

ELRANATAMAB U LIJEČENJU BOLESNIKA SA RR MULTIPLIM MIJELOMOM - PRVO ISKUSTVO KBC SESTRE MILOSRDNICE

Sabina Novaković Coha, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb 10000 Hrvatska, snovakovic89@gmail.com; Klara Brčić, KBC Sestre milosrdnice, Hrvatska; Tomislav Brblić, KBC Sestre milosrdnice, Hrvatska; Hana Matijaca, KBC Sestre milosrdnice, Hrvatska; Petar Gaćina, KBC Sestre milosrdnice, Hrvatska; Goran Rinčić, KBC Sestre milosrdnice, Hrvatska

Elranatamab je bispecifično monoklonalno antitijelo koje se veže na BCMA protein koji se nalazi na tumorskim mijelomskim stanicama te na CD30 antigen koji se nalazi na T stanicama. Lijek pokazuje antitumorski učinak kod bolesnika s RR MM liječenih s više ranijih linija liječenja koje su uključivale terapiju inhibitorima proteosoma, imunomodulatornu terapiju te monoklonska antitijela. Metode: Retrospektivna analiza bolesnika s RR MM koji se liječi u KBC SM elranatamabom od 4/2023 putem milosrdne primjene. Rezultati: kod 76-god. bolesnika je 6/2020 dijagnosticiran simptomatski MM IgG kapa u ISS III stadiju s 90%-tnom infiltracijom koštane srži plazma stanicama bez kriterija za plazmastaničnu leukemiju te uz sljedeće nalaze: SE 135, imunofiksacija IgG lambda, IgG 41 g, M šiljak 43.5 g/L, SLL kappa 299 uz omjer 35 te citopeniju (L 2.4 ANC 1000 i Hb 99). Indikacija za liječenje je bila visoka tumorska preko 60 % pl stanica, anemija (Hb 99 g/L) te koštana bolesti (frakture Th9-Th 12). U 1. liniju liječen je VCD protokolom uz mjesečnu aplikaciju zolendronata. Reevaluacija je ukazala na progresiju bolesti pa je kao druga linija terapija uveden DRd protokol. Tijekom liječenja recidivne infekcije respiratornog i urotrakta usprkos profilaksi antimikrobnim lijekovima te GCSF, zabilježena je progresija citopenija te pogoršanje parametara koji odgovaraju daljnjem napredovanju MM. Potom je kao 3. liniju primao Kd protokol. Inicijalni odgovor na terapiju se brzo izgubio, bolest je i dalje bila simptomatska te je kao 4. linija uveden IRD. Nakon toga je liječen MPT protokolom te potom VAD-om-radilo se o stabilnoj bolesti. Elranatamab je uveden u travnju o.g. kao monoterapija-7. linija liječenja kod bolesnika sa aktivnom bolesti. Uz premedikaciju s kortikosteroidima, paracetamolom, antihistaminicima i ramp up doziranjem, nije bilo elemenata CIRS-a niti ICANS-a. Kao antimikrobna profilaksa uvedeni su sulfametoksazol trimetoprim te levofloksacin. Tijek liječenja komplicirao se neutropenijskom sepsom (*Enterococcus faecium*) uz potpuni i brzi oporavak nakon primjene vankomicina, IVIG-a i GCSF-a. Elranatamab je pauziran do oporavka ANC preko 1000, a potom je u daljnjem liječenju primjenjivana puna doza lijeka te je nakon 5 mjeseci postignut minimalni odgovor. U daljnjem tijeku liječenja nisu zabilježene nove nuspojave, podnošljivost lijeka je dobra te postignut minimalni odgovor na 7. liniju liječenja.

DARATUMUMAB S LENALIDOMIDOM I DEKSAMETAZONOM U DRUGOJ LINIJI LIJEČENJA RELAPSNOL REFRAKTORNOG MULTIPLOG MIJELOMA - ISKUSTVO KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT

Milan Vujčić, KBC Split, Split 21000 Hrvatska, milan.vujcic7@gmail.com; Viktor Blaslov, KBC Split, Hrvatska; Ante Dobričić, KBC Split, Hrvatska; Marin Šimunić, KBC Split, Hrvatska; Anđela Pijuk, KBC Split, Hrvatska; Marija Petrić, KBC Split, Hrvatska; Martina Madunić, KBC Split, Hrvatska; Anđela Krstulović Opara, KBC Split, Hrvatska; Ivana Gudelj Prodan, KBC Split, Hrvatska; Antonija Miljak, KBC Split, Hrvatska; Lučana Včić Čutura, KBC Split, Hrvatska; Jasminka Jakelić Piteša, KBC Split, Hrvatska; Dominik Lozić, KBC Split, Hrvatska; Sanja Madunić, KBC Split, Hrvatska; Davor Galušić, KBC Split, Hrvatska

UVOD: Daratumumab, CD38 monoklonsko protutijelo, pokazao se učinkovitim u liječenju bolesnika s relapsno/refraktornim oblikom multiplog mijeloma (RRMM). Međutim, oskudni podaci rezultata liječenja iz stvarne kliničke prakse nerijetko se razlikuju od onih u kliničkim studijama. CILJ: analizirati podatke za bolesnike s RRMM liječenih daratumumabom u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazon (DRd) u drugoj liniji te usporediti ih s dostupnim podacima iz kliničkih studija i iskustvima iz svakodnevne kliničke prakse. METODE: retrospektivno su analizirani medicinski podaci vezani za ishode liječenja bolesnika s RRMM liječenih DRd protokolom u drugoj liniji, u Zavodu za hematologiju Kliničkog bolničkog centra Split u periodu od srpnja 2019. do veljače 2023. godine. REZULTATI: ukupno 44 bolesnika s RRMM uključeno je u analizu od kojih su 23 (52%) ženskog spola, a 21 muškog. Medijan dobi bolesnika kod početka liječenja daratumumabom bio je 70 (raspon 43 - 80) godina. U 14 (32%) bolesnika provedena je autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica prije liječenja daratumumabom, 43 (98%) bolesnika u prvoj liniji primili su bortezomib, a 6 (14%) lenalidomid. Ukupni odgovor na liječenje (\geq PR) zabilježen je u 24 (57%) bolesnika, kompletnu remisiju postiglo je 12 (28.5%) bolesnika, a u dva bolesnika odgovor još nije evaluiran. Medijana praćenja bolesnika iznosio je 14 (0.5 - 33) mjeseci. Medijan preživljenja bez progresije (PFS) i medijan ukupnog preživljenja (OS) nisu dosegnuti, a nakon godinu dana stopa PFS iznosila je 69%, a OS 70%. Nuspojave na liječenje zabilježene su u ukupno 32 (73%) bolesnika. U 6 (14%) bolesnika zabilježena je anemija $gr \geq 2$, u 23 (52%) neutropenija, od čega $gr. 4.$ u 4 bolesnika, te trombocitopenija u 5 (11%) bolesnika. Infektivne komplikacije zabilježene su u 15 (34%) bolesnika. Za vrijeme praćenja ukupno je 16 (36%) bolesnika preminulo. ZAKLJUČAK: ova analiza podataka iz stvarne kliničke prakse jednog centra pokazuje efikasnost daratumumaba u liječenju relapsno/refraktornih bolesnika s multiplim mijelom uz prihvatljivu toksičnost. Naši rezultati ukupnog odgovora i PFS nešto su lošiji u usporedbi s kliničkim studijama, a usporedivi su s rezultatima iz stvarne kliničke prakse drugih centara. Za detaljniju analizu nužan je dulji period praćenja i analiza većeg broja bolesnika.

PRIKAZ PACIJENTICE S MULTIPLIM MIJELOMOM LIJEČENE DA-EPOCH PROTOKOLOM

Marija Njirić, Opća bolnica Dubrovnik, Dubrovnik 20000 Hrvatska, marija.njiric1@gmail.com; Barbara Dreta, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Josip Batinić, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Dino Dujmović, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Ida Hude Dragičević, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Sandra Bašić Kinda, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska

Uvod: Multipli mijelom je maligna bolest plazma stanica koja se najčešće prezentira monoklonalnom paraproteinemijom, anemijom, osteolitičkim promjenama skeleta, hiperkalcijemijom i renalnom insuficijencijom. Prikazati ćemo 64-godišnju pacijenticu koja se prilikom dijagnoze prezentirala velikim multiplim ekstramedularnim tumorskim masama. Prikaz slučaja: Pacijentica je uslijed višemjesečnih bolova učinila MR zdjelice na kojem se opisao mekotkivni ekspanzivno-infiltrativni proces u području lijevog koksofemoralnog zgloba, biopsijom kojeg se utvrdilo da se radilo o plazmocitomu. Dodatno učinjenim MSCTom cijelog tijela su se utvrdile multiple osteolitičke lezije rebara obostrano uz multiple sekundarne lezije plućnog parenhima, bubrega i peritoneuma. U laboratorijskim nalazima je bila prisutna anemija (Hb 113 g/L), utvrđen je monoklonski protein IgG lambda (34.10 g/L), a biopsijom kosti 38% infiltracija koštane srži atipičnim plazma stanicama uz FISH metodom dokazanu duplikaciju CKS1B gena. Postavljena je dijagnoza multiplog mijeloma IgG lambda R-ISS III te je započeto liječenje prema VRd protokolu uz konkomitantnu radioterapiju lijevog dijela zdjelice i planiran nastavak liječenja tandem autolognom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica. Nakon četiri ciklusa uvodne terapije je postignuta vrlo dobra parcijalna remisija te je učinjeno prikupljanje transplantata. Prije planirane transplantacije pacijentica je primijetila novonastale kožne promjene trbušne stijenke biopsijom kojih se utvrdilo da se radi o novonastalim plazmocitomima. Učinjena je kompletna reevaluacija bolesti kojom se utvrdila ponovna infiltracija koštane srži atipičnim plazma stanicama (30%) uz novonastale citogenetske promjene (klonalna evolucija), uz laboratorijski vidljiv „bijeg lakih lanaca“. Radiološkom obradom su se utvrdili novonastali mekotkivni infiltrati medijastinuma (u stražnjem medijastinumu dimenzija 4,7x3,5 cm), abdomena (infiltrat lijeve nadbubrežne žlijezde 6,8x2,2 cm) i zdjelice (8,2x3,5 cm). Obzirom na limfomsku prezentaciju bolesti kod pacijentice je odlučeno započeti liječenje kombinacijom daratumumaba i DA-EPOCH, uz intratekalnu profilaksu metotreksatom. Pacijentica je nakon prvog ciklusa Dara-DA-EPOCH postigla parcijalnu remisiju bolesti, a nakon drugog kompletnu remisiju bolesti. Slijedom postizanja terapijskog odgovora je u daljnjem liječenju učinjena autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica uz kondicioniranje prema Mel200 protokolu. Zaključak: Kod bolesnice s tumorskom prezentacijom bolesti kod koje je u relapsu bolesti došlo do klonalne proliferacije uz značajnu ekstramedularnu tumorsku masu primjenom polikemoterapije postignuta je remisija bolesti. Kod ekstramedularnog oblika multiplog mijeloma potrebno je razmotriti dodatak polikemoterapije monoklonalnim protutijelima.

TROMBOEMBOLIJSKI INCIDENTI KOD BOLESNIKA S MULTIPLIM MIJELOMOM LIJEČENIH LENALIDOMIDOM- ISKUSTVA KBC SESTRE MILOSRDNIICE

Klara Brčić, KBC Sestre Milosrdnice, Zagreb 10000 Hrvatska, klara.brcic@kbcsn.hr; Tomislav Brblić, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska; Antonia Mrdeža, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska; Andrija Agejev, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska; Fran Petričević, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska; Goran Rinčić, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska; Dajana Deak, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska; Dubravka Čaržavec, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska; Petar Gačina, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska

Uvod: Multipli mijelom povezan je s povećanim rizikom od tromboembolije. Mehanizmi su multifaktorski, a uključuju i terapiju imunomodulatorima. Recentna literatura pokazuje proturječne podatke o utjecaju pojave tromboembolije na ukupno preživljenje. Metode: Retrospektivna analiza bolesnika s multiplim mijelomom liječenih u KBC Sestre milosrdnice u periodu od 2014.-2023. godine, a koji su primili najmanje jedan ciklus od protokola koji sadrže lenalidomid. Rezultati: Ukupno je liječeno 107 bolesnika, od čega 42,06% žena. Medijan dobi pri početku liječenja lenalidomidom bio je 68.36 (raspon 43-89). Tromboembolijskih incidenata je bilo 10,28%. (27.27% kod žena). Medijan vremena do tromboze bio je 3 mjeseca (raspon 0-10), a kod 81.82% se tromboembolijski incident pojavio unutar prvih 6 mjeseci od početka liječenja. 93.07% bolesnika b imalo je antiagregacijsku, niskomolekularni heparin ili antikoagulantnu terapiju za vrijeme terapije lenalidomidom, a kod onih kod kojih je nastupila tromboza 81,82%. Nije pronađena statistički značajna veza između tromboembolije i smrtnog ishoda (Fisher exact test: p 0,39). U podanalizi bolesnika liječenim tripletima tromboembolija zabilježena je u sličnim incidencijama (14.29% liječenih DRd-om, 6,25% IRd-om, 13,33% KRdom i 13,04% VRd-om). Model logističke regresije, kojim su razmatrani različiti čimbenici potencijalnog utjecaja na smrtni ishod, uključujući i tromboembolijski incident (uz dob, spol, komorbiditete i karakteristike bolesti), pokazao se signifikantnim samo za CKD EPI (p: 0.01). Kod procijenjenog medijana vremena praćenja od 28 mjeseci, ukupna stopa preživljenja iznosila je 71.33%. Bolesnici sa zabilježenom tromboembolijom imali su sličan ishod kao i oni bez incidenta (ukupno preživljenje na 28 mjeseca 87,5%, u usporedbi s 69,43 % ; long rank test: 0,44). Zaključak: U ovoj kohorti bolesnika liječenih lenalidomidom, kod kojih je većina imala antiagregacijsku, niskomolekularni heparin ili antikoagulantnu terapiju, uočena je relativno visoka učestalost tromboembolijskih incidenata u odnosu na podatke iz literature. Najčešće se javljala u prvih šest mjeseci po početku liječenja. Pojava tromboembolije kod ovih bolesnika nije se pokazala vjerojatnom za smrtni ishod i nije bilo razlike u preživljenju sa/bez tromboembolijskog incidenta(uz ograničenja koja dolaze s ovakvom vrstom istraživanja). Preživljenje bolesnika s multiplim mijelomom ovisi o mnogim čimbenicima rizika različito distribuiranim u populaciji.

KARDIOTOKSIČNOST KARFILZOMIBA

Klara Brčić, KBC Sestre Milosrdnice, Zagreb 10000 Hrvatska, klara.brcic@kbcsm.hr; Barbara Dolenc, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska;
Ozren Vinter, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska; Goran Rinčić, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska; Petar Gaćina, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska;
Antonija Mrdeža, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska

Uvod: Karfilzomib, inhibitor proteasoma, pokazao se kao dobra terapijska opcija za pacijente koji se bore s multiplim mijelomom. Iako pokazuje izvanrednu učinkovitost protiv bolesti, nažalost dolazi s potencijalnim nuspojavama. Naime, primjena karfilzomiba povezana je s kardiotskičnim učincima, koji zahtijevaju pažljivo praćenje u kliničkoj praksi. Dosadašnja istraživanja otkrivaju da se kardiotskičnost izazvana karfilzomibom može manifestirati kroz različite mehanizme, uključujući promjene u strukturi i funkciji srca. Sve veći broj dokaza naglašava važnost korištenja osjetljivih dijagnostičkih testova, kao što je globalno longitudinalno naprezanje (GLS), za ranu identifikaciju subkliničke ozljede miokarda, omogućavajući pravovremenu intervenciju i poboljšane kliničke ishode pacijenata. Metode: Prospektivno smo procijenili ehokardiografske promjene, uključujući GLS, u bolesnika koji su započeli liječenje karfilzomibom u KBC-u Sestre milosrdnica od lipnja 2022. do lipnja 2023. U svakog bolesnika učinjena je ehokardiografija u tri navrata – prije početka liječenja, nakon prvog ciklusa i nakon četvrtog ciklusa karfilzomiba, uz istovremeno praćenje razine troponina i NTproBNP-a. Rezultati: Ukupno je analizirano šest bolesnika. Jedan je bolesnik pokazao povećanje NTproBNP-a 24 sata nakon primjene karfilzomiba. Kod ovog bolesnika, poslijednji ultrazvuk srca otkrio je dijastoličku disfunkciju prvog stupnja. Drugi bolesnik je doživio fibrilaciju atrija tijekom prvog ciklusa, s normalnim ehokardiografskim i NTproBNP očitajima. Treći je bolesnik pokazao značajan pad ejectiveske frakcije, progresivnu hipokineziju i povećan NTproBNP nakon prvog ciklusa. Terapija karfilzomibom je prekinuta i započeto liječenje zatajenja srca. Kontrolni ultrazvuk srca pokazao je poboljšanje. U četvrtog je bolesnika ehokardiografski prikazana promjena GLS-a uz zabilježen blagi porast NTproBNP-a 24 sata nakon infuzije karfilzomiba. Kod ovog bolesnika bilo je potrebno i korigirati antihipertenzivnu terapiju. Kod ostalih bolesnika nije zabilježeno odstupanja. Zaključak: Aktivno praćenje bolesnika na terapiji karfilzomibom otkrilo je relativno česte srčane nuspojave, a učestali nadzor omogućio je brzu terapijsku intervenciju. S obzirom na sve navedeno, ova analiza ukazuje na potrebu pažljivog praćenja srčane funkcije u bolesnika na terapiji karfilzomibom, što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima.

DIAGNOSTIC EVALUATION OF SIGNIFICANTLY ELEVATED CA 15-3 LEVELS: A CASE REPORT OF NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA WITH A POOR PROGNOSIS

Ružica Tokalić, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb 10000 Hrvatska, rtokalic@gmail.com; Andrea Gregurec, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Nikola Kličić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Matea Mustedanagić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Marina Ikić Matijašević, Klinička bolnica Sveti Duh, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Branimir Barišić, Klinička bolnica Sveti Duh, Hrvatska; Branimir Krtalić, Klinička bolnica Sveti Duh, Hrvatska; Marin Međugorac, Klinička bolnica Sveti Duh, Hrvatska

Background: Multiple myeloma (MM) is a hematologic malignancy characterized by abnormal plasma cell proliferation. Biomarkers used for MM diagnosis and risk stratification include M protein, β 2-microglobulin, albumin, and lactate dehydrogenase. Mucin 1 is a transmembrane glycoprotein encoded by the MUC1 gene and found both in normal and cancerous epithelial cells. Its soluble form, CA 15-3, is primarily associated with breast cancer. However, it has been demonstrated that MM patients have elevated peripheral blood and bone marrow levels of soluble MUC-1, which directly correlate with tumor mass. Nevertheless, significantly elevated CA 15-3 levels in MM patients are uncommon in clinical practice. Case Presentation: A 60-year-old woman was admitted with a 4-month history of weight loss (30-35 kg), loss of appetite, and back pain. She had previously suffered from left sided lumboschialgia for several years and complained of non-specific thoracic pain 2 months prior. She denied having nausea, vomiting, abdominal pain, fever and nocturnal sweating. Poor mobility and cachexia were noted on physical exam. Initial laboratory findings revealed macrocytic anemia, elevated inflammatory parameters, hypercalcemia, and abnormal kidney function. CA 15-3 levels were significantly elevated (314.0 kU/mL, lab. ref. range <32.4 kU/L). Breast ultrasound revealed no pathological lesions. Chest, abdominal and pelvic CT scan revealed altered bone structure overall, with multiple osteolytic areas in all vertebral levels and soft tissue infiltration in the L2. Bone marrow cytology revealed a normocellular punctate with high percentage of plasma cells (45%). Serum electrophoresis confirmed a monoclonal paraprotein band (17.5%). Immunofixation was positive for IgG kappa. The patient was diagnosed with multiple myeloma IgG kappa. Treatment was started following the VCD (Cyclophosphamide, Bortezomib, Dexamethasone) protocol, along with zoledronate, antibiotics, LMWH, allopurinol and other supportive therapy. An improvement in clinical status and laboratory values was noted upon discharge. Conclusions: In any patient presenting with an unexplained elevation of CA 15-3, it is important to exclude multiple myeloma. CA 15-3 holds promise as a potential biomarker for risk stratification of MM, as previous research has demonstrated that patients with notably elevated CA 15-3/MUC-1 levels often present with larger tumor masses and a less favorable prognosis. Further research is warranted.