiltracija čahure
T3	Infiltracija čahure sa staničnim nakupinama
T4	Infiltracija izvan čahure
LIMFNI ČVOROVI (N)	
N0	Bez zahvaćanja regionalnih čvorova
N1	Jedan pozitivan regionalni čvor
N2	Više pozitivnih regionalnih čvorova
METASTAZE (M)	
M0	Bez udaljenih metastaza
M1	Proširenost na druge organe/udaljena mjesta
TNM	STADIJ BOLESTI
T1 N0 M0	IA
T2 N0 M0	IB
T3 N0 M0	IC
T4 N0 M0	IIA
T1-T3 N1 M0	IIB
T4 N1-2 M0	III
Bilo koji T bilo koji N M1	IV

Dijagnostika BIA - ALCL stoga uključuje anamnestičke podatke i kliničku sliku, citološku pretragu izljeva oko implantata (19), histološku analizu čahure („core“ biopsiju mase ako postoji) te molekularne analize po potrebi. Uz karakterističnu histološku sliku, imunohistokemijska analiza je ključna za potvrdu dijagnoze BIA-ALCL-a; pozitivnost na CD30 i negativnost na ALK karakteristični su nalazi koje treba tražiti, iako sami po sebi nisu patognomonični (5,8,20-22). Iako se u literaturi navodi protočna citometrija kao dijagnostička metoda, ona nije metoda

izbora za dijagnozu BIA-ALCL (23).

Važno je naglasiti da kronični izljevi oko implantata u dojkama nisu neuobičajeni, ali količina izljeva veća od 5-10 ml (UZV procjena) ili unilateralno povećanje količine izljeva zahtjeva punkciju i citološku analizu s imunocitokemijom u slučaju nalaza atipičnih stanica (20,22,24). Ovakav pristup važan je zbog činjenice da je bolest u ranim stadijima ograničena na kapsulu te ne zahtjeva sustavno liječenje, nego samo potpunu kiruršku eksciziju kapsule i implantata te pridruženih masa pri čemu se uzo-

rak uklanja kao cjelina (13,18,20). Biopsija sentinel limfnog čvora se ne preporučuje kao dio kirurškog pristupa (24). Uznapredovali stadiji bolesti liječe se kombinacijom adjuvantne kemoterapije, imunoterapije i radioterapije.

Za proširenu bolest se, trenutno, prema NCCN smjernicama primjenjuje liječenje kao za sistemni ALK negativni ALCL (24). Kao prva linija liječenja preporučuju se protokoli bazirani na antraciklinima (CHOP s ili bez etopozida). Pojavom BV-CHP protokola značajno je poboljšano preživljenje kao i razdoblje do progresije bolesti (13,25,26), u usporedbi s CHOP protokolom. U slučaju relapsa, preporučuju se protokoli bazirani na platini ukoliko je već primjenjivano BV antitijelo (24,27). Uloga autologne transplantacije koštane srži, koja je primijenjena u nekim slučajevima, u ovom trenutku nije još jasno definirana (24,28). Trenutno se istražuju i alternativne ciljne terapije poput CDK4/6 inhibitora, interleukin usmjerenih terapija te JAK/STAT ili PDI/PDL1 inhibitora (16).

Zaključak

BIA-ALCL je rijedak primarni T-stanični limfom dojke, koji je uzročno povezan s nekim vrstama tkivnih implantanata. Rana dijagnoza je od velikog značaja za izbor terapije, koja je kirurška, bez sustavne terapije, u slučaju ograničenosti limfoma na izljev i na čahuru implantata. U ovdje prikazanom slučaju radilo se o proširenoj bolesti te je bolesnica liječena sustavnom terapijom i autolognom transplantacijom koštane srži. Sedam godina nakon liječenja, bolesnica je u potpunosti bez znakova bolesti.

Literatura

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390.
2. Cuomo R. The state of the art about etiopathogenetic models on breast implant associated-anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL): a narrative review. *J Clin Med*. 2021;10(10):2082.
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–1748.
4. Clemens MW, Horwitz SM. NCCN consensus guidelines for the diagnosis and management of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Aesthet Surg J*. 2017;37(3):285–289.
5. Clemens MW, Jacobsen ED, Horwitz SM. 2019 NCCN consensus guidelines on the diagnosis and treatment of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J*. 2019;39(Suppl_1):S3–13.
6. Cordeiro PG, Ghione P, Ni A, et al. Risk of breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) in a cohort of 3546 women prospectively followed long term after reconstruction with textured breast implants. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2020;73(5):841–846.
7. Nelson JA, Dabic S, Mehrara BJ, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma incidence: determining an accurate risk. *Ann Surg*. 2020;272(3):403–409.
8. Santanelli di Pompeo F, Clemens MW, Atlan M, et al. 2022 practice recommendation updates from the world consensus conference on BIA-ALCL. *Aesthet Surg J*. 2022;42(11):1262–1278.
9. Santanelli di Pompeo F, Sorotos M, Clemens MW, Firmani G. European Association of Plastic Surgeons (EURAPS) committee on device safety and development. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL): review of epidemiology and prevalence assessment in Europe. *Aesthet Surg J*. 2021;41(9):1014–1025.
10. de Boer M, Hauptmann M, Hijmering NJ, et al. Increased prevalence of BRCA1/2 mutations in women with macrot textured breast implants and anaplastic large cell lymphoma of the breast. *Blood*. 2020;136(11):1368–1372.
11. Pastorello RG, D'Almeida Costa F, Osório CABT, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in a Li-FRAUMENI patient: a case report. *Diagn Pathol*. 2018;13(1):10.
12. Adlard J, Burton C, Turton P. Increasing evidence for the association of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma and Li Fraumeni syndrome. *Case Rep Genet*. 2019;2019:5647940.
13. Zhang X-R, Chien P-N, Nam S-Y, Heo C-Y. Anaplastic large cell lymphoma: molecular pathogenesis and treatment. *Cancers*. 2022;14(7):1650.
14. Rondón-Lagos M, Rangel N, Camargo-Villalba G, Forero-Castro M. Biological and genetic landscape of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL). *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2021;47(5):942–951.

15. Kadin ME. What cytokines can tell us about the pathogenesis of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J* . 2019;39(Suppl_1):S28–S35.
16. Oishi N, Miranda RN, Feldman AL. Genetics of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J* . 2019;39(Suppl_1):S14–S20.
17. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. Lyon(France):International Agency for research on Cancer; 2024 (WHO classification of tumours series,5th ed;vol. 11)
18. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, et al. Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* . 2016;34(2):160–168..
19. Cozzolino I, Zeppa P, Medeiros LJ. Fine-Needle Aspiration Biopsy Diagnosis of T-Cell Non-Hodgkin Lymphomas: Morphologic Features, Ancillary Testing, and Diagnostic Pitfalls. *Acta Cytol*. 2026;2:1-22.
20. Longo B, Di Napoli A, Curigliano G, et al. Clinical recommendations for diagnosis and treatment according to current updated knowledge on BIA-ALCL. *Breast Edinb Scotl* . 2022;66:332–341.
21. Quesada AE, Medeiros LJ, Clemens MW, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a review. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* . 2019;32(2):166–188.
22. Jaffe ES, Ashar BS, Clemens MW, et al. Best practices guideline for the pathologic diagnosis of breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* . 2020;38(10):1102–1111.
23. Romero M, Melo A, Bedoya N, de la Hoz J, Mejía-Arango M, Galvis K, Hernandez L, Cuellar G, Martin L, Quijano S, Saavedra C. Should Flow Cytometry Be Considered a First Line of Study in the Diagnosis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma? *J Clin Oncol*. 2020 Aug 20;38(24):2816-2819.
24. Turton P, El-Sharkawi D, Lyburn I, et al. UK guidelines on the diagnosis and treatment of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Expert Advisory Group. *Br J Haematol* . 2021;192(3):444– 458.
25. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* . 2012;30(18):2190–2196.
26. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* . 2019;393(10168):229–240
27. Dearden CE, Johnson R, Pettengell R, et al. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). *Br J Haematol* . 2011;153(4):451–485.
28. Sharma K, Gilmour A, Jones G, O'Donoghue JM, Clemens MW. A systematic review of outcomes following breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL). *JPRAS Open* . 2022;34:178–188.

Upute korisnicima laboratorijskih usluga vezano za pretrage koje se izvode u dijagnostičkim laboratorijima iz područja citologije, imunofenotipizacije, citogenetike, molekularne dijagnostike i tipizacije tkiva

Toni Božac¹, Jozefina Palić¹, Iva Semren¹, Monika Kolundžić¹, Ivona Arić Zrna², Antonija Babić¹, Ivana Franić Šimić¹, Branimir Gizdić³, Koraljka Gjadrov Kuveždić⁴, Zorana Grubić⁵, Mirjana Marijana Kardum Paro⁶, Josip Knežević¹, Lejla Kurić⁶, Saška Marcz⁷, Sanja Mrcić Davidović¹, Marijana Nehutni¹, Sunčica Ries⁴, Mirjana Suver Stević⁷, Zoran Šiftar⁶, Katarina Štingl Janković⁵, Željka Švabek Tkalić⁶, Klara Zubčić², Marko Žarak², Renata Žunec⁵, Margareta Radić Antolić¹

¹ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

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

³ Klinički zavod za patologiju, KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

⁴ Klinički zavod za patologiju i citologiju KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

⁵ Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

⁶ Klinički zavod za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu KB Merkur, Zagreb, Hrvatska

⁷ Laboratorij za molekularnu i HLA dijagnostiku, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu, KBC Osijek, Hrvatska

Laboratorijska dijagnostika je ključan alat u postavljanju dijagnoze i praćenju hematoloških neoplazmi. Zbog promjena i proširenja pretraga laboratorijske dijagnostike potrebna je revizija uputa korisnicima laboratorijskih usluga koje se izvode u dijagnostičkim laboratorijima citologije, imunofenotipizacije, citogenetike, molekularne dijagnostike i tipizacije tkiva. Nove upute u skladu su s trenutnim tehnološkim zahtjevima laboratorija i odražavaju kontinuirani razvoj dijagnostičkih metoda i implementaciju novih tehnologija u svakodnevnu laboratorijsku praksu. Iskustvo iz svakodnevnog rada pokazuje kontinuiranu pojavu predanalitičkih grešaka koje obuhvaćaju poteškoće u okviru zadanja pretraga, nepravilno uzorkovanje, neispravnu pohranu i transport uzoraka, itd. Predanalitičke pogreške značajno utječu na postupak i duljinu trajanja analize, mogu dovesti do lažnih, zakašnjelih rezul-

tata ili potpuno onemogućiti izvođenje analize. Cilj je unaprijediti kvalitetu dijagnostičkih postupaka i posljedično rezultata kroz pravilno provođenje predanalitičkih zahtjeva svakog laboratorija. Smanjenje pogrešaka u predanalitičkoj fazi rada osigurava točnost, brzinu i pouzdanost rezultata analiza koje su ključne za dijagnozu, prognozu i praćenje terapije bolesnika.

U svrhu poboljšanja trenutne prakse revidirane su upute za korisnike laboratorijskih usluga specijalističke dijagnostike u hematološkoj (citologija, imunofenotipizacija, citogenetika, molekularna dijagnostika i tipizacija tkiva), a kako bi se olakšala implementacija novih uputa kreirani je letak namijenjen zdravstvenim radnicima koji vrše uzorkovanje i pripremu uzoraka za transport. Letak sadrži sažeti prikaz najvažnijih informacija o ispravnom tipu uzorka i načinu dopreme do laboratorija.

Tablica 1. Pojednostavljena shema uzorkovanja prema laboratorijima.

Laboratorij	Tipizacija tkiva	Citologija	Protočna citometrija	Citogenetika	Molekularna hematologija
Vrsta spremnika	EDTA, Li-heparin	EDTA	EDTA	Li-heparin (EDTA za aCGH)	EDTA
Vrsta uzorka	periferna krv koštana srž	koštana srž periferna krv drugi uzorci koji sadrže neoplastične stanice			
Temperatura transporta	sobna (~ 25°C)				na hladnom (2-8°C)
Vrijeme transporta	ODMAH nakon uzorkovanja				

Upute za uzorkovanje i slanje uzoraka za citološke pretrage

- Uzorak koštane srži i uzorak periferne krvi**
pohranjuju se u epruvete koje sadrže EDTA (ljubičasti čep); uzorke je potrebno dopremiti u laboratorij unutar 24 h
- Uzorak koji je nanesen na predmetno stakalce**
(potrebno je 14 stakalaca koštane srži i 6 stakalaca periferne krvi) posuši se na zraku na sobnoj temperaturi; uzorak je potrebno dopremiti u laboratorij unutar 48 sati na sobnoj temperaturi; sva stakalca moraju biti jasno obilježena
- U slučaju da punkciju koštane srži ne izvode citolozi, potrebno je voditi računa da se na predmetno stakalce **prenesu partikli srži, a ne samo periferna krv**. Idealno je uzeti prvi dio aspiriranog uzorka (prije uzimanja uzoraka za druge pretrage).

Upute za uzorkovanje i slanje uzoraka za tipizaciju tkiva

Tablica 2. Upute za uzorkovanje i slanje uzoraka za tipizaciju tkiva.

PRETRAGA	VRSTA UZORKA	ANTIKOAGULANT	VOLUMEN
TIPIZACIJA HLA BOLESNIKA	periferna krv	EDTA	6 mL
		Li-heparin	6 mL
POTVRDNA TIPIZACIJA HLA BOLESNIKA	periferna krv	EDTA	6 mL
TIPIZACIJA HLA SRODNOG DAVATELJA	periferna krv	EDTA	6 mL
		Li-heparin	6 mL
POTVRDNA TIPIZACIJA HLA SRODNOG DAVATELJA	periferna krv	EDTA	6 mL
POTVRDNA TIPIZACIJA HLA NESRODNOG DAVATELJA	periferna krv	EDTA	6 mL
KRIŽNA PROBA HLA	periferna krv primatelja	/	6 mL
	periferna krv davatelja	Li-heparin	6 mL
ODREĐIVANJE PRISUTNOSTI I SPECIFIČNOSTI ANTITIJELA HLA	periferna krv	/	6 mL
TIPIZACIJA GENA KIR	periferna krv	EDTA	6 mL
PRAĆENJE KIMERIZMA	periferna krv (ili koštana srž) bolesnika NAKON transplantacije	EDTA	2 mL
	periferna krv bolesnika PRIJE transplantacije	EDTA	2 mL
	periferna krv davatelja	EDTA	2 mL

Upute za uzorkovanje i slanje uzoraka za protočnu citometriju, citogenetiku i molekularnu dijagnostiku

Za sve laboratorijske pretrage potrebno je poslati odgovarajuću popratnu dokumentaciju i pripadajući uzorak prema uputama navedenim u tablicama.

- POVIJEST BOLESTI (za suradne ustanove)
- relevantni DIJAGNOSTIČKI NALAZI i druga korisna medicinska dokumentacija

Uzorak:

- ime i prezime bolesnika
- datum rođenja
- vrsta uzorka
- datum uzorkovanja

Dokumentacija:

- UPUTNICA
 - radna dijagnoza
 - vrsta materijala
 - tražena pretraga

Tablica 3. Upute za uzorkovanje za staničnu imunologiju.

Sumnja/Dijagnoza/Praćenje	Uzorak/volumen	Tražena pretraga	Napomena
Akutne leukemije Mijelodisplastični sindrom Multipli mijelom	Koštana srž , EDTA, >1 mL drugi uzorci koji sadrže neoplastične stanice, EDTA, >1 mL	imunofenotipizacija koštane srži	Panelsi za imunofenotipizaciju se definiraju prema dijagnozi na koju se sumnja.
Kronične limfoproliferativne bolesti	Koštana srž , EDTA, ≥1 mL Periferna krv , EDTA, 3 mL Punktat limfnog čvora: Epruveta s RPMI medijem ≥ 2 mL	imunofenotipizacija (NAVESTI VRSTU UZORKA)	Panelsi za imunofenotipizaciju se definiraju prema dijagnozi na koju se sumnja.
Infiltracija neoplastičnim stanicama	Izljev , 2-3 epruvete s EDTA Likvor , EDTA, ≥ 1 mL BAL , spremnik bez antikoagulansa	imunofenotipizacija (NAVESTI VRSTU UZORKA)	Panelsi za imunofenotipizaciju se definiraju prema dijagnozi na koju se sumnja. <u>Uzorak izljeva i likvora dostaviti unutar 1h!</u>
Pedijatrijski solidni tumori (infiltracija)	Koštana srž , EDTA, >1 mL	imunofenotipizacija koštane srži	
Imunološki status – munofenotipizacija limfocita	Periferna krv , EDTA, 3 mL	Podskupine limfocita (T+B+NK)	Dostaviti KKS od istog dana kada je vađena krv za podskupine limfocita.
PNH	Periferna krv , 2 epruvete s EDTA, 3 mL Lkc<5x10 ⁹ = 3 epruvete s EDTA, 3 mL	PNH klon	Naznačiti vrstu materijala na epruveti i na uputnici.
Trombocitopatije	Periferna krv , EDTA, 3 mL	Trombocitni biljezi	Naznačiti vrstu materijala na epruveti i na uputnici.

Svi uzorci se dostavljaju na sobnoj temperaturi **ODMAH** nakon uzorkovanja (UZORCI NE SMIJU BITI DOSTAVLJENI NA LEDU) - uzorci moraju ući u obradu unutar 24h!

Uzorke dostaviti u lokacijski najbliži laboratorij za staničnu imunologiju!

Tablica 4. Upute za uzorkovanje za citogenetički laboratorij.

Sumnja/Dijagnoza	Uzorak/volumen	Tražena pretraga	Napomena
Akutna mijeloična leukemija Mijelodisplastični sindrom	Koštana srž , Li-heparin (>2mL) drugi uzorci koji sadrže neoplastične stanice Li-heparin (>2mL)	Sumnja na AML, MDS Traži se: - kariogram - FISH	Panel za AML, MDS će se napraviti ovisno o nalazima ostalih laboratorija
Akutna limfoblastična leukemija (ALL)	Koštana srž , Li-heparin (>2mL) Za analizu a-CGH : koštana srž, EDTA (> 2mL) drugi uzorci koji sadrže neoplastične stanice Li-heparin (>2mL)	Sumnja na ALL Traži se: - kariogram - FISH - a-CGH	Panel za ALL će se napraviti ovisno o nalazima ostalih laboratorija Metoda aCGH se radi kod pacijenata s potvrđenom dijagnozom (pri dijagnozi i relapsu), nije prikladna za praćenje minimalne ostatne bolesti
Mijeloproliferativne neoplazme (KML, PV, ET, PMF i druge)	Koštana srž , Li-heparin (>2mL)	Sumnja na MPN (KML, PV, ET, PMF i druge) Traži se: - kariogram - FISH	Panel za MPN će se napraviti ovisno o nalazima ostalih laboratorija
Eozinofilija	Koštana srž , Li-heparin (>2mL) Periferna krv , Li-heparin (>2 mL) u slučaju perzistentne eozinofilije (>1.5x10⁹)	Sumnja na eozinofiliju (HES, KEL...) Traži se: -kariogram - FISH	Panel za eozinofiliju će se napraviti ovisno o nalazima ostalih laboratorija
Multipli mijelom	Koštana srž , Li-Heparin > 6mL (poželjno dvije epruvete po 2-3 mL zbog većeg broja stanica) za analizu izdvojenih CD138+ stanica Uzorak izbora je KS dobivena biopsijom	Sumnja na MM Traži se: - kariogram - FISH - CD138+ selekcija	Panel za MM će se napraviti ovisno o nalazima ostalih laboratorija Uzorak mora biti najavljen laboratoriju, dostaviti do 11h
Limfomi	Za analizu FISH parafinski rezovi debljina reza 3 µm - 5 preparata, parafinskih rezova	Sumnja na limfom Traži se: - FISH parafinski rez	Panel za limfome će se napraviti ovisno o nalazima ostalih laboratorija Uzorak mora biti najavljen laboratoriju, dostaviti prema dogovoru

- Uzorci Li-heparin se dostavljaju isti dan ili prema dogovoru isključivo na temperaturi 37 °C (UZORCI NE SMIJU BITI DOSTAVLJENI NA LEDU)
- Uzorak za aCGH (EDTA) dostaviti na hladnom (2-8°C)
- Uzorci staničnih suspenzija za pretragu FISH - kontaktirati laboratorij

Tablica 5. Upute za uzorkovanje za molekularni hematološki laboratorij.

Sumnja/Dijagnoza	Uzorak/volumen	Tražena pretraga	Napomena
Akutna mijeloična leukemija Mijelodisplastični sindrom	Koštana srž , EDTA, (>1mL) drugi uzorci koji sadrže neoplastične stanice, EDTA, >1mL	Sumnja na AL (AML) ili MDS, molekularna obrada NGS mijeloidni panel (zasebna uputnica)	Indikacija za specifične analize ovisi o nalazima citomorfologije i imunofenotipizacije
Akutna limfoblastična leukemija	Koštana srž , EDTA, (>1mL) drugi uzorci koji sadrže neoplastične stanice, EDTA, >1mL	Sumnja na ALL molekularna obrada T-ALL - NGS mijeloidni panel	
Kronična mijeloična leukemija	Koštana srž , EDTA, (>1mL) ili periferna krv , EDTA (2 x 6mL)	Kvalitativni PCR za fuzijski prijepis <i>BCR::ABL1</i> iz (navesti vrstu uzorka)	
Akutna mijeloična leukemija - praćenje	Koštana srž , EDTA, (>1mL) ili periferna krv , EDTA, (2 x 6mL)*	navesti prethodno dokazani molekularni biljeg	
Akutna limfoblastična leukemija - praćenje	Koštana srž , EDTA, (>1mL) ili periferna krv , EDTA, (2 x 6mL)	navesti prethodno dokazani molekularni biljeg	
Akutna limfoblastična leukemija <i>BCR::ABL1</i> pozitivna - praćenje	Koštana srž , EDTA, (>1mL) ili periferna krv , EDTA, (2 x 6mL)	Kvantitativni PCR za fuzijski prijepis <i>BCR::ABL1</i> iz (navesti vrstu uzorka)	Za novodijagnosticiranu KML/ ALL dostaviti nalaz o dokazanom fuzijskom prijepisu <i>BCR::ABL1</i> s informacijom o tipu prijepisa (e1a2, e14a2, e13a2 itd)
Kronična mijeloična leukemija - praćenje	Periferna krv , 4 velike epruvete EDTA (6mL)	Sekvenciranje <i>ABL1</i> gena (navesti i zadnji rezultat kvantitativnog PCR-a) NGS mijeloidni panel **	
Mijeloproliferativne neoplazme (PV, ET, PMF)	Periferna krv 1 velika epruveta EDTA (6 mL) ili koštane srži (>1mL)	<i>JAK2</i> V617F Mutacije u genima za <i>JAK2</i> , kalretikulin(<i>CALR</i>), <i>MPL</i> pojedinačno ili u MPN panelu	MPN panel uključuje analizu <i>JAK2</i> V617F te egzone 12-15, <i>CALR</i> egzon 9, <i>MPL</i> egzon 10
Kronična limfocitna leukemija	Periferna krv , 1 velika epruveta EDTA, (6mL)	Mutacijski status IgHV / Određivanje <i>TP53</i> mutacijskog statusa	Ispunjeni obrasci: Zahtjev za analizu <i>TP53</i> mutacijskog statusa i/ili Zahtjev za analizu IgHV mutacijskog statusa
Nasljedna trombofilija	Periferna krv , 1 velika epruveta EDTA (6mL)	Faktor V Leiden genotipizacija FII 20210A (genotipizacija FII)	Analizu genotipizacije nije potrebno ponavljati.

Svi uzorci trebaju se dostaviti **na hladnom** (2-8°C) odmah nakon uzorkovanja - dostavom ili poštom **unutar 24h od uzorkovanja**.

* Obavezno pogledati tablicu u prilogu!

** vidi preporuke Krohema za KML

***Tablica 6. Dodatak Tablici 5 - preporuke za praćenje minimalne ostatne bolesti na temelju ELN rizičnih skupina i mutacijskih statusa (Prema: Cloos J, Valk PJM, Thiede C, et al., 2026.)**

ELN rizik	Podskupina	Metoda praćenja	Pri dijagnozi	Nakon 2 ciklusa kemoterapije ili prije transplantacije	Kraj liječenja	Praćenje
Povoljni	Mutacija u <i>NPM1</i> bez <i>FLT3</i> -ITD	PCR	Koštana srž ili periferna krv (ukoliko je prisutno >20% blasta)	Periferna krv	Koštana srž	Koštana srž (svaka 3 mjeseca tijekom prvih 24 mjeseca) ili Periferna krv (svakih 4 do 6 tjedana tijekom prva 24 mjeseca)
	<i>RUNX1::RUNX1T1</i>	PCR	Koštana srž	Koštana srž	Koštana srž	Koštana srž ili periferna krv (tijekom prvih 12 mjeseci, svaka 4 do 6 tjedana iz periferne krvi)
	<i>CBFbeta::MYH11</i>	PCR	Koštana srž	Koštana srž	Koštana srž	Koštana srž ili periferna krv (tijekom prvih 12 mjeseci, svaka 4 do 6 tjedana iz periferne krvi)
	<i>PML::RARalpha</i>	PCR	Koštana srž	Ne preporuča se	Koštana srž	Koštana srž (-samo ukoliko se nakon kraja liječenja utvrdi pozitivan MRD - APL visokog rizika koji je liječen kemoterapijom, čak i u slučaju MRD negativiteta nakon kraja liječenja)
	<i>CEBPA</i> bZIP in-frame	Protočna citometrija	Koštana srž ili periferna krv (ukoliko je prisutno >20% blasta)	Postoje određeni dokazi da je praćenje minimalne ostatne bolesti u AML-u s bialelnim mutacijama gena <i>CEBPA</i> iz koštane srži prognostički značajno nakon dva ciklusa intenzivne kemoterapije, no potrebno je dodatno istražiti njegov prognostički učinak na kraju liječenja i tijekom praćenja bolesnika.		
Srednji	<i>FLT3</i> -ITD bez mutacije u <i>NPM1</i>	PCR	Koštana srž ili periferna krv (ukoliko je prisutno >20% blasta)	Koštana srž	Koštana srž	Koštana srž
	<i>FLT3</i> -ITD s mutacijom u <i>NPM1</i>	PCR	Koštana srž ili periferna krv (ukoliko je prisutno >20% blasta)	<i>NPM1</i> mutacija: Periferna krv	<i>NPM1</i> mutacija: Koštana srž	<i>NPM1</i> mutacija: Koštana srž ili periferna krv
				<i>FLT3</i> -ITD: Koštana srž	<i>FLT3</i> -ITD: Koštana srž	<i>FLT3</i> -ITD: Koštana srž
	<i>KMT2A::MLL2</i> i ostali fuzijski prijevizi	PCR ili Protočna citometrija	Koštana srž ili periferna krv (ukoliko je prisutno >20% blasta)	Koštana srž	Koštana srž	Koštana srž ili periferna krv
Ostali slučajevi bez pristunog molekularnog biljega (analiza imunofenotipizacijom)	Protočna citometrija	Koštana srž ili periferna krv (ukoliko je prisutno >20% blasta)	Koštana srž	Koštana srž	Koštana srž (svaka 3 mjeseca kroz 12 mjeseci)	
Visoki	Fuzijski prijevizi poput: rearazmana <i>KMT2A</i>	PCR ili Protočna citometrija	Koštana srž ili periferna krv (ukoliko je prisutno >20% blasta)	Koštana srž	Koštana srž	Koštana srž
	Ostali slučajevi bez pristunog molekularnog biljega (analiza imunofenotipizacijom)	Protočna citometrija	Koštana srž ili periferna krv (ukoliko je prisutno >20% blasta)	Koštana srž	Koštana srž	Koštana srž

Slika 1. Informativni letak za predanalitičku pripremu uzorka.

KroHem

Radna skupina za laboratorijsko-dijagnostičku hematologiju






Dokumentacija:

- UPUTNICA**
 - ✓ radna dijagnoza
 - ✓ vrsta materijala
 - ✓ tražena pretraga
- POVIJEST BOLESTI** (za suradne ustanove)
- DIJAGNOSTIČKI NALAZI** i druga korisna medicinska dokumentacija

Uzorak:

- ime i prezime bolesnika
- datum rođenja
- vrsta uzorka
- datum uzorkovanja

Shema uzorkovanja prema specijaliziranim laboratorijima

Laboratorij	Tipizacija tkiva	Citologija	Protočna citometrija	Citogenetika	Molekularna hematologija
Vrsta spremnika	EDTA Li-heparin 	EDTA 	EDTA 	Li-heparin (EDTA za aCGH) 	EDTA 
Vrsta uzorka	periferna krv koštana srž	koštana srž periferna krv drugi uzorci koji sadrže neoplastične stanice			
Temperatura transporta	Sobna temperatura (≈25°C)				na hladnom (2-8°C)
Vrijeme transporta	ODMAH nakon uzorkovanja				

ZA SVA DODATNA PITANJA KONTAKTIRAJTE NADLEŽNI SPECIJALIZIRANI LABORATORIJI!

Literatura

- Lippi G, Betsou F, Cadamuro J, et al. Preanalytical challenges - time for solutions. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(7):974-981. doi:10.1515/cclm-2018-1334
- Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2025;39(8):1797-1813. doi:10.1038/s41375-025-02664-w
- Cloos J, Valk PJM, Thiede C, et al. 2025 update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the ELN-DAVID MRD Working Party. *Blood.* 2026;147(11):1147-1167. doi:10.1182/blood.2025031480
- Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S, et al. Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood.* 2024;143(19):1891-1902. doi:10.1182/blood.2023020794
- Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, et al. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute Leukemias: myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol.* 2023;98(1):166-179. doi:10.1002/ajh.26751
- Agathangelidis A, Chatzidimitriou A, Chatzikonstantinou T, et al. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: the 2022 update of the recommendations by ERIC, the European Research Initiative on CLL. *Leukemia.* 2022;36(8):1961-1968. doi:10.1038/s41375-022-01604-2
- Malcikova, J., Pavlova, S., Baliakas, P. et al. ERIC recommendations for *TP53* mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia—2024 update. *Leukemia* 38, 1455–1468 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02267-x>
- ELN - WP10 - Consensual recommendations on preanalytical precautions for the immunophenotyping of leukemia and immunoproliferative disorders. 2005 Oct 31. www.leukemia-net.org
- Davis BH, Dasgupta A, Kussick S, Han JY, Estrellado A; ICSH/ICCS Working Group. Validation of cell-based fluorescence assays: practice guidelines from the ICSH and ICCS - part II - preanalytical issues. *Cytometry B Clin Cytom.* 2013 Sep-Oct;84(5):286-90. doi: 10.1002/cyto.b.21105.
- Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, Puig N, García-Sánchez O, Böttcher S et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia* 2017; 31: 2094-2103. doi:10.1038/leu.2017.29
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018 Jun 21;131(25):2745-2760. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
- Zwaan C. M., Tasian S. K., Aplenc R., et al. Diagnosis and Management of AML in Pediatric Patients: Consensus Recommendations from an International Expert Panel. *Blood.* 2025;blood.2024027904. doi:10.1182/blood.2024027904
- Hastings R, Howell R, Betts D, et al. Guidelines and quality assurance for acquired cytogenetics: A common European framework for quality assessment for banded chromosome studies and molecular cytogenetic investigations of acquired abnormalities. E.C.A. Permanent Working Group for Cytogenetics and Society; 2013.
- Mikhail FM, Heerema NA, Rao KW, et al. Section E6.1-6.4 of the ACMG technical standards and guidelines: chromosome studies of neoplastic blood and bone marrow-acquired chromosomal abnormalities. *Genet Med.* 2016 Jun;18(6)
- Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022 Jan 1;97(1):129-148. doi: 10.1002/ajh.26352.

Citogenetska analiza u multiplim mijelomima: uloga FISH metode

Ivana Franić Šimić, Iva Semren

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

Sažetak

Multipli mijelom (MM) karakteriziran je nakupljanjem malignih plazma stanica u koštanoj srži. Unatoč značajnom napretku u liječenju MM se još uvijek smatra neizlječivom bolešću sa vrlo heterogenom prognozom koja većinom ovisi o genetskim promjenama čija se kompleksnost povećava razvojem bolesti. Citogenetske analize u MM-u izvode se na izoliranim CD138+ stanicama kako bi mogli detektirati visokorizične citogenetske promjene: t(4;14), t(14;16), 17p/TP53 delecija, 1q21 duplikacija/amplifikacija, 1p32 delecija i t(11;14) koja je bitna zbog primjene ciljane terapije. Razvoj molekularnih metoda omogućio nam je bolje razumijevanje molekularnih mehanizama u MM no novootkrivene promjene potrebno je validirati kroz duže vrijeme kako bi pronašle svoje mjesto u stratifikacije MM.

Uvod

Plazmastična neoplazma kojoj pripada multipli mijelom (MM) druga je po učestalosti maligna hematološka bolest. Bolest je izrazito heterogena, može se prezentirati kao asimptomatska ekspanzija klonalnih plazma stanica -monoklonska gamapatija nepoznatog značenja (MGUS) i uznapredovala faza koju zovemo šuljajući mijelom (engl. Smoldering mijelom, SMM). Oba entiteta nalazimo kod 2-3% populacije starije od 40 godina. Oko 2% MGUS-a i oko 10% SMM-a progredirati će u MM svake godine.

Posljednja dva desetljeća otkriveni su brojni novi lijekovi koji su doveli do značajnog poboljšanja u ukupnom preživljenju (engl. overall survival, OS) i preživljenju bez progresije bolesti (engl. progression free survival, PFS), no unatoč tomu MM ostaje neizlječiva bolest. Razlog leži u genetskoj podlozi same bolesti koja je komplicirana i varira od pacijenta do pacijenta.

Genetički razlikujemo dva entiteta: hiperdiploidni kariotip (HK-MM) i ne hiperdiploidni kariotip s translokacijama koje uključuju gene imunoglobulina (t(IG)). Ove abnormalnosti su primarne i mogu se javiti i u MGUS-u i SMM-u. Progresija u MM dovodi do pojave novih genetskih abnormalnosti, aneuploidija, translokacija, insercija, promjena broja dijelova ili cijelih kromosoma (engl. copy number abnormalities, CNA) i mutacija.

Citogenetske abnormalnosti- primarne Hiperdiploidija

Hiperdiploidiju nalazimo kod 55% novo dijagnosticiranih MM. Hiperdiploidiju definiramo s barem dvije trisomije koje najčešće zahvaćaju neparne kromosome (kromosomi 3,5,7,9,11,15,19 i 21). HK-MM je povezan s povoljnom prognozom (standardni rizik).

Translokacije koje uključuju gene za imunoglobuline

Druga grupa MM pokazuje pseudodiploidne ili hipodiploidne kariotipove s translokacijom koja uključuje najčešće teški lanac imunoglobulina (IGH) i različite onkogene čija se ekspresija pojačava pod utjecajem snažnog pojačivača IGH gena. U 40% MM nalazimo neku od 5 translokacija: t(4;14), t(11;14), t(14;16), t(14;20) i t(6;14).

t(11;14)(q13;q32)- IGH::CCND1

Ova translokacija javlja se u 15-20% novodijagnosticiranih MM, uključuje IGH gen i CCND1 gen a ima za posljedicu aktivaciju cyclin D1 gena. Češće se javlja kod bolesnika sa plazmastičnom leukemijom (40%) i amiloidozom lakih lanaca (50%). Studije pokazuju da t(11;14) nosi intermedijarni rizik kod bolesnika koji su tretirani novim lijekovima, ali ishod liječenja može biti poboljšán autolognom transplantacijom (ASCT). Bolesnici s t(11;14) imaju povišen nivo anti-apoptičnog proteina B-staničnog limfoma 2 (BCL2) pa BCL2 može biti ciljna molekula u ovom podtipu MM. Venetoclax, oralni BCL2 inhibitor, pokazao je odličan učinak u liječenju relaps/refraktornog MM kod bolesnika sa t(11;14) i prkomjerno eksprimiranim BCL2, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima.

t(4;14)(p16;q32)- FGFR3::IGH

Ova translokacija javlja se u 10-20% novodijagnosticiranih MM, a dovodi do deregulacije dva gena: FGFR3 (engl. Fibroblast growth factor receptor 3) i NSD2 (engl. Nuclear receptor binding SET domain protein 2) poznat još pod nazivom MMSET i WHSC1. Eμ pojačivač IGH gena dovodi do deregulacije NSD2 gena na deriviranom kromosomu 4 a pojačivač IGH 3' dovodi do deregulacije FGFR3

gena na deriviranom kromosomu 14. Translokacija t(4;14) povezana je sa lošim ishodom kod novodijagnosticiranih MM. Medijan OS je 5 godina. Kombinacija inhibitora proteosoma, imunomodulatornih lijekova i deksametazona kao indukcija nakon čega slijedi tandemska ASCT (engl. Allogenic stem cell transplantation) može nadvladati loš učinak ove translokacije. Dodatne kromosomske promjene mogu promijeniti prognostički značaj ove translokacije, tako trisomija kromosoma 5 anulira lošu prognozu dok duplikacija 1q ili gubitak 1p dodatno pogoršava loš ishod ove translokacije.

t(14;16)(q32;q23)-IGH::MAF

Kod ove translokacije dolazi do deregulacije c-MAF (engl. c-Musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene locus) gena, a pojavljuje se u 3-5% novodijagnosticiranih MM. Drugi revidirani međunarodni sustav stadiranja multiplog mijeloma (R2-ISS) definira ovu translokaciju kao visokorizičnu iako oko toga postaje oprečni dokazi u literature.

t(14;20)(q32;q11)-IGH::MAFB

Ovu translokaciju nalazimo u manje od 1% novodijagnosticiranih MM, a ona dovodi do povećane ekspresije onkogene iz MAFB porodice. Ranije se povezivala s lošom prognozom. R2-ISS ne definira ovu translokaciju kao visokorizičnu ali mSMART klasifikacije je smatra visokorizičnom. Prisutnost ove translokacije kod bolesnika s MGUS i SMM ukazuje na to da su dodatne kromosomske promjene odgovorne za lošu prognozu bolesnika s MM i t(14;20).

t(6;14)(p21;q32)-CCND3::IGH

Ovu translokaciju nalazimo u 1-4% novodijagnosticiranih MM. Deregulacija CCND3 gena (engl. Cyclin D3) dovodi do inaktivacije Rb1 (engl. RB Transcriptional Corepressor 1) što dovodi do progresije staničnog ciklusa. Translokacija t(6;14) ima standardni rizik sa OS od 7-10 godina.

Citogenetske abnormalnosti- sekundarne

1q DUPLIKACIJA/AMPLIFIKACIJA

Duplikacija 1q (3 kopije) ili amplifikacija (≥ 4 kopije) najčešći je sekundarni citogenetski događaj prisutan u svim stadijima bolesti, iako češće u fazi progresije u multiplim mijelom (MM). Otkriva se u oko 20 % MGUS, 30 % SMM, 50 % novodijagnosticiranog MM, 50–80 % relapsno/refraktornog MM (RRMM) te u oko 70 % bolesnika s primarnom plazmastičnom leukemijom.

Duplikacija 1q21 rezultat je kromosomske nestabilnosti u heterokromatinskoj regiji (1q12), s trisomijom dugog kraka kromosoma 1, izokromosomom 1q, „jumping“ translokacijom ili duplikacijom 1q. U regiji 1q21 nalazi se više od 500 gena; među njima prekomjerna ekspresija CKS1B gena potiče proliferaciju mijelomskih stanica, dok je PSMD4 gen povezan s rezistencijom na inhibitore proteasoma, a IL6R gen s rastom i preživljenjem stanica.

Duplikacija 1q21 povezana je s lošijom prognozom. Međutim, ne postoji jedinstvenost u citogenetskim podacima o značajnoj veličini klona: prag za definiranje duplikacije 1q21 varira od <5 % do 30 % među studijama. Ann i sur. navode da je prag od 20 % najprikladniji za predviđanje loših ishoda, dok IFM skor ne definira specifičan prag osim FISH kriterija.

Amplifikacija 1q definira se kada više od 10 % MM stanica sadrži najmanje 4 kopije 1q21; prognostički učinak tada je nepovoljniji nego kod same duplikacije. Istodobna prisutnost drugih nepovoljnih kromosomskih abnormalnosti dodatno pogoršava prognozu.

GUBITAK 1p

Gubitak 1p je sekundarni citogenetski događaj s negativnim prognostičkim utjecajem, prisutan u oko 11 % novodijagnosticiranih MM. Bialelna delecija 1p u kombinaciji s drugim kromosomskim promjenama smatra se visokorizičnom prema Međunarodnoj radnoj skupini za mijelom (IMWG). Najčešće su delecije u regijama 1p12 (TENT5C, FAM46C), 1p22.1 (RPL5) i 1p32.3 (CDKN2C i FAF1).

Delecije su često opsežne i mogu obuhvatiti više navedenih regija. Kada se analiziraju pojedinačno, samo gubitak 1p32.3 zadržava negativan utjecaj na ukupno preživljenje (OS). Gubitak CDKN2C gena dovodi do povećane proliferacije stanica, dok gubitak FAF1 gena smanjuje apoptozu.

Del (1p32) je druga najnepovoljnija abnormalnost u novodijagnosticiranih MM odmah nakon del (17p) i predstavlja neovisni prognostički faktor. Bialelna delecija 1p32 povezana je s izrazito lošim ishodom, osobito u kombinaciji s drugim visokorizičnim promjenama.

PROMJENE TP53

Genetski defekti TP53 gena uključuju deleciju kratkog kraka kromosoma 17 (8 % novodijagnosticiranih MM), mutaciju jednog alela (3 %) ili oba alela (4 %). Delecija 17p najvažnija je prognostička abnormalnost u MM.

Povezana je s agresivnijom kliničkom slikom, kraćim preživljenjem bez progresije (PFS) medijan nešto više od godinu dana i ukupnim preživljenjem (OS) od 2–3 godine, neovisno o terapiji. Nalazi se u 10–33 % RRMM.

Istodobna mutacija TP53 i gubitak 17p definira tzv. „double hit” skupinu s lošijom prognozom.

Otvorena pitanja uključuju definiranje prognostičkog praga klonske frakcije (CCF), koja u studijama varira od jedne pozitivne stanice do 60 % plazma stanica. Novije studije sugeriraju da ako su u oko 55–60 % prisutna delecija TP53 gena, del(17p) predstavlja neovisni negativni prognostički faktor.

Neke studije smatraju da sve bolesnike s del(17p) treba tretirati kao visokorizične bez obzira na veličinu klona. Također, tzv. „relativni gubitak 17p” (del(17p) uz trisomiju 17) ima sličan prognostički učinak.

Uloga mono- naspram bialelne inaktivacije TP53 još nije potpuno razjašnjena. Većina studija pokazuje da CCF >55 % označava visok rizik, dok kombinacija delecije i mutacije dodatno povećava rizik. Prognostički značaj izoliranih TP53 mutacija još nije jasno utvrđen.

PROMJENE MYC GENA

Aberantna ekspresija MYC gena, uzrokovana amplifikacijom ili translokacijama, česta je pojava u mijelomu. FISH metodom preuredbu MYC gena nalazimo u 15 % novodijagnosticiranih MM i do 47 % uznapredovalog MM, dok molekularne metode otkrivaju promjene u 42–50 % slučajeva.

Povećana ekspresija MYC uglavnom je posljedica približavanja „super-enhancer” regija. Translokacije MYC često su kompleksne i povezane s duplikacijama, amplifikacijama ili inverzijama.

MYC abnormalnosti važan su čimbenik progresije bolesti i povezane su s velikim tumorskim opterećenjem. Njihov prognostički značaj ostaje kontroverzan: neke studije ne nalaze povezanost s preživljenjem, dok naprednije metode (NGS) pokazuju lošije ishode.

Posebno se ističe podskupina s IGL::MYC translokacijom kao jedina MYC promjena koja pozdano predviđa loš ishod.

TRANSLOKACIJE KOJE UKLJUČUJU IGL (t(IGL))

Prisutne su u oko 10 % bolesnika i povezane s lošom prognozom (kraći PFS i OS). Većina je subklonalna, što ukazuje na sekundarni događaj.

U 41 % slučajeva partner je MYC, dok se ostale translokacije pojavljuju u različitim dijelovima genoma (MAP3K14, CD40, MAFB, itd.). Za razliku od t(IGH), često su povezane s hiperdiploidnim kariotipom.

Patološki učinak može biti vezan uz sam IGL lokus, a ne nužno uz ciljane gene. IKZF1 može imati važnu ulogu zbog vezanja na enhancer IGL.

Zanimljivo, IMiD lijekovi (standardna terapija mijeloma) ciljaju IKZF1, što može značiti smanjenu učinkovitost kod t(IGL) mijeloma.

KROMOTRIPSIIJA I DRUGE SLOŽENE STRUKTURNE VARIJANTE (SVs)

Kao i drugi tumori, multipli mijelom (MM) pokazuje povećanu učestalost složenih strukturnih varijanti (engl. structural variants, SV) događaja (>60% novodijagnosticiranog MM). Studija u kojoj je analiziran 751 bolesnik metodom sekvenciranja cijelog genoma (engl. Whole genome sequencing, WGS), događaji se mogu podijeliti u tri glavne kategorije složenih kromosomskih događaja.

Kromotripsija, pronađena u 24% bolesnika, uključuje raspadanje kromosoma i njihovo nasumično ponovno sastavljanje, što dovodi do oscilirajućih promjena u broju kopija (CNA) i lokaliziranog grupiranja mjesta lomova. Kromopleksija, prisutna u 11% bolesnika, stvara nove kromosomske strukture nastale spajanjem višestrukih translokacija, što dovodi do višestrukih gubitaka broja kopija. Templirane insercije, prisutne u 19% bolesnika, također uključuju spajanje translokacija, ali u ovom slučaju povezane su s lokalnim povećanjem broja kopija, često uključujući ključne genske pokretače i super-pojačivače.

Prisutnost kromotripsije povezana je s drugim poznatim visokorizičnim molekularnim obilježjima MM-a, uključujući visoku APOBEC mutacijsku aktivnost, inaktivaciju TP53 te translokacije NSD2 i MAF. U MM-u, kromotripsija najčešće zahvaća kromosome 1, 11 i 14.

Važno je naglasiti da se, za razliku od solidnih tumora, kromotripsija u MM-u može smatrati ranim događajem u patogenezi: može se detektirati kao klonalni događaj u MGUS-u i SMM-u koji će napredovati u multipli mijelom. Ona se zadržava tijekom vremena nakon progresije i pri relapsu bez značajnih promjena u strukturi i profilu broja kopija, te se rijetko stječe tek pri relapsu.

Citogenetske metode

KLASIČNA CITOGENETIKA

Plazma stanice imaju mali proliferacijski potencijal zbog čega stanične kulture mogu biti veliki izazov. Ne postoji specifični mitogen za in vitro diobu plazma stanica pa se u citogenetskim laboratorijima najčešće rade 24 satne stanične kulture. Ovom metodom otkrivamo 20-30% patoloških nalaza i to najviše kod bolesnika koji imaju značajnu infiltraciju koštane srži.

FLUORESCENTNA IN SITU HIBRIDIZACIJA (FISH)

Flourescentna in situ hibridizacija (FISH) je metoda molekularne citogenetike kojom detektiramo specifične DNA sekvence na kromosomima uz pomoć fluorescentnih proba.

Danas se smatra zlatnim standardom za procjenu rizika kod bolesnika s MM. Ono što prethodi FISH-u je izolacija CD138+ stanica uz pomoć magnetskih čestica.

Obavezan FISH kod novodijagnosticiranih bolesnika kojima je potrebno liječenje uključuje: deleciju TP53, translokacije t(4;14) i t(11;14), te promjene kromosoma 1. Ako je broj izoliranih stanica dostatan potrebno je još napraviti FISH na aneuploidije kromosoma 5 i 21.

Stratifikacija rizika

TABLICA 1. Procjena citogenetskog rizika i izvještavanje za multipli mijelom (MM) prema IMS/IMWG stratifikaciji rizika iz 2025. godine.

SKUPINA VISOKOG RIZIKA
17p (TP53) delecija prisutna u više od 20% stanica ili mutacija
bialelna delecija 1p
t(4;14) + 1q duplikacija/amplifikacija ili 1p delecija
t(14;16) + 1q duplikacija/amplifikacija ili 1p delecija
t(14;20) + 1q duplikacija/amplifikacija ili 1p delecija
1 q duplikacija/amplifikacija + 1 p delecija

SKUPINA STANDARDNOG RIZIKA

Odsutnost promjena vezanih uz skupinu visokog rizika

*Delecija 17p treba imati klonalnost $\geq 20\%$

Citogenetski visoki rizik uključuje prisutnost barem jedne od sljedećih citogenetskih abnormalnosti: delecija TP53 ili mutacija TP53, bialelna delecija 1p, t(4;14) uz dobitak ili amplifikaciju 1q ili deleciju 1p, t(14;16) uz dobitak ili amplifikaciju 1q ili deleciju 1p, t(14;20) uz dobitak ili amplifikaciju 1q ili deleciju 1p, dobitak ili amplifikacija 1q uz deleciju 1p. Delecija 17p treba imati klonalnost $\geq 20\%$.

Standardni rizik uključuje odsutnost citogenetskih abnormalnosti visokog rizika i može obuhvaćati izoliranu hiperdiploidiju, t(11;14) ili t(6;14).

Drugi čimbenici poput $\beta 2$ -mikroglobulina i kreatinina također utječu na ukupnu IMS/IMWG stratifikaciju rizika – za potpunu stratifikaciju koja uključuje ove varijable zajedno s citogenetikom.

Zaključak

FISH metoda na obogaćenim plazma stanicama (engl. Plasma cells, PC) već se dugo smatra standardnom metodom za otkrivanje ponavljajućih citogenetskih abnormalnosti koje se mogu koristiti u algoritmima za procjenu rizika.

Preporučujemo blisku komunikaciju s kliničkim timom, uključujući onkologe za MM, citogenetičare, molekularne genetičare i patologe, kako bi se osigurala maksimalna dijagnostička korist.

Interpretacija FISH nalaza u MM-u i dalje predstavlja izazov, čak i među citogenetičarima. Identifikacija hiperdiploidije ili ukupnog ploidijskog statusa u kontekstu malih FISH panela, kao i optimalna kvantifikacija povećanja 1q (1q gain), može biti zahtjevna—posebno treba li se ona određivati u odnosu na ukupni ploidijski status klona ili prema ukupnom broju kopija 1q, neovisno o njemu.

Primjena sustava stratifikacije rizika temeljenih na FISH podacima nije savršena, jer pojedini slučajevi mogu sadržavati više čimbenika visokog i standardnog rizika. Studije su pokazale sinergijski negativan učinak visokorizičnih abnormalnosti, uključujući deleciju TP53 gena u kombinaciji s

drugim visokorizičnim IGH preraspodjelama, primjerice u slučajevima s „double hit“ abnormalnostima. Neki dokazi sugeriraju da kombinacija trisomija može smanjiti rizik povezan s visokorizičnim abnormalnostima.

Stoga bi sveobuhvatan sustav genomskog bodovanja—idealno procjena na razini cijelog genoma citogenetskih abnormalnosti, genomskih mutacija i indeksa proliferacije plazma stanica—mogao u budućnosti poboljšati stratifikaciju rizika.

Jedno od ograničenja FISH metode jest analiza (iako na razini pojedinačne stanice) samo ograničenih regija na koje su primijenjene FISH sonde, te u nekim slučajevima niža osjetljivost za detekciju promjena u broju kopija. Analiza komparativne oligonukleotidne genomске hibridizacije (engl *Array Comparative Genomic Hybridization, aCGH*) pokazala je kliničku korisnost u detekciji ponavljajućih promjena broja kopija na razini cijelog genoma te bi potencijalno mogla zamijeniti FISH za detekciju delecija 1p i 17p, povećanja 1q i procjenu trisomija kada je udio plazma stanica >20 %, ako uzorak nije obogaćen.

Međutim, budući da CMA ne može detektirati uravnotežene preraspodjele niti razlikovati miješane populacije ploidijske, ne može u potpunosti zamijeniti FISH. Također, CMA je često manje osjetljiva za detekciju promjena broja kopija u odnosu na FISH, a dodatni izazov predstavlja i osiguravanje dovoljne količine uzorka za sve potrebne analize.

Sekvenciranje nove generacije (NGS) moglo bi se u budućnosti koristiti za detekciju svih ponavljajućih genetskih abnormalnosti u MM-u, što bi moglo upotpuniti FISH dijagnostiku. Iako je još uvijek u domeni istraživanja, kombinacija genomskog sekvenciranja za identifikaciju preraspodjela i analize ekspresije gena obogaćenih plazma stanica putem RNA-sekvenciranja mogla bi u budućnosti imati kliničku primjenu.

Sveukupno, FISH i dalje ostaje ključna standardna metoda u procjeni bolesnika s multiplim mijelomom

Buduće tehnologije poput digital MLPA, aCGH i NGS-a dodatno će unaprijediti dijagnostiku MM.

Literatura

1. De Novellis D, Scala P, Giudice V, Selleri C. High-Risk Genetic Multiple Myeloma: From Molecular Classification to Innovative Treatment with Monoclonal Antibodies and T-Cell Redirecting Therapies. *Cells*, 2025 May 25;14(11):776.
2. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33: 2863–9.
3. Corre J, Munshi NC, Avet-Loiseau H. Risk factors in multiple myeloma: is it time for a revision? *Blood* 2021;137:16–9.
4. Davies FE, Pawlyn C, Usmani SZ, San-Miguel JF, Einsele H, Boyle EM, et al. Perspectives on the risk-stratified treatment of multiple myeloma. *Blood Cancer Discov* 2022;3:273–84.
5. Schavgoulidze, A.; Talbot, A.; Perrot, A.; Cazaubiel, T.; Leleu, X.; Manier, S.; Buisson, L.; Mahéo, S.; Ferreira, L.D.S.; Pavageau, L.; et al. Biallelic deletion of 1p32 defines ultra-high-risk myeloma, but monoallelic del(1p32) remains a strong prognostic factor. *Blood* 2023, 141, 1308–1315.
6. Locher, M.; Steurer, M.; Jukic, E.; Keller, M.A.; Fresser, F.; Ruepp, C.; Wöll, E.; Verdorfer, I.; Gastl, G.; Willenbacher, W.; et al. The prognostic value of additional copies of 1q21 in multiple myeloma depends on the primary genetic event. *Am. J. Hematol.* 2020, 95, 1562–1571.
7. Santra M, Zhan F, Tian E, Barlogie B, Shaughnessy J. A subset of multiple myeloma harboring the t(4;14)(p16;q32) translocation lacks FGFR3 expression but maintains an IGH/MMSET fusion transcript. *Blood* 2003;101:2374–6.
8. Avet-Loiseau H, Malard F, Campion L, Magrangeas F, Sebban C, Lioure B, et al. Translocation t(14;16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor? *Blood* 2011;117:2009–11.
9. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Ashby TC, Bauer M, Davies F, et al. A high-risk, double-hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia* 2019;33:159–70.
10. Chiecchio L, Dagrada GP, White HE, Townsend MR, Protheroe RKM, Cheung KL, et al. Frequent upregulation of MYC in plasma cell leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2009;48:624–36.
11. Barwick BG, Neri P, Bahlis NJ, Nooka AK, Dhodapkar MV, Jaye DL, et al. Multiple myeloma immunoglobulin lambda translocations portend poor prognosis. *Nat Commun* 2019;10:1911.

Talasemije

Dražen Pulanić

Odjel za hemostazu i trombozu te benigne bolesti krvotvornog sustava

Zavod za hematologiju

Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Uvod

Talasemije i ostale hemoglobinopatije u zadnje vrijeme u fokusu su velikih međunarodnih hematoloških sastanaka a uslijed migracije stanovništva sve češće se i mi u Hrvatskoj susrećemo s tim bolestima koje su prije bile dominantno prevalentne u drugim regijama svijeta.

Posljednjih je godina postignut izvanredan napredak u ovom području, posebno u istraživanju genetskih mehanizama, novim dijagnostičkim tehnikama i novim strategijama liječenja. Sve navedeno potaknulo me na pisanje ovog teksta.

Talasemije

Talasemije (od grčke riječi *thalassa* [more]) nasljedne su hemoglobinopatije koje su nastale u određenim regijama svijeta (podsaharska Afrika, azijsko-indijski potkontinent, jugoistočna Azija, mediteranska regija) u kojima je malarija bila endemska bolest. Naime, hemoglobinopatije smanjuju rizik razvoja malarije jer je otežan rast parazita iz roda *Plasmodium* u eritrocitima s genetskim poremećajem hemoglobina. Stoga je smrtnost od malarije manja u osoba koji su heterozigoti za promijenjeni hemoglobin nego u onih koji imaju normalni hemoglobin. Zbog tog protektivnog učinka protiv malarije heterozigoti su imali evolucijsku prednost u odnosu na homozigote s normalnim hemoglobinom.

Studije su pokazale da je globalna prevalencija talasemije između 1,5% i 20%. Procjenjuje se da 5 posto svjetske populacije ima barem jedan alel varijante talasemije, a čak 900 000 osoba ima klinički značajnu bolest, većinom u južnoj Kini, Indiji i jugoistočnoj Aziji. Međunarodne migracije doprinijele su većoj genetskoj raznolikosti i povećanoj prevalenciji talasemije i u drugim zemljama diljem svijeta.

Talasemiju karakterizira smanjena ili odsutna sinteza jednog ili više lanaca globina zbog genetskih poremećaja. Omjer α /ne- α lanaca u hemoglobinu je neuravnotežen, što rezultira smanjenom proizvodnjom HbA ($\alpha_2\beta_2$) i smanjenom sintezom hemoglobina. Istodobno, relativni višak nesparenih globulinskih lanaca abnormalno se taloži i veže za membra-

nu eritrocita, što rezultira oksidativnim oštećenjem membrane i skraćenim životnim vijekom eritrocita. Dije se na alfa i beta talasemije, ovisno o tome je li smanjena proizvodnja alfa globulinskih lanaca (alfa talasemija) ili beta globulinskih lanaca (beta talasemija). Normalan omjer proizvodnje alfa i beta globina poremećen je zbog genetske varijante u jednom ili više gena alfa ili beta globina. Abnormalni omjer alfa i beta lanaca uzrokuje taloženje nesparenih globulinskih lanaca, što dovodi do uništavanja prekursora eritrocita u koštanoj srži (odnosno do neučinkovite eritropoeze) i u cirkulaciji (hemoliza). Oboljeli od talasemije imaju različite stupnjeve anemije i ekstramedularne hematopoeze, što može uzrokovati promjene kostiju, poremećeni rast i preopterećenje željezom. Neliječeno preopterećenje željezom može uzrokovati endokrinu disfunkciju, bolest jetre i zatajenje srca. Manifestacije se kreću od asimptomatskih nositelja do teške anemije i pridruženih abnormalnosti.

Alfa talasemije

Zdrave osobe imaju četiri funkcionalna alfa-globulinska gena (genotip $\alpha\alpha/\alpha\alpha$). Kada nastaje delecija/inaktivacija jednog alfa gena, osobe su nositelji, obično asimptomatski s normalnim ili minimalno abnormalnim hematološkim indeksima. Klinički pristup takvim nositeljima uključuje genetsko savjetovanje, a njihove hematološke promjene mogu se greškom zamijeniti s anemijom zbog nedostatka željeza.

Kada nastaje delecija/inaktivacija dva alfa gena, to se manifestira kao blaga α -talasemija, karakterizirana mikrocitnom hipokromnom anemijom, s obično blago sniženim razinama hemoglobina (Hb) (> 90 g/L). Bolesnici su uglavnom asimptomatski ili imaju blage simptome, ali anemija se može pogoršati pod fiziološkim stresom poput trudnoće, što zahtijeva individualiziranu procjenu. Stoga je probir supružnika ključan za procjenu rizika od razvoja teške α -talasemije kod potomstva (npr. Hb Bartov hidrops fetalis sindrom), što je ključna komponenta genetskog savjetovanja i prenatalne prevencije.

Kada je posrijedi delecija tri alfa gena nastaje

relativan višak β -globinskih lanaca i stvaranje nestabilnog hemoglobina H (HbH), što se klinički manifestira kao HbH bolest, s težinom anemije u rasponu od blage do umjerene (Hb 70–100 g/L). Neki bolesnici mogu zahtijevati povremene transfuzije koncentrata eritrocita. Individualizirane strategije liječenja trebaju se temeljiti na težini genotipa i fenotipa. Većina oboljelih je intermedijarnog tipa i ne treba redovite transfuzije krvi, ali potrebno je praćenje razina Hb i feritina za procjenu anemije i razvoja preopterećenja željezom.

Kada nastaje delecija sva četiri alfa gena nastaje smrtonosni Hb Bartovog hidrops fetalis, koji se klinički manifestira kao generalizirani fetalni edem, hepatosplenomegalija, kardiomegalija i placentomegalija. Ovo stanje često rezultira intrauterinom smrću fetusa ili ranom postnatalnom smrću.

Beta talasemije

Spektar kliničkih manifestacija beta-talasemija izuzetno je širok, od asimptomatskih nositelja do teške anemije opasne po život. Ova heterogenost uglavnom proizlazi iz raznolikosti mutacija u genu za β -globin i njihovih interakcija s drugim genetskim modifikatorima. Genotip je primarna odrednica težine fenotipa; mutacije se mogu klasificirati u β^0 i β^+ tipove na temelju stupnja oštećenja sinteze β -lanca. Potrebe za transfuzijom nisu konstantne, ali u stresnim stanjima poput infekcije, trudnoće ili ubrzanog rasta mogu postojati privremena razdoblja potrebe za transfuzijom. I kod manjih potreba za transfuzijom, kronična hemoliza i povećana apsorpcija željeza u crijevima zbog neučinkovite eritropoeze i dalje mogu dovesti do progresivnog preopterećenja željezom. Stoga su redovito praćenje opterećenja željezom (putem procjene serumskog feritina i MR-a), sustavni probir i liječenje ovih komplikacija ključni za poboljšanje dugoročne kvalitete života pacijenata i sprječavanje teških komplikacija.

Dijagnoza talasemije

Na talasemiju se može posumnjati u bilo kojoj dobi sa simptomatskom ili neobjašnjivom mikrocitnom anemijom. Početno testiranje uključuje kompletnu krvnu sliku, citološki pregled razmaza periferne krvi, pokazatelje hemolize i metabolizma željeza. Talasemija uzrokuje mikrocitnu anemiju i neimunoznu hemolizu. Ovi nalazi su nespecifični i mogu biti odsutni kod blagih oblika. Razmaz periferne krvi može pokazati eritrocite poput mete (eng. *target cells*), ali i razne druge morfološke promjene eritrocita, od dakriocita, ovalocita ili eliptocita. Kod

talasemije minor krvna slika može biti normalna ili pokazivati tek blagu anemiju i/ili mikrocitozu. Testiranje metabolizma željeza potrebno je za procjenu nedostatka željeza i preopterećenja željeza. Glavna diferencijalna dijagnoza talasemije je nedostatak željeza, odnosno anemija zbog nedostatka željeza (sideropenična anemija). Nerijetko se bolesnici s blagom talasemijom podvrgavaju učestaloj obradi probavnog trakta u potrazi za eventualnim krvarenjima dok se ne izdiferencira da nije riječ o sideropeničnoj anemiji već o talasemiji. Naravno da pojedinci mogu istovremeno imati i nasljednu talasemiju i stečenu sideropeničnu anemiju.

Elektroforeza hemoglobina ili genetsko testiranje određuje vrstu talasemije. Hb Barts (gama lančani tetrameri) ili Hb H (beta lančani tetrameri) su u skladu s alfa talasemijom. Povišeni fetalni hemoglobin (Hb F) ili Hb A2 ukazuju na beta talasemiju.

Genetsko testiranje danas je zlatni standard za dijagnozu talasemije, a tehnike molekularne dijagnostike postigle su izvanredan napredak posljednjih godina, sve do sekvenciranja treće generacije koje poboljšava otkrivanje rijetkih genotipova i dijagnostičku točnost.

Kliničke manifestacije talasemija

Klinička podjela težine bolesti se terminološki u posljednje vrijeme promijenila s talasemije *major*, *intermedije* i *minor* na podjelu bolesti prema ovisnosti o transfuziji: na *talasemije ovisne o transfuziji* (eng. Transfusion-dependent thalassaemia, TDT) i *talasemije neovisne o transfuziji* (eng. Non-transfusion-dependent thalassaemia, NTDT). TDT ima značajno težu kliničku sliku, napreduje do komplikacija hemolize (žutica, žučni kamenci, hepatosplenomegalija), ekstramedularne hematopoeze (skeletalne deformacije, preopterećenje željezom, poremećen rast), plućnih abnormalnosti, tromboze i ulkusa nogu. Nakupljanje željeza dovodi do bolesti srca, jetre, endokrinoloških poremećaja i oštećenja drugih organa.

Liječenje talasemije

Teška anemija liječi se transfuzijama koncentrata eritrocita s učestalošću ovisno o kliničkoj slici. Potrebna je terapija kelatorima željeza radi sprječavanja nakupljanja željeza (sekundarne hemokromatoze). Također se daje folna kiselina. Za bolesnike sa značajnom splenomegalijom ili simptomima hipersplenizma (kao što su leukopenija i trombocitopenija), splenektomija se može razmotriti kako bi se poboljšala krvna slika i smanjile potrebe za transfuzijom.

U medikamentoznom liječenju talasemije posljednjih je godina također došlo do značajnih napredaka. Ciljajući ključne patofiziološke aspekte talasemije (neučinkovita hematopoeza i preopterećenje željezom), postignut je napredak u razvoju novih ciljanih lijekova. Među njima je luspatercept, koji cilja ligande superfamilije transformirajućeg faktora rasta β (TGF- β). Luspatercept poboljšava poremećaje sazrijevanja eritrocita u kasnoj fazi, čime se smanjuje neučinkovita hematopoeza, i odobren je za liječenje odraslih bolesnika s beta talasemijom ovisnom o transfuziji (TDT beta talasemija). Druga klasa obećavajućih lijekova je mitapivat, koji aktivira eritrocitnu piruvat kinazu, povećavajući proizvodnju adenzin trifosfata i smanjujući razinu 2,3-difosfoglicerata. Njegov mehanizam djelovanja neovisan je o sintezi globinskog lanca, potencijalno pružajući nove mogućnosti liječenja bolesnicima s različitim genotipovima i još je u kliničkim istraživanjima u liječenju talasemija. Nadalje, nastoji se poboljšati eritropoeza boljom regulacijom metabolizma željeza. Na primjer, oralni inhibitor ferroportina VIT-2763 regulira abnormalnu eritropoezu ograničavanjem dostupnosti željeza. U mišjim modelima korišten sam ili u kombinaciji s kelatorom željeza deferasiroksom poboljšao je anemiju i neučinkovitu hematopoezu bez utjecaja na učinkovitost kelacije deferasiroksa. Transplantacija alogenih krvotvornih matičnih stanica i dalje je jedna od terapijskih kurativnih opcija, a sve više se istražuje i mogućnost liječenja genskom terapijom.

Zaključak

Posljednjih godina postignut je veliki napredak u dijagnostici i liječenju talasemija, jako čestim bolestima u nekim dijelovima svijeta a s kojima ćemo se sve više susretati i u našoj domovini.

Literatura

1. Martin A, Thompson AA. Thalassemy. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60:1383.
2. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassaemia. *Blood Rev* 2012; 26 Suppl 1:S3.
3. Weatherall DJ. The Evolving Spectrum of the Epidemiology of Thalassaemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018; 32:165.
4. Zhou C, Chen T, Huang Y, Wang H, He D, Wu F, i sur. Recent Advances in Thalassaemia Research: A Comprehensive Assessment From Diagnostic Technologies to Clinical Treatment. *J Clin Lab Anal* 2026 Apr 14:e70228. doi: 10.1002/jcla.70228.
5. Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:26-34.
6. Angastiniotis M, Modell B, Englezos P, Boulyjenkov V. Prevention and control of haemoglobinopathies. *Bull World Health Organ* 1995; 73:375.
7. Musallam KM, Taher AT. Luspatercept: a treatment for ineffective erythropoiesis in thalassaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2024; 2024:419.
8. Taher AT, Al-Samkari H, Aydinok Y, et al. Mitapivat in adults with non-transfusion-dependent α -thalassaemia or β -thalassaemia (ENERGIZE): a phase 3, international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2025; 406:33.
9. Cappellini MD, Taher AT. The use of luspatercept for thalassaemia in adults. *Blood Adv.* 2021 Jan 12;5(1):326-333.A.
10. Langer AL, Esrick EB. β -Thalassaemia: evolving treatment options beyond transfusion and iron chelation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021;2021(1):600-606
11. Nyffenegger N, Flace A, Doucerain C, Dürrenberger F, Manolova V. The Oral Ferroportin Inhibitor VIT-2763 Improves Erythropoiesis without Interfering with Iron Chelation Therapy in a Mouse Model of β -Thalassaemia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):873.

Eozinofilija - kratki pregled područja

Toni Valković^{1,2,3}, Irena Seili-Bekafigo^{4,5}

¹ Specijalna bolnica Medico Rijeka/Pula

² Odjel za internističku onkologiju i hematologiju, Opća bolnica Pula

³ Fakultet Zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci

⁴ Klinički zavod za patologiju i citologiju KBC Rijeka

⁵ Zavod za opću patologiju i patološku anatomiju Medicinskog fakulteta u Rijeci

Uvod

Eozinofili su granulociti s obično 2 segmenta jezgre i grubljim, tamnije narančastocrveno obojenim granulama (Slika 1.). Prvi ih je sustavno opisao Erlich u drugoj polovici 19. stoljeća. Granule sadrže glavni bazični protein, eozinofilni kationski protein, peroksidazu, lizozim i druge tvari. Na površini imaju receptore za Fc regiju imunoglobulina klase E, G i M (IgE, IgG i IgM). U krvi se zadržavaju desetak sati. Uglavnom sudjeluju u borbi protiv parazita, u hipersenzitivnim reakcijama, te u odstranjivanju fibrinskog eksudata, iako imaju i sposobnost fagocitoze (1).

Slika 1. Eozinofil, May-Gruenwald-Giemsa x1000.



Osnovne definicije i podjele

Eozinofilija je stanje povećanog broj eozinofila u perifernoj krvi tj. nalaz $\geq 0,5 \times 10^9/L$ eozinofila u krvnoj slici. Eozinofilija može biti **blaga** kada je broj eozinofila u perifernoj krvi 0,5 do $1,49 \times 10^9/L$, **umjerena** s brojem eozinofila od 1,5 do $5 \times 10^9/L$ i **teška** kada je broj eozinofila u krvi $> 5 \times 10^9/L$. Eozinofilija može biti **primarna** (klonalna) koja je posljedica hematološke bolesti koštane srži ili pak **sekundarna** kada je koštana srž zdrava, ali pojačano proizvodi eozinofile zbog podražaja tj. bolesti nekog drugog organa (2,3).

Hipereozinofilija (HE) je definirana kao stanje u kojeg je broj eozinofila u perifernoj krvi $\geq 1,5 \times 10^9/L$ (2,3).

Hipereozinofilni sindrom (HES) je stanje u kojeg je broj eozinofila u perifernoj krvi $\geq 1,5 \times 10^9/L$, ali uz to postoje klinički simptomi i znakovi uzrokovani infiltracijom tkiva i organa eozinofilima (2,3).

O incidenciji i prevalenciji HES-a postoje oskudni podaci, prema dosadašnjim podacima incidencija bi mogla iznositi oko 0.4/ 1000000 (4).

Kriteriji za postavljanje dijagnoze HES-a su (5):

- Hipereozinofilija- broj eozinofila u perifernoj krvi $\geq 1,5 \times 10^9/L$ tijekom 2 pregleda u razmaku > 1 mjesec
 - Postotak eozinofila u koštanoj srži mora prelaziti 20% svih stanica s jezgrom
 - Patološki nalaz opsežne infiltracije tkiva eozinofilima i/ili utvrđeno taloženje eozinofilnih proteina u tkivima
 - Dokazi o oštećenju organa ili tkiva koji se mogu pripisati hipereozinofiliji
 - Isključivanje drugih poremećaja ili stanja koji mogu biti uzrok oštećenja organa.
- Za dijagnozu moraju biti prisutni svi kriteriji.

Uobičajeni simptomi i znakovi HES-a obuhvaćaju (2,3,5):

- Osip koji svrbi i podsjeća na ekcem ili urtikariju (najčešća klinička manifestacija, javlja se u oko 50% pacijenata)
- Bol u prsima, zaduha, periferni edemi i palpitanje (izrazito važni simptomi i znakovi koji upućuju na zahvaćanje srca što je od velike kliničke važnosti)
- Vrućica, gubitak težine, umor (konstucionalni simptomi)
- Simptomi i znakovi anemije i trombocitopenije
- Bol u trbuhu, žgaravica, otežano i/ili bolno gutanje, mučnina i proljev
- „Moždana magla”, utrnulost i trnci na jednoj ili obje strane tijela
- Kašalj, piskanje i kratkoća daha
- Hepatomegalija i splenomegalija.

Sekundarna eozinofilija

Sekundarna eozinofilija u kliničkoj praksi je mnogo češća nego li primarna. Obično je broj eozinofila u perifernoj krvi $<1,5$ do $5 \times 10^9/L$, iako može imati i obilježja HE. Uzroci sekundarne eozinofilije su brojni (2,3):

- Infekcije/infestacije: najčešće parazitarne (npr. ascarijaza, toksokarijaza, trihinelozna i druge), scabies te rjeđe gljivične infekcije
- Alergija/atopija (npr. astma, atopijski dermatitis/ekcem, sezonske alergijske bolesti)
- Lijekovi: antiepileptici, antibiotici, nesteroidni antireumatici, alopurnol, sulfasalazin, hidrokortiazid, ciklosporin i drugi. „Reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima“ (engl. „*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*“- DRESS) je čest uzrok eozinofilije u industrijaliziranim zemljama, a predstavlja sustavnu, tešku i opasnu reakciju organizma na uzimanje određenih lijekova praćenu vrućicom, limfadenopatijom, mogućim oštećenjem jetre i bubrega te eozinofilijom
- Autoimune bolesti- kolagenoze, npr. eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom, sistemski eritematozni lupus, reumatoidni artritis i eozinofilni fasciitis
- Solidni tumori (često adenokarcinomi, tumori mokraćnog mjehura)
- Plućne bolesti (npr. Lofflerov sindrom, sarkoidoza)
- Gastrointestinalni poremećaji (npr. eozinofilni ezofagitis i kronični pankreatitis)
- Dermatološki poremećaji (npr. Wellsov sindrom, angiolimfoidna hiperplazija)
- Metabolički uzroci (npr. adrenalna insuficijencija).

Postupak otkrivanja uzroka sekundarne eozinofilije najčešće obuhvaća slijedeće pretrage (2,3):

- Detaljni anamnestički podaci o uzimanju lijekova
- Mikrobiološka/parazitološka analiza stolice, serologija na najčešće parazite pojedinog podneblja
- Ukupni IgE, alergološko testiranje
- ANA, ENA, ANCA, RF anti-CCP, anti-dsDNK
- Hormonski testovi (kortizol)
- Slikovna, endoskopska i ostala diferentna obrada ovisno o simptomatologiji pacijenta.

Klinički pristup pacijentu s eozinofilijom

U blage eozinofilije potrebno je utvrditi mogući uzrok sekundarne eozinofilije, ako ga se ne utvrdi pacijenta je potrebno dalje klinički i laboratorijski pratiti. U slučaju HE i/ili HES-a potrebno je također isključiti moguće uzroke sekundarne eozinofilije te ako se oni ne utvrde sa sigurnošću- potrebno je učiniti i cjelokupnu dijagnostiku usmjerenu na utvrđivanje primarne eozinofilije tj. hematološke bolesti.

Hematološka dijagnostika hipereozinofilije i hipereozinofilnog sindroma

Kod HE i HES-a dijagnostika je usmjerena s jedne strane na otkrivanje zahvaćenosti ciljnih organa, a s druge strane na utvrđivanje neke od primarne bolesti koštane srži tj. hematološke bolesti.

Dijagnoza zahvaćenosti organa slijedi nakon detaljno uzete anamneze i fizikalnog pregleda, a najčešće obuhvaća (2,3):

- Određivanje troponina T ili I
- Elektrokardiogram, ultrasonografiju srca
- Slikovne pretrage (pluća, srce, sinusi, jetra, slezena, limfni čvorovi i drugo)
- Endoskopija probave cijevi
- Testovi plućne funkcije i bronhoskopija
- Elektromiografija
- Biopsija tkiva (npr. gastrointestinalni trakt, pluća, srce, sinusi, živci).

Laboratorijska dijagnostika usmjerena na otkrivanje hematološke bolesti (primarnih uzroka eozinofilije) obuhvaća slijedeće pretrage (2,3,5,6):

- Razina serumskog B12 (često je povišena)
- Razina serumske triptaze (povišena u nekim entitetima)
- Standardna citogenetika (koštana srž)
- Fuzija FIP1L1-PDGFRα pomoću FISH ili RT-PCR (koštana srž, eventualno krv)
- Preuređenje gena T-staničnog receptora pomoću PCR-a (koštana srž, eventualno krv)
- Imunofenotipizacija (koštana srž, eventualno krv)
- Sekvencioniranje slijedeće generacije (NGS, od engl. *Next Generation Sequencing*) mijeloidnih gena (koštana srž, eventualno krv)
- Aspiracija/biopsija kosti (dokazuje displaziju, postotak blasta i eozinofila te fibrozu koštane srži)
- Imunohistokemija stanica u koštanoj srži (CD117, triptaza i CD25 ako je serumska triptaza povišena).

Hematološke bolesti udružene s hipereozinofilijom i hipereozinofilnim sindromom

1. Mijeloidna/limfoidna neoplazma s eozinofilijom i fuzijom gena tirozin kinaze (MLN-TK)

U ovom entitetu rearanžman zahvaća gene za 6 tirozin kinaza: PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, ABL1, FLT3. (2,3,6) Danas je poznato oko 100 različitih fuzijskih gena koji uključuju navedene gene i brojne gene-partnere. Najčešći je fuzijski gen FIP1L1-PDGFR. (2,3,6).

Klinički se ovaj entitet može manifestirati kao različite mijeloidne ili limfoidne novotvorine, ali se onda u dijagnostičkoj obradi genetskom analizom otkriju karakteristični fuzijski geni. Osim eozinofilije pacijenti često imaju i monocitozu te povišenu aktivnost serumske triptaze, posebno u slučajevima sa PDGFRA i PDGFRB fuzijskim genima. Često je povišena i razina serumskog vitamina B12. U bolesnika se može javiti blastična faza bolesti, karakterizirana ekscesom blasta u koštanoj srži ili na ekstramedularnim mjestima (ekstramedularna bolest), koja se često u početku dijagnosticira kao mijeloidni sarkom ili agresivni T/B-stanični limfom, a pravu dijagnozu otkriva utvrđivanje navedenih fuzijskih gena. Blastična faza može biti prisutna pri dijagnozi (primarna blastična faza) ili se razviti s vremenom (sekundarna blastična faza). (2,3,6) Pacijenti s fuzijskim genima koji uključuju PDGFRA i PDGFRB imaju manju vjerojatnost da će se prezentirati s primarnom blastičnom fazom u usporedbi s onima čiji fuzijski geni obuhvaćaju gen za FGFR1, JAK2 i ABL1. Sekundarna blastična faza također je uočena samo kod 6% pacijenata s fuzijskim genima koji uključuju PDGFRA i PDGFRB. Fuzijski gen FIP1L1/PDGFR dokazuje se FISH analizom, a klasičnom citogenetikom najčešće se postavlja sumnja na rearanžman gena za PDGFRB, FGFR1, JAK2, ABL1 (ustanove se promjene kromosoma 5,8,9,13), a definitivno će se dokazati FISH-om ili RT-PCR-om. (2,3,6).

Terapija imatinibom (s glukokortikoidima ako je zahvaćeno srce) učinkovita je u bolesnika s rearanžmanom PDGFRA/PDGFRB gena. Bolesnici s preuredbom koja uključuje gen za FGFR1 mogu se liječiti inhibitorima FGFR1 (npr. pemigatinib, futibatib) ili polikemoterapijom nakon koje slijedi alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica (ALO-TKMS) u pogodnih pacijenata. JAK2 inhibitori (npr. ruxolitinib) nakon čega slijedi ALO-TKMS mogu predstavljati terapijsku opciju za

bolest s preuredbom gena za JAK2. U slučajevima s rearanžmanom koji obuhvaća gen za FLT3, hematološki i citogenetski odgovori uočeni su s FLT3 inhibitorima kao što su midostaurin, sorafenib, sunitinib ili gilteritinib (u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom kod agresivne bolesti). Produljeni odgovori na dasatinib ili nilotinib uočeni su u bolesnika s fuzijama ABL1 gena (ETV6-ABL1) koji su se prezentirali u kroničnoj fazi bolesti (2,3,6). Za sve agresivne oblike bolesti, ukoliko je moguće, pacijenta treba liječiti ALO-TKMS.

2. Kronična eozinofilna leukemija

ICC i WHO 2022 kriteriji za postavljanje dijagnoze kronične eozinofilne leukemije su (2,6):

- Hipereozinofilija u perifernoj krvi (broj eozinofila $\geq 1,5 \times 10^9/L$ i $\geq 10\%$ eozinofila u diferencijalnoj krvnoj slici)
- Blasti čine $< 20\%$ stanica u perifernoj krvi i koštanoj srži, ne zadovoljavajući druge dijagnostičke kriterije za AML
- Nema fuzije gena tirozin kinaze, uključujući BCR-ABL1, druge fuzije ABL1, PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2 ili FLT3
- Nisu zadovoljeni kriteriji za druge dobro definirane mijeloproliferativne neoplazme, kroničnu mijelomonocitnu leukemiju ili sustavnu mastocitozu
- Koštana srž pokazuje povećanu celularnost s displastičnim megakariocitima s ili bez displastičnih značajki drugih loza i često značajnu fibrozu, udruženu s eozinofilnim infiltratom ili povećanim brojem blasta $\geq 5\%$ u koštaj srži i/ili $\geq 2\%$ u perifernoj krvi
- Dokazana klonalna citogenetska abnormalnost i/ili somatska mutacija

Za dijagnozu su potrebni svi kriteriji s izuzetkom posljednjeg koji iznimno ne mora biti zadovoljen.

Kronična eozinofilna leukemija pripada u mijeloidne neoplazme, točnije mijeloproliferativne neoplazme. U ovom entitetu najčešće su mutacije *ASXL1*, *TET2*, *EZH2*, *DNMT3A*, rjeđe *SRSF2*, *TP53* i *SETBP1* gena. Terapija u ovoj bolesti obuhvaća više lijekova i njihovih kombinacija- glukokortikoide, hidroksiurju, alfa interferon, imatinib, hipometilirajuće lijekove, transplantacija krvotvornih matičnih stanica. Preporuča se uključivanje ovih bolesnika u kliničke studije (2,3,6).

3. Limfocitna varijanta hipereozinofilije/hipereozinofilnog sindroma

U ovom entitetu postoji mali patološki klon T

limfocita koji putem hipersekrecije IL-5 dovodi do eozinofilije. Eozinofili se smatraju neoplastičnim, a ne reaktivnim. U ovoj bolesti nisu prisutne nikakve citogenetske, molekulske promjene, niti promjene u koštanoj srži ili pak povećan udio blasta u krvi ili koštanoj srži. Bolest se dokazuje patološkim imunofenotipom T limfocita (CD3-CD4+, CD3+CD4-CD8-, ↑ CD5 na CD3-CD4+, ↓ CD7). Liječenje se vrši glukokortikoidima, mepolizumabom, interferonom alfa, hidroksiurejom, preporuča se uključivanje bolesnika u kliničke studije (2,3,6).

4. WHO-definirana hematološka neoplazma s eozinofilijom

U nekim jasno definiranim hematološkim bolestima, kao što su sustavna mastocitoza, akutna mijeloična leukemija, akutna limfoblastična leukemija, ne-Hodgkinov limfom, Hodgkinova bolest, mijelodisplastični sindrom, mijeloproliferativna neoplazma, mijelodisplastični sindrom/mijeloproliferativna neoplazma može biti prisutna i eozinofilija. Obzirom da postoje jasni dijagnostički kriteriji za navedene hematološke bolesti liječenje se vrši u skladu s osnovnom dijagnozom (2,3,6).

5. Idiopatski hipereozinofilni sindrom

Idiopatski hipereozinofilni sindrom je entitet sa slijedećim dijagnostičkim kriterijima (ICC, WHO, 2022) (2,6):

- Perzistentna hipereozinofilija u perifernoj krvi (broj eozinofila $\geq 1,5 \times 10^9/L$ i $\geq 10\%$ eozinofila,

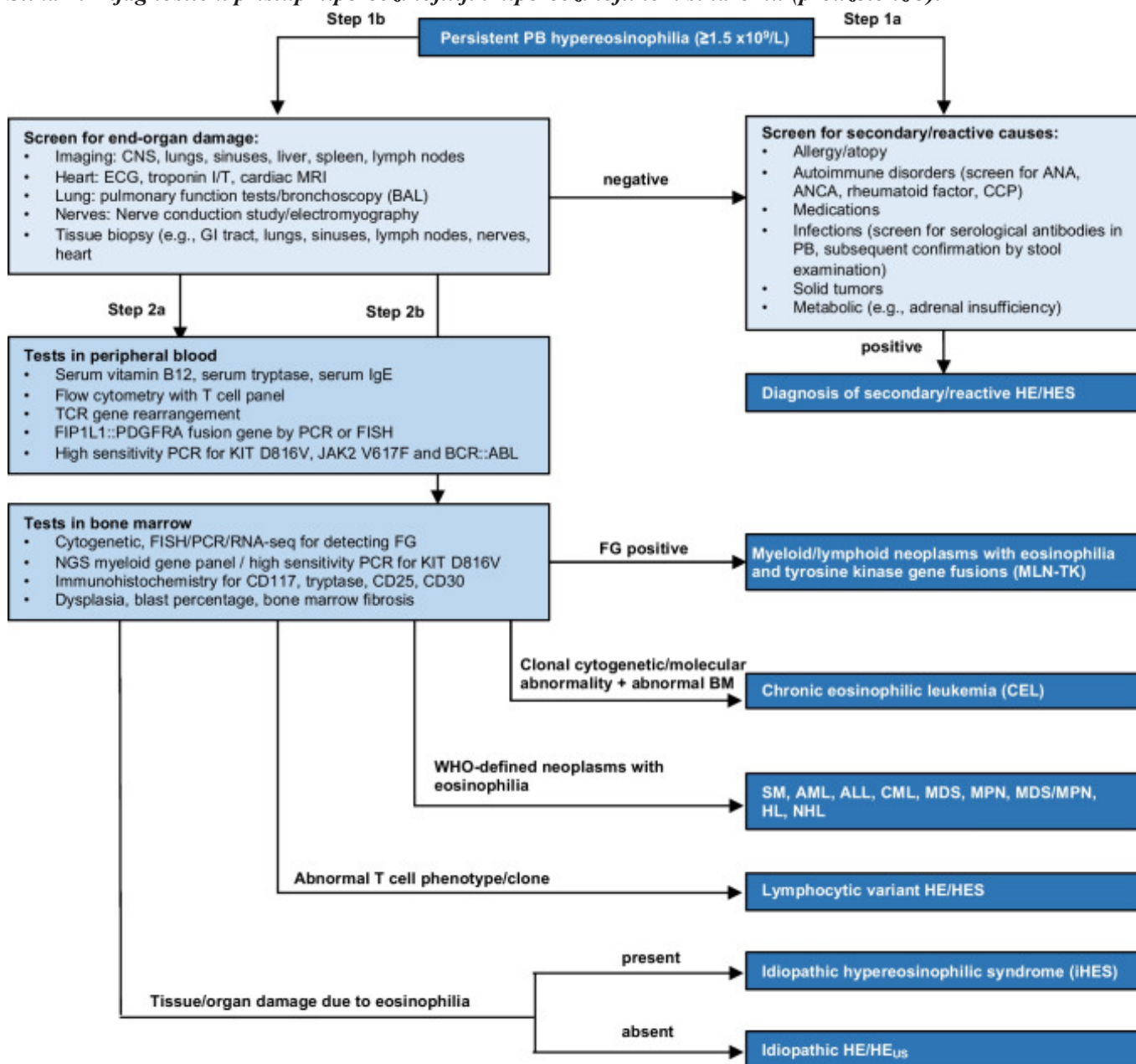
koji traje ≥ 6 mjeseci ili ≥ 2 tjedna u slučaju oštećenje organa koji zahtijeva hitno liječenje)

- Oštećenje i/ili disfunkcija organa koja se može pripisati eozinofilnom infiltratu tkiva
 - Nema dokaza o reaktivnoj, dobro definiranoj autoimunoj bolesti ili neoplastičnom stanju/poremećaju koji je u osnovi hipereozinofilije
 - Isključena je limfocitna varijanta HES-a
 - Morfološki koštana srž je unutar normalnih granica, osim povećanog udjela eozinofila
 - Nema molekularno-genetskih klonalnih abnormalnosti, „*caveat*“ za klonalnu hematopoezu neodređenog potencijala.
- Za dijagnozu moraju biti ispunjeni svi kriteriji.

U ovom entitetu triptaza u serumu je najčešće u granicama normale za razliku od MLN-TK gdje je serumska triptaza često povišena. Klinički najveću težinu ima često zahvaćanje srca. Terapija se svodi na primjenu glukokortikoida, mepolizumaba, hidroksiureje, interferona alfa, imatiniba, transplantacije krvotvornih matičnih stanica, uključivanja bolesnika u kliničke studije. Brojni se lijekovi još u fazama kliničkih ispitivanja (benralizumab, depemokinab, reslizumab, deksametazon, lilecestimab) (2,3,6).

Dijagnostički pristup HE i HES-u prikazan je na Slici 2. (preuzeto iz: Lübke J, Metzgeroth G, Reiter A, Schwaab J. Approach to the patient with eosinophilia in the era of tyrosine kinase inhibitors and biologicals. *Curr Hematol Malig Rep.* 2024 Oct;19(5):208-222.).

Slika 2. Dijagnostički pristup hipereozinofiliji i hipereozinofilnom sindromu (preuzeto iz 3).



Zaključak

U iznesenom tekstu navedene se samo osnovne informacije o pristupu bolesniku s povišenim brojem eozinofila u perifernoj krvi koje mogu pomoći hematologu da se orijentira u ovom dijagnostički te terapijski složenom i opsežnom području.

Literatura

1. Duletić-Načinović Antica, Valković T, Dvornik Š: »Hematologija za prvostupnike medicinsko-laboratorijske dijagnostike, sveučilišni udžbenik«. Medicinski fakultet Rijeka i Fintrade&tours d.o.o. Rijeka i Medicinski fakultet Rijeka. Rijeka 2011.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–28.
3. Lübke J, Metzgeroth G, Reiter A, Schwaab J. Approach to the patient with eosinophilia in the era of tyrosine kinase inhibitors and biologicals. *Curr Hematol Malig Rep*. 2024 Oct;19(5):208-222. doi: 10.1007/s11899-024-00738-7.
4. Ruan GJ, Smith CJ, Day C, et al. A population-based study of chronic eosinophilic leukemia-not otherwise specified in the United States. *Am J Hematol*. 2020; 95(10): E257-E260.
5. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, Hellmann A, Metzgeroth G, Leiferman KM, Arock M, Butterfield JH, Sperr WR, Sotlar K, Vandenberghe P, Haferlach T, Simon HU, Reiter A, Gleich GJ. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3):607-612.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.019.
6. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022 Jan 1;97(1):129-148. doi: 10.1002/ajh.26352.

Ph negativne mijeloproliferativne neoplazme: hrvatske aktualnosti, aktivnosti Radne skupine Krohema, planovi i poziv za sudjelovanje

Marko Lucijanić, Ivan Krečak, Rajko Kušec

Poštovani kolegice i kolege,

Iza nas je dinamično razdoblje u kojem su članovi naše radne skupine za Ph negativne mijeloproliferativne neoplazme (MPN) aktivno sudjelovali u međunarodnim aktivnostima, znanstvenim i stručnim postignućima te pripomogli daljnjem razvoju razumijevanja Ph negativnih MPN. Cilj ovog kratkog članka je izvijestiti o ovim, držimo važnim, aktivnostima koje vidimo kao priliku za dodatno povezivanje hrvatske hematologije s globalnim inicijativama te za unaprjeđenje skrbi o našim bolesnicima kroz razmjenu najnovijih saznanja.

Međunarodna suradnja i European Hematology Association (EHA)

Marko Lucijanić, Ivan Krečak i Rajko Kušec aktivni su članovi EHA specijalizirane radne grupe za MPN. Marko Lucijanić nedavno je izabran u upravljački odbor ove radne grupe. Sudjelovanje u radu ovog tijela omogućuje izravan doprinos kreiranju europskih smjernica i istraživačkih prioriteta, čime se dodatno osnažuje vidljivost rada naših stručnjaka na međunarodnoj razini. Potičemo i druge članove Krohema da se učlane u ovu radnu grupu EHA-e. Članovi Krohema uključeni su u aktivni rad i drugih međunarodnih udruženja u polju MPN-a kao što su Srednjoeuropska organizacija za mijeloproliferativne neoplazme (CEMPO) i Društvo za hematologiju onkologiju (SOHO). Ove organizacije također potiču uključivanje novih članova i međunarodnu suradnju.

Aktivne kliničke studije za MPN

Trenutno u Republici Hrvatskoj aktivno uključuju dvije kliničke studije za liječenje bolesnika s kroničnim mijeloproliferacijama:

Klinička studija faze 3 sponzora Kartos Pharmaceuticals koja istražuje nadodavanje lijeka navtemadlina ruksolitinibu u slučaju nedovoljno dobrog odgovora nakon prvih 6 mjeseci terapije ruksolitinitom u bolesnika s mijelofibrozmom aktivna je u 7 hrvatskih centara (KBC Zagreb, KBC Rijeka, KBC Split, KB Merkur, KB Dubrava, Opća bolnica Šibensko-Kninske županije, Poliklinika Solmed). U sklopu ove studije hrvatski centar na KB Merkur

(glavni istraživač Marko Martinović) je među vodećim svjetskim centrima glede uključenog broja bolesnika. Pozivamo sve kolege koji liječe bolesnike s prefibrotskom i razvijenom mijelofibrozmom Int-1, Int-2 i Visokog rizika bolesti prema DIPSS skorom, a koji nisu kandidati za liječenje transplantacijom da svojim bolesnicima predstavite mogućnost sudjelovanja. Studija je posebno vrijedna s obzirom na limitirane dostupne opcije liječenja nakon suboptimalnog odgovora na liječenje ruksolitinitom koje u našoj zemlji s obzirom na kriterije HZZO-a mogu rezultirati „administrativnim” prekidom liječenja. Napominjemo kako je uključivanje u studiju potrebno provesti pred uvođenje ruksolitinitiba u liječenje.

Klinička studija faze 3 sponzora Italfarmaco koja istražuje liječenje lijekom givinostatom u usporedbi s hidroksioreom u bolesnika s policitemijom verom Visokog rizika prema ELN kriterijima koji su ili novodijagnosticirani ili imaju suboptimalni odgovor na prethodno liječenje hidroksioreom. Studija aktivno uključuje u 4 hrvatska centra (KBC Zagreb, KBC Rijeka, KB Dubrava, Opća bolnica Šibensko-Kninske županije). Ova studija nudi alternativnu, treću opciju liječenja s obzirom na trenutno na teret HZZOa dostupne opcije u Republici Hrvatskoj (ropegvirani interferon alfa 2b [Besremi] i ruksolitinitib [Jakavi]) za sličnu indikaciju. Međutim napomenuli bismo da je broj terapijskih opcija u ovoj bolesti ipak značajno limitiran (bolje = ograničen), u slučaju nepodnošenja lijekova brzo dolazimo do situacije da nemamo potrebnu učinkovitu opciju, a ova nova klasa lijekova (HDAC inhibitori) je pokazala vrlo dobar sigurnosni profil u dosadašnjim studijama, uz učinkovitost koja je usporediva drugim terapijskim opcijama. Ova klasa lijekova ima jako antiinflatorno djelovanje, što je vrlo važna komponenta biologije MPN-ova i ova studija nudi drugačiji, patofiziološki usmjeren pristup liječenju.

Doprinos znanstvenoj publicistici, istraživanjima te potencijalni doprinos Krohema

Aktivnost naših članova prisutna je u uredničkim procesima renomiranih časopisa. Marko Lucijanić postao je članom uredničkog odbora časopisa Expert Review of Hematology gdje doprinosi selekciji i recenziji suvremenih tema iz područja hematologije. Časopis je indeksiran u WOS, u trećoj kvar-

tili iz područja hematologije i ima pretplatni model publiciranja. Ivan Krečak trenutno uređuje posebno izdanje u časopisu *Journal of Clinical Medicine* (JCM) posvećeno novostima u dijagnostici i liječenju MPNa. Časopis je indeksiran u WOS, u prvoj kvartili iz područja opće i interne medicine i ima otvoreni pristup model publiciranja. Ovim putem pozivamo kolege koji se bave istraživačkim radom u ovom području da razmotre prijavu svojih radova u ove časopise.

Htjeli bismo također naglasiti značajan broj doktorskih disertacija na temu kroničnih mijeloproliferacija tijekom posljednjih godina koje su odraz kvalitetnog i stručnog rada naših domaćih stručnjaka i prepoznavanja potencijala ovih bolesti kao područja znanstvenog interesa među našim mladim kolegama.

Prijedlog trenutnih i budućih aktivnosti radne skupine za Ph negativne MPN

Naša radna skupina za sada se sastaje u sklopu samog glavnog sastanka Krohema i nema formirani redoviti specijalizirani simpozij jednog godišnje kao druge radne skupine u sklopu Krohema. Radna skupina se sastala nekoliko puta oko fokusiranih zadataka, kao što su bile izrada smjernice za policitemiju veru (2022) te za mijelofibrozu (2023. i 2024.). No, ipak bismo voljeli ukoliko se potreba ukaže napraviti širi specijalizirani sastanak što bi pomoglo u generiranju sredstava koja bi se mogla potom uložiti u istraživanja članova Krohema. Željeli bismo pozvati šire članove Krohema na dolazak u radnu grupu tijekom ovog i sljedećih sastanaka Krohema radi doprinosa diskusiji kako definirati stručne i znanstvene nacionalne prioritete. Kao prioritet radne skupine u tekućoj godini vidimo ažuriranje smjernica za liječenje i dijagnostiku esencijalne trombocitemije (posljednje ažurirane 2011. godine). Zainteresirane suradnike za rad na smjernicama, ukoliko i nisu članovi same specijalizirane radne skupine za Ph negativne MPN, pozivamo da pročitaju posljednje publicirane smjernice i pošalju svoje mišljenje o prijedlogu izmjena voditelju radne skupine (Marko Lucijanić; markolucijanic@yahoo.com). Voljeli bismo također provesti diskusiju o formiranju osnovnih minimalnih parametara važnih za Krohemov registar bolesnika s MPN koji bi imao ulogu trenutno jedinog nacionalnog registra ovih bolesti ukoliko se uspostavi. Formiranje nacionalnog registra vidimo kao neispunjenu potrebu, koja ne mora nužno biti kreirana u sklopu Krohema, ali Krohem kao plat-

forma bi mogao administrativno i financijski pomoći u održavanju istog. Nužni preduvjet za kreiranje zajedničke baze podataka je da svi centri koji žele sudjelovati u dijeljenju svojih podataka skupljaju iste i jednako kodirane podatke u zadanom periodu, uz definirane odgovorne osobe po centrima, etička odobrenja uključenih ustanova, definirane ciljeve što se znanstveno želi istražiti i publicirati prije početka prikupljanja podataka.

Vjerujemo da je zajednička suradnje Krohema i Hrvatskog društva za hematologiju Hrvatskog liječničkog zbora temelj stručne i znanstvene kvalitete hrvatske hematologije i željeli bismo potaknuti sve, a pogotovo mlađe hrvatske hematologe i druge stručnjake čiji rad omogućuje skrb za hematološke bolesnike da se aktivno uključe u rad Radne skupine za Ph negativne mijeloproliferativne neoplazme Krohema.

Dodjela Godišnje nagrade Zaklade Krohema u 2025. godini



Prof.dr.sc. Damir Nemet
Upravitelj Zaklade Krohema

Zaklada Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti Krohem po osmi puta dodijelila je Godišnju nagradu za postignute rezultate u stručnom i znanstvenom radu, unaprjeđenje hrvatske hematologije te afirmaciju hrvatske hematologije u svijetu. Nagrada Zaklade simbolično je i materijalno priznanje za rad, zasluge, stvaralačko djelo i uspjeh u području hematologije. Ustanovljena je kako bi se prepoznalo i izdvojilo pojedince koji djeluju u području kliničke i eksperimentalne hematologije u Hrvatskoj te su se svojim djelovanjem istaknuli i doprinijeli razvoju svoje struke.

Nagrada je dodijeljena na jesenskom sastanku Krohema u Njivicama 7. studenog 2025. u obliku plakete i diplome te novčanog iznosa od 7.000,00 EUR.

Zaklada je 10. rujna 2025. raspisala natječaj za dodjelu Godišnje nagrade Zaklade za izvrsnost i postignuća u znanstvenom i stručnom radu u području hematologije u 2024. godini

Upravno vijeće Zaklade je imenovalo Povjerenstvo za izradu prijedloga za dodjelu Godišnje nagrade u sastavu: prof.dr.sc. Petar Gačina, prof.dr.sc. Branimir Jakšić, prof.dr.sc. Ozren Jakšić, prof.dr.sc. Rajko Kušec, prof. emeritus Boris Labar, prof.dr.sc. Mirando Mrić, prof.dr.sc. Damir Nemet, prof.dr.sc. Dražen Pulanić, i prof.dr.sc. Toni Valković.

Povjerenstvo je razmatralo dva prijedloga za Nagradu:



1. **Ernest Bilić**, redoviti profesor u trajnom zvanju iz Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za izniman doprinos izgradnji i opremanju Zavoda za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica

Predlagač je prof.dr.sc. Jurica Vuković, predstojnik Klinike za dječje bolesti KBC Zagreb



2. **Snježana Dotlić**, docentica iz Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za iznimne rezultate u znanstvenom i stručnom radu te izniman doprinos međunarodnoj vidljivosti i promicanju hrvatske hematopatologije

Predlagač je prof.dr.sc. Slavko Gašparov, predstojnik Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju KB Merkur u Zagrebu

Ernest Bilić**- opis i obrazloženje prijedloga**

- Prof. Bilić je predstojnik Zavoda za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica
- ostvario velik napredak u stručnom i znanstvenom radu Zavoda:
- Zavod je europski referentni centar za maligne bolesti u djece ErnNET PaedCan
- posjeduje međunarodne certifikate „European haemophilia comprehensive care center“, JACIE HPC Transplantation Programme Autologous & Allogeneic Transplantation in Paediatric Patients
- Referentni je centar Ministarstva zdravstva za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju
- prof. Bilić je koautor međunarodnog protokola za liječenje akutne limfoblastične leukemije u djece ALLIC BFM - J Clin Oncol. 2023, 41(19):3499-3511).
- prof. Bilić je potaknuo izgradnju i opremanje novog odjela pedijatrijske onkologije na površini 1800m² sa šest novih sterilnih jedinica
- vodio je većinu pregovora i izrade dokumentacije za projekt izgradnje i opremanja novog Zavoda
- potaknuo je i sudjelovao u osnivanju zaklade “Dječja onkologija Rebro” koja je prikupila sredstva za veći dio radova na odjelu
- predložen za Nagradu jer je svojom aktivnostima značajno unaprijedio kvalitetu liječenja i poboljšanje rezultata djece oboljele od zloćudnih bolesti te stručni i znanstveni rad u pedijatrijskoj hematologiji

Snježena Dotlić**- opis i obrazloženje prijedloga**

- Doc. Dotlić je voditeljica Odjela za molekularnu patologiju, citogenetiku i imunohistokemiju Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju KBC Zagreb
- kao predsjednica Organizacijskog odbora organizirala je najvažniji međunarodni kongres hematopatologije - 22nd Meeting of the European Association of Haematopathology (EAHP) u Dubrovniku 2024. u suradnji s američkim Society of Hematopathology s 873 sudionika iz 63 države svih kontinenata
- također je 2021. bila organizator istog 20.

kongresa ovih međunarodnih organizacija - EAHP/SH

- o značenju ovih skupova govori činjenica da iz njihovih zaključaka proizlaze nova izdanja Klasifikacije hematoloških neoplazmi WHO
- organizacijom ovih skupova u Hrvatskoj omogućeno je aktivno sudjelovanje hematopatologa, mladih patologa i specijalizanata iz Hrvatske
- članica je Izvršnog odbora EAHP
- članstvo i istaknuta pozicija u međunarodnim asocijacijama rezultat je dugogodišnje znanstvene i stručne međunarodne aktivnosti doc. Dotlić
- članica je međunarodnog panela Lymphoma Workshop u okviru kojeg je objavila četiri značajne znanstvene publikacije kao prvi autor i koautor
- organizacijom oba navedena kongresa povezala je eminentne europske hematopatologe s hematološkom zajednicom u Hrvatskoj što je temelj i motivacija za znanstvene projekte i publikacije
- predložena je za Nagradu zbog rezultata svog znanstvenog rada i širenja međunarodne stručne i znanstvene vidljivosti i ugleda hrvatske hematologije i hematopatologije

Zaključak povjerenstva: Znanstveni i stručni doprinos kandidata, utjecaj na znanost i struku i održivost

- Osnovni opći kriteriji za dodjelu Nagrade su:
 - kvaliteta postignutih rezultata
 - utjecaj na razvoj hrvatske hematologije i
 - afirmacija hrvatske hematologije u svijetu

Ernest Bilić:

Kao pročelnik Zavoda za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica prof.dr. Ernest Bilić zaslužan je za postizanje visoke razine kvalitete u pedijatrijskoj hematologiji.

Prof. Bilić je inicirao gradnju novog Zavoda pedijatrijske hematologije i onkologije te je svojim djelovanjem, sudjelovanjem u izradi dokumentacije, pregovorima i osnivanjem Zaklade za prikupljanje sredstava, zaslužan za realizaciju izgradnje i opremanja Zavoda što je omogućilo veliki napredak u stručnom i znanstvenom radu te poboljšanje uvjeta i kvalitete liječenja djece sa malignim bolestima.

Snježana Dotlić:

Doc. dr. Snježana Dotlić svojom je konstantnom znanstvenom aktivnošću, koja je dobro dokumentirana objavljenim publikacijama u visoko rangiranim međunarodnim časopisima, postigla vrijedan doprinos kvaliteti hrvatske hematopatologije i time i hematologije općenito.

Također je ostvarila izniman položaj i utjecaj u međunarodnim asocijacijama iz područja hematopatologije što se očitovalo opetovanom organizaci-

jom kongresa svjetskog ranga u Hrvatskoj i čime je doprinijela značajnoj vidljivosti, utjecaju i afirmaciji hrvatske hematologije u svijetu.

Povjerenstvo je stoga zaključilo da su oba prijedloga, svaki na svoj specifičan način, vrlo vrijedan doprinos hrvatskoj hematologiji te je odlučeno da se dodijele dvije Godišnje nagrade Zaklade u ukupnom iznosu od 7.000,00 EUR, svaka po 3.500,00 EUR:

**dodjeljuje****GODIŠNJU NAGRADU
U 2025. godini**

za izvrsnost i postignuća u
znanstvenom i stručnom radu u području
hematologije

ERNESTU BILIĆU

za izniman doprinos izgradnji i
opremanju Zavoda za pedijatrijsku
hematologiju, onkologiju i transplantaciju
krvotvornih matičnih stanica KBC Zagreb

U Zagrebu, 7. studenog 2025.

Upravitelj Zaklade Prof.dr.sc. Damir Nemet

**dodjeljuje****GODIŠNJU NAGRADU
U 2025. godini**

za izvrsnost i postignuća u
znanstvenom i stručnom radu u području
hematologije

SNJEŽANI DOTLIĆ

za znanstveni rad i izniman
doprinos međunarodnoj vidljivosti i
promicanju hrvatske hematopatologije

U Zagrebu, 7. studenog 2025.

Upravitelj Zaklade Prof.dr.sc. Damir Nemet

Upravitelj Zaklade prof.dr.sc. Damir Nemet s dobitnicima Nagrade prof.dr.sc. Ernestom Bilićem i doc.dr.sc. Snježanom Dotlić



Čestitamo dobitnicima Nagrade na postignućima u napretku dijagnostike i liječenja bolesnika s hematološkim bolestima i želimo im i dalje puno uspjeha.

European Hematology Association ispit u Zagrebu 11.6.2026.

Ana Zelić Kerep

Odjel za hemostazu i trombozu te benigne bolesti krvotvornog sustava

Zavod za hematologiju

Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

European Hematology Association (EHA) ispit iz hematologije održava se jednom godišnje za vrijeme godišnjeg *EHA* sastanka, u gradu održavanja sastanka, ali i u ostalim zemljama gdje za to postoji interes. Namijenjen je za sve hematologe i specijalizante hematologije, s naglaskom na mlade specijaliste hematologe.

EHA exam je uveden s namjerom ujednačavanja hematološkog usavršavanja na razini Europe, a sastoji se od 100 pitanja s multiplim ponuđenim odgovorima. Ispit se održao prvi put 2017. godine, i od tada raste broj zainteresiranih hematologa iz cijelog svijeta za pristupanje ispitu, koji se održava svake godine. Za osiguranje kvalitete pitanja formiran je tim od 20 iskusnih hematologa koji stvara pitanja, uz reviziju neovisnog tima hematologa. Ispit podliježe evaluaciji kvalitete od strane instituta "CITO", koji je internacionalno priznat u polju psihometrijskog testiranja rezultata i određivanja praga prolaznosti.

EHA exam sam položila 2023. godine za vrijeme održavanja sastanka u Frankfurtu, neposredno nakon odslušanog poslijediplomskog studija hematologije. Za ispit je korisna priprema i *EHA Progress test*, koji je dostupan članovima *EHA-e*, i to dvaput godišnje, u ožujku i listopadu. Nakon rješavanja *Progress* testa je brzo dostupna povratna informacija o točno i netočno odgovorenim pitanjima i pojašnjenjima, te navodima iz literature. Svakako je potreban *EHA Curriculum*, kojim sam nadopunila znanje stečeno na poslijediplomskom studiju, također dostupan na stranicama *EHA-e*. Ispit je sveobuhvatan pregled znanja i kompetencija, te se nakon uspješno položenog ispita dobiva certifikat.

Ispit u nekim zemljama Europe zamjenjuje nacionalni specijalistički ispit, što u Republici Hrvatskoj nije slučaj, i za sada je samo sredstvo samostalne provjere znanja.

Ove godine se u Zagrebu održava *EHA* ispit dana 11.6.2026. u hotelu Hilton DoubleTree, u vremenu od 14 do 16:30 sati, za ukupno 10 pristupnika. Cijena prijave iznosi 100 € za članove *EHA* i 200 € za ostale, pri čemu Hrvatsko društvo za hematologiju Hrvatskog liječničkog zbora planira sve prijavljene stipendirati u iznosu troška njihove prijave. Detalji stipendije bit će objavljeni naknadno, na ispit se može prijaviti na linku: <https://sway.cloud.microsoft/bJgdk4w1VBPwHuEB?ref=Link>

Ovim putem želim pozvati sve zainteresirane na ovaj korak u svojoj hematološkoj edukaciji, uz nadu da će ovaj ispit postati u budućnosti dio i hrvatskog specijalističkog usavršavanja.

Najava 10. Hrvatskog kongresa hematologa s međunarodnim sudjelovanjem, 11.-14. studeni 2026. godine u Puli

Poštovane članice i članovi Krohema,
izuzetna mi je čast u ime Hrvatskog društva za hematologiju HLZ-a te Organizacijskog odbora kongresa pozvati vas još jednom na jubilarni 10. Hrvatski kongres hematologa s međunarodnim sudjelovanjem koji će se održati od 11. do 14. studenog 2026. godine u Puli.

Nadam se da ćemo se u što većem broju odazvati našem kongresu te da ćemo na njemu imati priliku prezentirati rezultate našeg stručnog i znanstvenog rada putem postera i oralnih prezentacija. To će biti još jedna prilika da saznamo novosti kojih je sve više i više na području cijele hematologije.

Program kongresa, njegove stručne i znanstvene sadržaje koje će, osim nas, prezentirati i međunarodni gosti, kao i kongresna priopćenja koja su vrhunac svakog nacionalnog kongresa, odredit će i izabrat članovi Znanstvenog odbora kojim predsjedava prof. dr. sc. Ozren Jakšić.

Kako se na jesen ove godine zbog nacionalnog kongresa neće održati jesenski sastanak Krohema godišnja nagrada bit će uručena tijekom kongresa u Puli.

Osim radnog dijela biti će dovoljno vremena za druženje u okruženju predivne Pule.

Sve obavijesti u vezi kongresa možete pratiti na mrežnim stranicama našeg Društva.

Radujem se našem susretu u jesen 2026. godine!

Srdačan pozdrav i sve najbolje,

prof. dr. sc. Toni Valković. dr. med.
predsjednik Hrvatskog društva za hematologiju
HLZ-a

Temeljem članka 13., 18., i 55. stavka 1. Zakona o udrugama (NN 74/14) skupština udruge naziva „Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti“ (u daljnjem tekstu: **Udruga**), na sjednici održanoj dana **11.05.2018.** u Vukovaru, donijela je:

S T A T U T

HRVATSKE KOOPERATIVNE GRUPE ZA HEMATOLOŠKE BOLESTI

I. UVODNE ODREDBE

Članak 1.

Ovim Statutom kao temeljnim općim aktom Udruge reguliraju se naziv Udruge, sjedište Udruge, izgled pečata Udruge, zastupanje, ciljevi i područja djelovanja sukladno ciljevima, djelatnosti kojima se ostvaruju ciljevi, način osiguranja javnosti djelovanja Udruge, uvjeti i način učlanjivanja u Udrugu, prestanak članstva, prava, obveze i odgovornosti članova, stegovna odgovornost članova, način vođenja popisa članova, tijela Udruge, njihov sastav i način sazivanja sjednice, izbor, opoziv, ovlasti, način odlučivanja i trajanje mandata u tijelima upravljanja te način sazivanja skupštine u slučaju isteka mandata, izbor i opoziv likvidatora Udruge, prestanak postojanja Udruge, imovina Udruge, način stjecanja i raspolaganja imovinom Udruge, postupak s imovinom u slučaju prestanka Udruge, način rješavanja sporova i sukob interesa unutar Udruge i druga pitanja značajna za rad udruge Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti.

Članak 2.

1. Puni naziv Udruge glasi: **Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti**, skraćeni naziv Udruge je **KroHem** (u daljnjem tekstu **Udruga**).

2. Naziv Udruge preveden na engleski jezik glasi: **Croatian Cooperative Group for Hematologic Diseases**, skraćeni naziv na engleskom jeziku je **KroHem**.

Članak 3.

Udruga teritorijalno djeluje na području Republike Hrvatske. Sjedište Udruge je u Zagrebu.

Članak 4.

1. Rad Udruge je javan.
2. Javnost rada Udruge ostvaruje se na načine utvrđene ovim Statutom te pravodobnim izvješćivanjem članstva o radu Udruge i značajnim događajima, pisanim izvješćima, na posebnim skupovima ili na drugi prikladan način.

Članak 5.

Udruga je pravna osoba registrirana pri nadležnom tijelu državne uprave prema sjedištu Udruge.

Članak 6.

1. Udrugu zastupa Predsjednik i dopredsjednik Udruge.
2. Skupština može ovlastiti i druge osobe za zastupanje Udruge.

Članak 7.

Udruga ima pečat. Pečat je okruglog oblika promjera 3 cm i ima upisani tekst: Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti, te sjedište Udruge: Zagreb.

Članak 8.

Ako u obavljanju svoje djelatnosti Udruga ostvari dobit ona se mora koristiti isključivo za obavljanje i unapređenje djelatnosti Udruge, a sukladno njenim ciljevima utvrđenim Statutom.

II. CILJEVI UDRUGE

Članak 9.

1. Ciljevi Udruge su: provođenje istraživačkih programa te unaprjeđivanje liječenja i saznanja o hematološkim bolestima.
2. Područje djelovanja sukladno ciljevima je obrazovanje, znanost i istraživanje.
3. Svoje ciljeve Udruga ostvaruje kroz sljedeće djelatnosti:
 1. prikupljanje stručne, financijske i materijalne pomoći kojom se podupiru programi istraživanja i edukacije na području dijagnostike i/ili liječenja
 2. predlaganje programa te davanje inicijativa nadležnim zdravstvenim ustanovama u vezi poboljšanja istraživačkog rada na području etiologije, terapije i/ili liječenja
 3. organizacija stručnih seminara, predavanja,

simpozija radi promicanja znanja o najnovijim dostignućima na području dijagnostike i liječenja hematoloških bolesti

4. predlaganje promjena zakonskih propisa nadležnim državnim tijelima vezanih za problematiku hematoloških bolesti
5. izdavanje prigodnih publikacija, časopisa te radova članova Udruge iz područja svoje djelatnosti sukladno zakonu.
6. sponzoriranje akademskih kliničkih istraživanja hematoloških bolesti.

Članak 10.

Radi ostvarenja programskih ciljeva i zadaća Udruga može distribuirati informacije u vidu publikacija, audio-vizualnih ili elektroničkih izdanja te osnivati radne skupine.

III. ČLANSTVO U UDRUZI

Članak 11.

1. Članovi Udruge mogu postati:
 - a. liječnici hematolozi, internisti i pedijatri koji se bave hematologijom kao i svi djelatnici visoke stručne spreme koji sudjeluju u istraživanju, dijagnostici i liječenju hematoloških bolesti, i
 - b. osobe na specijalizaciji ili znanstveni novaci na projektima koji su vezani na hematologiju.
2. Članovi Udruge su redovni, pričuvni, izvanredni, vanjski i počasni. Redovni, izvanredni i pričuvni članovi moraju djelovati i raditi u hrvatskim zdravstvenim ili znanstvenim ustanovama. Osobe na specijalizaciji i znanstveni novaci biraju se u pričuvne članove.

Članak 12.

Kriteriji za članski status su:

1. **Redovni članovi.** Za izbor u redovnog člana Udruge kandidat mora ispunjavati jedan od navedenih posebnih kriterija:
 - a. Voditelj ili suradnik istraživačkog projekta Udruge;
 - b. Aktivno sudjelovanje na sastancima KroHema;
 - c. Prijava najmanje 3 bolesnika u 1 godini u istraživanja Udruge;
 - d. Upis 10 bolesnika tijekom 1 godine u Registre Udruge;
2. **Pričuvni članovi.** Za izbor u pričuvnog člana Udruge kandidat mora ispunjavati uvjete iz

članka 11 i priložiti preporuku mentora koji mora biti redovni član Udruge.

3. **Izvanredni članovi.** Za izbor u izvanrednog člana Udruge, biraju se kandidati koji ispunjavaju opći kriterij naveden u čl. 11, ali ne ispunjavaju ni jedan kriterij za izbor u redovnog člana.
4. **Vanjski članovi.** Za izbor u vanjskog člana biraju se, na prijedlog člana Upravnog odbora, kandidati koji zadovoljavaju kriterije općeg izbora navedene u čl. 11.1., ali ne rade u hrvatskim zdravstvenim ili znanstvenim ustanovama.
5. **Počasni članovi.** Za izbor u počasnog člana Udruge mogu biti birani:
 - Osobe u mirovini koje su prethodno bile redovni članovi;
 - Inozemni državljani eksperti iz hematologije koji su posebno zadužili hrvatsku hematologiju. U potonjem slučaju odluku o izboru donosi Skupština na prijedlog Upravnog odbora.

Članak 13.

Ako niti jedan djelatnik zdravstvene ustanove u Hrvatskoj u kojoj se se provodi dijagnostika i liječenje hematoloških bolesnika ne ispunjava kriterije za redovnog člana, Upravni odbor ima pravo po jednog izvanrednog člana iz dijagnostičkih struka, internističke hematologije i pedijatrijske hematologije imenovati za redovnog člana. Popis ustanova donosi Skupština.

Članak 14.

1. Osoba, koja želi postati član Udruge ili traži promjenu statusa, podnosi zahtjev na obrascu koji se nalazi na mrežnoj stranici Udruge.
2. Izbor se provodi na sastanku Upravnog odbora, osim za inozemne počasne članove koje bira Skupština.
3. Upravni odbor jednom godišnje revidira status članova. Ukoliko smatra da je potrebno promijeniti status pojedinog člana, obavjestit će ga o tome. Član, koji je nezadovoljan promjenom statusa, ima pravo tražiti da se odluka razmotri na slijedećem zasjedanju Skupštine. Odluka Skupštine je konačna.

Članak 15.

Opća prava i obveze članova su:

- sudjelovanje u upravljanju i radu Udruge;
- čuvanje i podizanje ugleda Udruge;

- čuvanje materijalnih dobara i izvršavanje preuzetih obveza.

Članak 16.

1. Posebna prava članova Udruge temelje se na stručnim i znanstvenim aktivnostima u Udruzi i uključuju:

- pravo sudjelovanja u radu radnih skupina;
- pravo sudjelovanja u istraživanjima;
- pravo sudjelovanja na sastancima Udruge i radnih skupina te ostalim stručno-znanstvenim kongresima i sastancima povezanim s aktivnošću Udruge;
- pravo biti autorima i koautorima publikacija Udruge temeljem PRAVILNIKA O PUBLIKACIJAMA KROHEM-a.

2. Redovni članovi uz to imaju:

- pravo glasa pri donošenju odluka na skupštini ili u radnim skupinama
- pravo biti birani za voditelja radne skupine, člana nadzornog odbora, predsjednika ili dopredsjednika KroHema

Članak 17.

Upravni odbor ima pravo donijeti odluku o plaćanju troškova sudjelovanja članova na sastancima Udruge, radnih skupina ili ostalim stručno-znanstvenim kongresima, sastancima i aktivnostima povezanim s područjem djelovanja Udruge.

Članak 18.

1. Članovi Udruge preuzimaju obveze i odgovornosti koje proizlaze iz zakona i drugih pravnih propisa, ovog Statuta i drugih akata Udruge.
2. Članovi Udruge stegovno odgovaraju za povredu članskih obveza i odgovornosti:
 - Kršenje zakonskih i drugih obveza u svezi djelovanja Udruge;
 - Nepoštivanje odredbi Statuta;
 - Nepoštivanje odluka tijela upravljanja Udruga;
 - Neizvršavanje preuzetih obveza;
 - Nesavjesno izvršavanje obveza zbog čega je nastala materijalna šteta Udruzi;
 - Narušavanje ugleda Udruge;
3. Stegovna odgovornost članova Udruge utvrđuje se u stegovnom postupku koji može pokrenuti bilo koji član Udruge. Stegovni postupak vodi i stegovne mjere izriče Upravni odbor.
4. Za utvrđenu povredu članskih obveza i odgovornosti mogu se izreći sljedeće stegovne

mjere: opomena ili isključenje iz Udruge.

5. Protiv odluke o isključenju Član Udruge kojem je izrečena stegovna mjera može uložiti priziv Skupštini Udruge u roku od 15 dana od dostave odluke o isključenju. Odluka Skupštine je konačna.

Članak 19.

Članstvo u Udruzi prestaje:

- na vlastiti zahtjev temeljem izjave o istupanju. Zahtjev i izjava se podnose Upravnom odboru.
- isključenjem u slučaju djelovanja suprotno ciljevima i Statutu Udruge
- prestankom bavljenja aktivnostima iz područja djelatnosti Udruge. Odluku o tome donosi Upravni odbor nakon konzultacija sa članom.

Članak 20.

1. Registar članova Udruge vodi Glavni tajnik Udruge.
2. Registar članova vodi se elektronički ili na drugi prikladan način i obvezno sadrži podatke o osobnom imenu (nazivu), osobnom identifikacijskom broju (OIB), datumu rođenja, datumu pristupanja Udruzi, kategoriji članstva te datumu prestanka članstva u Udruzi.
3. Registar članova dostupan je svim članovima Udruge na uvid te nadležnim tijelima, na njihov zahtjev.

IV. TIJELA UDRUGE

Članak 21.

Tijela Udruge su:

- Skupština;
- Upravni odbor;
- Nadzorni odbor.

V. SKUPŠTINA

Članak 22.

1. Skupština je najviše tijelo Udruge. Skupštinu čine svi članovi Udruge.
2. Pravo odlučivanja imaju samo redovni članovi Udruge.
3. Skupština može biti redovita, izborna i izvanredna.
4. Skupština redovito zasjeda najmanje jedanput godišnje.

5. Redovitu skupštinu saziva Upravni odbor na vlastitu inicijativu ili na zahtjev najmanje 1/5 redovnih članova ili Nadzornog odbora. Ako Upravni odbor ne sazove sjednicu Skupštine u roku od 15 dana od dana dostave zahtjeva predlagatelja, sazvat će je sam predlagatelj. U odluci o sazivanju Skupštine Upravni odbor utvrđuje dnevni red te dan i mjesto održavanja. Poziv na sjednicu uz naznaku navedenom u prethodnom stavku ovog članka upućuje se svim članovima Udruge preporučenom poštom ili elektronski najkasnije 14 dana prije održavanja sjednice.
6. Izvanrednu sjednicu Skupštine mogu sazvati Predsjednik i Upravni odbor na temelju vlastite odluke ili na zahtjev Nadzornog Odbora ili najmanje 1/3 redovnih članova najkasnije u roku od 15 (petnaest) dana računajući od datuma primitka zahtjeva za održavanja izvanredne Skupštine. U svom zahtjevu za sazivanje Skupštine predlagatelji su obvezni predložiti dnevni red sjednice. Ako Upravni odbor ili Predsjednik ne sazove izvanrednu sjednicu Skupštine u roku iz ovoga stavka, sazvat će je sami predlagatelji koji članovima Udruge upućuju pisane pozive na način utvrđen u st. 5 ovoga članka, s utvrđenim vremenom (datum i sat), mjestom i dnevnim redom izvanredne sjednice Skupštine.
7. Sjednicom Skupštine predsjedava predsjednik Udruge, a u njegovoj odsutnosti dopredsjednik. U slučaju odsutnosti predsjednika i dopredsjednika Skupština će na početku sjednice javnim glasovanjem odrediti osobu koja će predsjedavati sjednicom.
8. O radu sjednice Skupštine vodi se zapisnik koji se trajno čuva u arhivi Udruge.
9. U slučaju isteka mandata tijela Udruge koje je ovlašteno sazvati sjednicu Skupštine, sjednicu Skupštine može sazvati posljednja osoba ovlaštena za zastupanje Udruge ili 1/3 redovnih članova.

Članak 23.

Skupština može pravovaljano odlučivati ako joj je prisutna **natpolovična većina redovnih članova**. Ako do početka skupštine nije nazočan dovoljan broj članova, čekat će se jedan sat. Tada skupština može pravovaljano odlučivati ako je sjednici nazočna trećina članova s pravom glasa. Skupština odlučuje natpolovičnom većinom glasova prisutnih redovnih članova.

Članak 24.

1. Izborna sjednica Skupštine održava se svake četiri godine i uvijek kada, iz bilo kojeg razloga, postoji potreba za donošenjem odluka kojima se biraju ili razrješavaju tijela Udruge ili njihovi pojedinačni članovi.
2. Radom izborne skupštine rukovodi radno predsjedništvo od ukupno 3 člana koje predlaže Upravni odbor, a bira ih Skupština.
3. Na prijedlog Upravnog odbora izborna skupština bira radna tijela: Verifikacijsku komisiju od 3 člana, Izbornu komisiju od 3 člana i dva ovjerovitelja zapisnika.
4. U pravilu, glasovanje na izornoj skupštini je tajno. Odlukom većine prisutnih redovnih članova glasovanje može biti javno za one položaje za koje nema više kandidata osim pri izboru predsjednika i dopredsjednika.

Članak 25.

1. Na izornoj skupštini se biraju Predsjednik i Dopredsjednik udruge, voditelji radnih skupina ujedno i članovi Upravnog odbora i Nadzorni Odbor.
2. Predsjednik izabran na prethodnoj izornoj skupštini u 1. mandat je kandidat za predsjednika u 2. mandatu, osim ako sam ne povuče kandidaturu.
3. Druge kandidate za predsjednika za iduće mandatno razdoblje predlaže Upravni odbor iz redova redovnih članova.
4. Kandidata za dopredsjednika predlaže predsjednik, odnosno kandidati za predsjednika. Osim Upravnog odbora i predsjednika, kandidate za predsjednika i dopredsjednika može predložiti i najmanje 5 redovnih članova, pismeno ili na Izornoj skupštini do početka utvrđivanja kandidata po Izornoj komisiji.

Članak 26

1. Kandidati za funkcije koje bira Skupština su izabrani ako dobiju natpolovičnu većinu glasova prisutnih redovnih članova.
2. Ako niti jedan od kandidata ne dobije natpolovičnu većinu prisutnih redovnih članova, u drugi krug idu dva kandidata s najvećim brojem glasova.
3. Ako niti u drugom krugu ne bude izabran niti jedan predloženi kandidati, postupak kandidiranja i izbora se ponavlja.

Članak 27.

Zadaće Skupštine su:

1. bira radna tijela Skupštine;
2. usvaja Statut Udruge i njegove izmjene i dopune;
3. usvaja plan rada i financijski plan za sljedeću kalendarsku godinu i izvješće o radu za prethodnu kalendarsku godinu;
4. usvaja godišnje financijsko izvješće;
5. donosi poslovnik o radu Skupštine;
6. bira i razrješava članove Upravnog odbora;
7. bira i razrješava članove Nadzornog odbora;
8. bira i razrješava predsjednika, dopredsjednika;
9. bira i razrješava Likvidatora Udruge;
10. raspravlja i usvaja izvješća o radu Upravnog odbora;
11. raspravlja i usvaja izvješće Nadzornog odbora;
12. raspravlja i usvaja izvješća Radnih skupina;
13. raspravlja i usvaja izvješće predsjednika Udruge;
14. odlučuje o prizivu Upravnog odbora ili pojedinih članova protiv odluke o opozivu;
15. odlučuje o udruživanju u saveze, zajednice, mreže i druge oblike povezivanja Udruge;
16. odlučuje o promjeni ciljeva i djelatnosti te gospodarskih djelatnosti;
17. odlučuje o prestanku rada Udruge i raspodjeli preostale imovine Udruge;
18. donosi odluku o statusnim promjenama;
19. odlučuje o drugim pitanjima za koja Statutom nije utvrđena nadležnost drugih tijela Udruge.

VI. UPRAVNI ODBOR**Članak 28.**

1. Upravni odbor Udruge je izvršno tijelo Skupštine koje obavlja sve poslove i provodi sve aktivnosti Udruge koje mu povjeri Skupština između dva zasjedanja.
2. Upravni odbor čine:
 - a. Predsjednik Udruge, po funkciji,
 - b. dopredsjednik Udruge, po funkciji, i
 - c. voditelji Radnih skupina koje bira Skupština.
3. Članovi Upravnog odbora biraju se na mandat od 4 (četiri) godine.
4. Ako neki od članova Upravnog odbora podnese ostavku ili bude razriješen dužnosti prije isteka mandata, kao i u slučaju imenovanja dodatnog broja članova Upravnog odbora (pored postojećeg broja) i razrješenja cijelog Upravnog odbora, Skupština će izabrati u Upravni odbor

drugu osobu, dodatni broj članova ili novi Upravni odbor za preostalo razdoblje do isteka mandata člana čije je članstvo u Upravnom odboru prestalo odnosno do kraja mandata postojećeg odnosno razriješenog Upravnog odbora.

Članak 29.

1. Za svoj rad Upravni odbor odgovara Skupštini Udruge.
2. Upravni odbor donosi pravovaljane odluke ako je na sastanku nazočno najmanje ½ članova i to natpolovičnom većinom prisutnih članova pri čemu svakom članu Upravnog odbora pripada jedan glas koji može biti dan i putem zamjenika. Ako ista osoba ostvari članstvo u Upravnom odboru po funkciji (predsjednik i dopredsjednik udruge) i kao izabrani voditelj radne skupine, odnosno osoba imati će samo jedan glas na sastancima Upravnog odbora.
3. Glasovanje Upravnog odbora je u pravilu javno.
4. Odlukom većine prisutnih članova Upravnog odbora glasovanje može biti tajno.

Članak 30.

1. Upravni odbor saziva predsjednik Udruge.
2. Svake godine održavaju se najmanje četiri sastanka. Predsjednik mora sazvati sastanak Upravnog odbora u roku od 15 dana na zahtjev najmanje 1/3 njegovih članova i Nadzornog odbora (temeljem čl. 34 Statuta).
3. Poziv na sjednicu upućuje se svim članovima Upravnog odbora preporučenom ili elektronskom poštom najkasnije 7 dana prije održavanja sjednice.
4. Sastanak Upravnog odbora vodi Predsjednik Udruge.

Članak 31.

Zadaće Upravnog odbora su:

1. provodi odredbe Statuta Udruge
2. utvrđuje prijedloge Statuta, izmjene Statuta, Programa rada i Poslovnika
3. saziva sjednice Skupštine
4. podnosi Skupštini godišnje izvješće o radu i financijskom poslovanju
5. imenuje osobe koje imaju pravo potpisa financijske dokumentacije u ime Udruge
6. brine o ostvarivanju zadataka dobivenih od Skupštine Udruge
7. odlučuje o formiranju pojedinih komisija Udruge i brine o njihovom radu

8. odlučuje o raspolaganju imovinom Udruge;
9. vodi stegovni postupak;
10. odlučuje o svim drugim pitanjima vezanim uz rad Udruge.

VII. NADZORNI ODBOR

Članak 32.

1. Nadzorni odbor ima tri (3) člana koje bira Skupština iz redova redovnih članova Udruge, na prijedlog Upravnog odbora ili najmanje 5 redovnih članova.
2. Članovi Nadzornog odbora između sebe biraju predsjednika. Nadzorni odbor odluke donosi većinom glasova svih članova.
3. Članovi Nadzornog odbora biraju se na mandat od 4 godine s mogućnošću reizbora.

Članak 33.

1. Nadzorni odbor prati i nadzire rad tijela Udruge utvrđenih ovim Statutom te u tu svrhu provodi nadzor nad materijalnim i financijskim poslovanjem Udruge i kontrolira zakonitost rada Udruge.
2. Nadzorni odbor sastaje se dva puta godišnje i svoje izvješće podnosi Skupštini Udruge.
3. Glasovanje Nadzornog odbora je u pravilu javno.

Članak 34.

Nadzorni odbor može tražiti sazivanje Skupštine i Upravnog odbora kada utvrdi odstupanje od odluka i programa, u materijalno-financijskom poslovanju te u slučaju kršenja odredbi Statuta.

Članak 35.

1. Ako neki od članova Nadzornog odbora podnese ostavku ili bude razriješen dužnosti prije isteka mandata ili ako Skupština razriješi cijeli Nadzorni odbor, Skupština će izabrati u Nadzorni odbor drugu osobu odnosno novi Nadzorni odbor za preostalo razdoblje do isteka mandata člana čije je članstvo u Nadzornom odboru prestalo odnosno do kraja mandata razriješenog Nadzornog odbora.
2. Protiv odluke o opozivu Nadzorni odbor ili njegovi članovi mogu uložiti priziv Skupštini Udruge u roku od 15 dana od dostave odluke o opozivu. Odluka Skupštine je konačna.

VIII. PREDsjedNIK

Članak 36.

Predsjednik Udruge:

1. predstavlja i zastupa Udruge;
2. sklapa ugovore i poduzima druge pravne radnje u ime i za račun Udruge;
3. odgovara za zakonitost rada Udruge;
4. vodi poslove udruge sukladno odlukama Skupštine;
5. podnosi Skupštini prijedlog godišnjeg financijskog izvješća;
6. dostavlja zapisnik s redovne sjednice Skupštine nadležnom uredu koji vodi Registar udruga;
7. predsjedava Skupštinom;
8. rukovodi radom Skupštine i Upravnog odbora;
9. pokreće raspravu o pojedinim pitanjima iz djelokruga Skupštine i Upravnog odbora;
10. brine o upoznavanju javnosti s radom Udruge;
11. koordinira rad pojedinih članova Udruge;
12. koordinira rad stručno znanstvenih odbora;
13. obavlja i druge poslove u skladu sa zakonom, statutom i drugim aktima Udruge.

Članak 37.

U slučaju odsutnosti ili spriječenosti predsjednika u svim poslovima zamjenjuje dopredsjednik.

Članak 38.

1. Predsjednik Udruge za svoj rad odgovara Skupštini Udruge. Predsjednik Udruge podnosi izvješće o radu Upravnom odboru i Skupštini Udruge.
2. Predsjednik Udruge za svoj rad odgovara Skupštini Udruge. Predsjednik Udruge izabire se na 4 godine i može biti biran najviše 2 puta uzastopce. Mandat Predsjednika kraći od 3 godine ne računa se u obvezujućim najveći dopušteni broj mandata utvrđen ovim člankom.
3. Skupština daje razrješnicu Predsjedniku na temelju prethodnog izvješća Nadzornog odbora. Predsjednik i dopredsjednik mogu primati godišnju naknadu koju odredi Skupština Udruge.

Članak 39.

1. Ako Predsjednik podnese ostavku ili bude razriješen dužnosti prije isteka mandata, Skupština bira novog Predsjednika za preostalo razdoblje do isteka mandata Predsjednika koji podnosi ostavku ili je razriješen.

- Prijedlog o prijevremenom razrješenju Predsjednika mogu dati sam Predsjednik, Upravni odbor ili najmanje 5 redovnih članova Udruge.

IX. GLAVNI TAJNIK

Članak 40.

- Glavnog tajnika Udruge izabire Upravni odbor nakon provedenog javnog natječaja u stalni radni odnos uz probni rok od 6 mjeseci.
- Uvjet za izbor Glavnog tajnika je srednja do visoka stručna sprema društvenih ili medicinskih znanosti, aktivno znanje engleskog jezika i najmanje 3 godine radnog iskustva.
- Glavni Tajnik Udruge ujedno je i tajnik Upravnog odbora.
- Glavni Tajnik prima osobni dohodak koju odredi Skupština Udruge.

Članak 41.

Glavni Tajnik obavlja slijedeće poslove:

- vodi nadzor nad financijskim sredstvima i transakcijama kao i vrijednosnim papirima Udruge
- provodi odluke Upravnog odbora Udruge
- koordinira aktivnosti stručno znanstvenih odbora i drugih tijela Udruge.
- vodi zapisnike sastanaka Upravnog odbora i Skupštine
- po nalogu Predsjednika obavlja druge poslove koji su u skladu s njegovom stručnom spremom i radnim iskustvom.

X. RADNE SKUPINE

Članak 42.

- Članovi Udruge stručno-znanstvenu aktivnost načelno provode kroz radne skupine.
- Skupština donosi odluku o osnivanju radnih skupina i bira njihove voditelje.
- Voditelj radne skupine mora biti redovni član Udruge i biti u radnom odnosu. Mandat voditelja traje do slijedeće Izborne Skupštine.
- Kandidate za voditelje radnih skupina mogu predložiti Predsjednik i najmanje 5 redovnih članova aktivnih u toj Radnoj skupini.
- Voditelji Radnih skupina su članovi Upravnog odbora Udruge.
- U slučaju da je voditelj radne skupine spriječen

nazočiti sastanku UO, KroHema ili slično, može imenovati zamjenika koji tada ima ista prava kao voditelj. Zamjenik mora biti redovni član udruge i biti u radnom odnosu.

- Ako voditelj radne skupine podnese ostavku ili bude razriješen dužnosti prije isteka mandata, Skupština bira novog voditelja radne skupine za preostalo razdoblje do isteka mandata voditelja radne skupine koji podnosi ostavku ili je razriješen.
- Prijedlog o prijevremenom razrješenju mogu dati sam Voditelj, Predsjednik Udruge, Upravni odbor ili najmanje 5 redovnih članova Udruge aktivnih u toj Radnoj skupini.

XI. POVJERENSTVO ZA STRUČNU EDUKACIJU

Članak 43.

Povjerenstvo se sastoji od predsjednika i dva člana koje imenuje Upravni odbor. Povjerenstvo donosi odluke o financiranju stručne edukacije članova.

XII. PUBLIKACIJE I AUTORSTVO

Članak 44.

- Sve publikacije i prikaz rezultata na znanstvenim i stručnim kongresima i skupovima u ime grupe moraju imati u naslovu naziv Udruge– Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti ili KroHem i sadržaj mora odobriti voditelj radne skupine. Potonji je dužan jednu kopiju objavljene publikacije dostaviti glavnom tajniku Udruge.
- Postupak publiciranja rezultata i autorstvo određeno je posebnim Pravilnikom.

XIII. IMOVINA UDRUGE I NAČINI STJECANJA IMOVINE

Članak 45.

Imovinu Udruge čine:

- novčana sredstva;
- pokretne stvari;
- nepokretne stvari;
- prava i obveze.

Članak 46.

Udruga stječe imovinu

- donacijama;
- dotacijama iz proračuna vlade i lokalne samouprave;
- provedbom pojedinih programa i zadataka;
- drugih izvora u skladu sa Zakonom..

Članak 47.

1. Udruga raspoložuje svojom imovinom samo za ostvarivanje ciljeva i obavljanje djelatnosti određenih Statutom, u skladu sa zakonom.
2. O raspolaganju imovinom odlučuje Upravni odbor.

XIV. ORGANIZACIJSKE JEDINICE**Članak 48.**

Udruga osniva stalne organizacijske jedinice u svrhu unapređenje rada udruge. Stalne organizacijske jedinice su:

- tajništvo i administracija udruge
- centar za prikupljanje podataka
- centar za podupiranje razvoja istraživanja i kliničkih studija.

Članak 49.

1. Pravila o radu i organizaciji tajništva i administracije Udruge bit će određeni posebnim Pravilnikom.
2. Pravila o radu i organizaciji centra za prikupljanje podataka bit će određeni posebnim Pravilnikom.
3. Pravila o radu i organizaciji Centra za razvoj i podupiranje istraživanja i kliničkih studija bit će određeni posebnim pravilnikom

XV. FINACIJSKO POSLOVANJE**Članak 50.**

1. Udruga obavlja svoje poslovanje preko jedinstvenog žiro računa kod Financijske agencije.
2. Udruga po potrebi otvara kunski ili devizni račun kod poslovnih banaka u Republici Hrvatskoj.
3. Naloge platnog prometa potpisuje jedna osoba.

Članak 51.

Osobe ovlaštene za potpisivanje naloga platnog prometa su predsjednik, dopredsjednik, glavni tajnik i druge osobe koje ovlasti Upravni odbor Udruge. Navedene osobe deponiraju svoje potpise u Financijskoj agenciji.

XVI. SURADNJA S DRUGIM KOOPERATIVNIM GRUPAMA**Članak 52.**

1. Udruga može surađivati s drugim kooperativnim grupama na područjima od zajedničkog interesa.
2. Odluku o suradnji donosi Upravni odbor na prijedlog Radne skupine

XVII. PRESTANAK RADA HRVATSKE KOOPERATIVNE GRUPE ZA LIJEČENJE HEMATOLOŠKIH BOLESTI**Članak 53.**

1. Udruga prestaje s radom odlukom Skupštine i u drugim slučajevima predviđenim Zakonom. Za odluku o prestanku potrebna je natpolovična većina prisutnih članova Skupštine.
2. Skupština bira i razrješava likvidatora Udruge koji može biti pravna ili fizička osoba. Likvidator Udruge zastupa Udrugu u postupku likvidacije udruge te se otvaranjem likvidacijskog postupka upisuje u Registar udruge kao osoba ovlaštena za zastupanje udruge do okončanja likvidacijskog postupka i brisanja udruge iz Registra udruge.
3. U slučaju prestanka rada Udruge imovina će se (nakon namirenja svih troškova i vjerovnika) predati udruzi, ustanovi ili zakladi koje imaju iste ili slične statutarne ciljeve, sukladno odluci Skupštine.
4. U slučaju da se iz bilo kojeg razloga Skupština ne može sastati i donijeti odluku iz prethodnog stavka, preostalu imovinu Udruge stječe Grad Zagreb.

XVIII. NAČIN RJEŠAVANJA SPOROVA I SUKOBA INTERESA UNUTAR UDRUGE**Članak 54.**

1. U slučaju da između članova Udruge nastane spor koji je vezan uz djelovanje Udruge ili član

Udruga dođe u sukob interesa, članovi će taj spor nastojati riješiti sporazumno, a ako u tome ne uspiju mogu rješavanje spora povjeriti ad hoc imenovanom vijeću za mirenje ili vanjskom miritelju.

2. Ad hoc imenovano vijeće za mirenje sastoji se od 3 člana Udruge koje imenuje Predsjednik. U drugom stupnju, nadležan je Upravni odbor. Odluka Upravnog odbora je konačna
3. U slučaju da su privatni interesi člana Udruge u suprotnosti s interesom Udruge ili kad privatni interes utječe ili može utjecati na nepristran rad člana Udruge u obavljanju djelatnosti Udruge, član Udruge koji se zatekne u sukobu interesa, dužan je o tome bez odlaganja izvijestiti Predsjednika i, ako je moguće, izuzeti se od daljnjeg rada na konkretnoj djelatnosti. U slučaju dvojbe o mogućem sukobu interesa, bilo koji član Udruge može zatražiti mišljenje Predsjednika.

XIX. PRIJELAZNE I ZAVRŠNE ODREDBE

Članak 55.

1. Ovaj Statut donosi Skupština Udruge, a stupa na snagu danom njegova usvajanja.
2. Stupanjem na snagu ovog Statuta stavlja se izvan pravne snage Statut od 30.09.2015. godine.

Članak 56.

Inicijative za izmjene i dopune Statuta može podnijeti svaki redovni član Udruge.

Članak 57.

Tumačenje odredaba Statuta daje Skupština. Tumačenje drugih akata daje Upravni odbor.

* * *

Predsjednik Udruge:

Potpis: _____
Ime i prezime: prof.dr. Igor Aurer

