



B-KLL i druge indolentne limfocitne leukemije

RIJETKA T-STANIČNA PROLIMFOCITNA LEUKEMIJA – PRIKAZ SLUČAJA

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

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

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

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

IBRUTINIB U RELAPSNJOJ I REFRAKTORNOJ KRONIČNOJ LIMFOCITNOJ LEUKEMIJI – REVOLUCIJA

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

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

² Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

karlamisura@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

CIKLOSPORIN U LIJEČENJU AGRANULOCITOZE NASTALE NAKON PRIMJENE RITUKSIMABA – PRIKAZ SLUČAJA

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

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

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

³ Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

hholik@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

¹ KB Dubrava, Zavod za hematologiju, Zagreb, Hrvatska

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

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

⁴ KB Dubrava, Zavod za neurokirurgiju, Zagreb, Hrvatska

sedinicm@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

² Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³ Odjel za endokrinologiju, dijabetes i hematologiju, OB Virovitica

zmitrovi@kbd.hr

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

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

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

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

SRČANO POPUŠTANJE U BOLESNIKA LIJEČENOG IBRUTINIBOM U 1. LINIJI

ČARŽAVEC D., Bulj N., Ivanko I.

KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

dcarzavec@gmail.com

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

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

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

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

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

FRANJIĆ N., Grohovac D.

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

nvn_nf@yahoo.com

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

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

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

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

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

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

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

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

mradicantolic@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

ojaksic@kdbd.hr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹ KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

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

³ KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

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

⁵ Zavod za hematologiju, KBC Osijek, Osijek, Hrvatska

Email autora: ojaksic@kdb.hr

Ključne riječi: KLL, ibrutinib, NPP, KROHEM

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

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

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

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

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

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

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

¹KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

²Sveučilište u Zagrebu – Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

ojaksic@kdb.hr

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

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

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

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

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

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

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

¹KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

²Sveučilište u Zagrebu – Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

ojaksic@kdb.hr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹ KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

² OB Šibenik, Šibenik, Hrvatska

³ OB Pula, Pula, Hrvatska

ojaksic@kdb.hr

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

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

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

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

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

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

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

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

¹KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

²KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

ojaksic@kdb.hr

Ključne riječi: KLL, AML, venetoklaks

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

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

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

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

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

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

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

¹Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Hrvatska

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

dzdrijeka@gmail.com

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

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

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

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

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

IBRUTINIB KOD BOLESNIKA SA KRONIČNOM LIMFOCITNOM LEUKEMIJOM – ISKUSTVO KBC ZAGREB

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

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

²Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

bdreta@gmail.com

Ključne riječi: ibrutinib, KLL

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

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

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

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

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

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