

## BCL-2 AND BTK IZRAŽAJ U B-KLL LIMFOCITIMA U RAZLIČITIM LIMFOIDNIM ODJELJCIMA TE PROMJENE TIJEKOM CILJANOG LIJEČENJA

**Ozren Jakšić, KB Dubrava, Zagreb 10000 Hrvatska, ojaxsic@kdb.hr | Prethodno prikazan rad: Da (ASH 2022);** Marija Ivić Čikara, KB Dubrava, Hrvatska; Branimir Gizdić, KB Dubrava, Hrvatska; Ena Sorić, KB Dubrava, Hrvatska; Anamarija Vrkljan Vuk, KB Dubrava, Hrvatska; Ozana Jakšić, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, Hrvatska; Zdravko Mitrović, KB Dubrava, Hrvatska; Mario Piršić, KB Dubrava, Hrvatska; Vlatko Pejša, KB Dubrava, Hrvatska; Branimir Jakšić, Hrvatska; Rajko Kušec, KB Dubrava, Hrvatska; Ozren Jakšić, KB Dubrava, Hrvatska

B-stanična kronična limfocitna leukemija (B-KLL) karakterizirana je varijabilnom infiltracijom B-KLL limfocitima različitih limfnih odjeljaka, tj. periferne krvi (PK), koštane srži (KS) i limfnih čvorova (LČ) i limfoidnih organa. Interakcije s različitim mikrookolišima mogu rezultirati različitom aktivnošću bolesti i otpornošću na apoptozu. Novi agensi koji ciljaju Btk i Bcl-2 pokazuju izvanrednu aktivnost u B-CLL. Međutim, oni mogu imati različitu aktivnost u različitim limfnim odjeljcima, dok inhibitori Btk također mogu uzrokovati značajnu redistribuciju B-CLL limfocita između odjeljaka. Cilj ovog istraživanja je procijeniti: 1) postoji li različita ekspresija Bcl-2 obitelji anti- i pro-apoptotskih proteina (Bcl-2, Bax, Bim, mcl-1) i Btk u B-KLL limfocitima iz različitih limfoidnih odjeljaka; 2) odnos promatranih ekspresija prema parametrima bolesti (TTM, TD, stadij, B2MG, LDH); 3) promjene tijekom liječenja Btk inhibitorima. Rezultati: Uključeno je 28 bolesnika s B-KLL (18/10 M/Ž, medijan dobi 71 godina, raspon 48-85) liječenih inhibitorima btk (ibrutinib 24, acalabrutinib 4). Medijan TTM bio je 10,2 (raspon 3,4-23,9), a TD 0,68. Rai stadij III/IV imao je 8 bolesnika. Ekspresija Bcl-2, Mcl-1, Bim, Bax i Btk određena je protočnom citometrijom u CD19+CD5+ limfocitima Ustanovljena je veća ekspresija Bcl-2, Mcl-1 u LN u usporedbi s PK i KS ( $p < 0,05$ ), dok nema promjene u PK praćenju tijekom liječenja ibrutinibom/akalabrutinibom. Nema značajne razlike u ekspresiji Bim između odjeljaka, dok postoji trend veće ekspresije u PB uzorku za praćenje ( $p = 0,054$ ). Nema značajne razlike u ekspresiji Baxa između PB, BM i LN odjeljaka, dok postoji značajan pad ekspresije Baxa u PB uzorku za praćenje tijekom liječenja ( $p < 0,05$ ). p-Btk ima veću ekspresiju u LN u odnosu na PB i BM ( $p < 0,05$ ). Naknadna ekspresija PB p-Btk usporediva je s ekspresijom prije tretmana u PB (unatoč redistribuciji). Nismo pronašli značajnu korelaciju ekspresije obitelji Bcl-2 i ekspresije p-Btk s parametrima tumorske mase i distribucije. Zaključci: postoji različit obrazac ekspresije anti-apoptotskih i pro-apoptotskih članova obitelji bcl-2 i Btk između limfoidnih odjeljaka. Naši rezultati mogu ukazivati na veću BCR signalizaciju i veću antiapoptotičku aktivnost u B-KLL limfocitima u mikrookolišu limfnih čvorova. Uz preraspodjelu tijekom liječenja Btk inhibitorom, B-KLL limfociti primaju PK fenotip sa nižom regulacijom Btk i anti-apoptotskih Bcl-2 i Mcl-1 proteina.

## **REAL-WORLD EVIDENCE ON VENETOCLAX IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: THE KROHEM (CROATIAN COOPERATIVE GROUP FOR HEMATOLOGICAL DISEASES) EXPERIENCE**

**Dino Dujmović, KBC Zagreb, Zagreb 10000 Hrvatska, dujmovicdi@gmail.com | Prethodno prikazan rad: Da (IWCLL 10/2023);** Sandra Bašić Kinda, KBC Zagreb, Hrvatska; Ida Ivek, KBC Zagreb, Hrvatska; Barbara Dreta, KBC Zagreb, Hrvatska; Marija Ivić, KB Dubrava, Hrvatska; Antonija Miljak, KBC Split; Ozren Jakšić, KB Dubrava, Hrvatska; Antonija Mrdeža, KB Dubrava, Hrvatska; Goran Rinčić, KBC SM, Hrvatska; Karla Mišura, KB Merkur, Hrvatska; Slobodanka Ostojić Kolonić, KB Merkur, Hrvatska; Hrvoje Holik, OB Slavonski Brod, Hrvatska; Ivan Krečak, OB Šibenik, Hrvatska; Ivan Zekanović, OB Zadar, Hrvatska; Nika Popović, OB Varaždin, Hrvatska; Ivana Budisavljević, KBC Rijeka, Hrvatska; Toni Valković, KBC Rijeka, Hrvatska; Vlatko Pejša, KB Dubrava, Hrvatska; Igor Aurer, KBC Zagreb, Hrvatska

CLL is the most common form of leukemia in the western adult population. BCL-2 family proteins play a key role in regulating intrinsic apoptosis and in many cancers have a major impact on tumor survival and therapy resistance. Venetoclax is the first selective, orally bioavailable BCL-2 inhibitor in use for both frontline and relapse/refractory CLL. From 2017 to 2023 a total of 188 patients were treated. Median age was 66 years (range 33-90), median prior lines of therapies was 2 (1-6). 64(34%) was treated frontline, 60(32%) received venetoclax as a second line and 64(34%) in later lines. Prior to venetoclax initiation, 33(17%) received a BTK inhibitor and 83(44%) received anti CD20 monoclonal antibody. 75 patients (40%) received venetoclax as a monotherapy while 113(60%) received venetoclax in combination. Overall response rate(ORR) was 85% with 94 (50%) patients achieved complete remission. 14 (7%) patients were not yet evaluated, 6 (3%) did not respond to treatment and died early in treatment and 6 (3%) patients progressed. Almost all non responders that died early in treatment or with early progression were patients treated in third or later lines. After a median follow up of 12 months estimated median overall survival (OS) was not reached, 2-year OS for the whole cohort was 83.5%. Event free survival (EFS) was 83%. When we analyzed the patients by the treatment lines, in first line EFS was 93.8%, in second line 85% and third and subsequent lines it was 70.3% with a statistically significant difference (p=0.042). Adverse event occurred in 50% of the patients during venetoclax therapy. Grade III/IV adverse events occurred in 86(45%) patients, mostly neutropenia (90%), but only 33(18%) needed hospitalization. 67(35%) had a temporary treatment discontinuation and 53(28%) patients had a dose reduction. In only 11(6%) patients venetoclax treatment was permanently discontinued due to toxicity. Richters transformation occurred in 18(10%) patients. Our real-life data tend to confirm that venetoclax used as monotherapy or in combination with rituximab or Obinutuzumab is effective treatment for both untreated and relapse/refractory CLL patients.

## **UČESTALOST TP53 MUTACIJA KOD BOLESNIKA S B-STANIČNOM KRONIČNOM LIMFOCITNOM LEUKEMIJOM (B-KLL) BEZ DELECije 17P**

**Ozren Jakšić, KB Dubrava, Zagreb 10000 Hrvatska, [ojaksic@kdb.hr](mailto:ojaksic@kdb.hr);** Branimir Gizdić, KB Dubrava, Hrvatska; Ivona Arić, KB Dubrava, Hrvatska; Vlatko Pejša, KB Dubrava, Hrvatska; Rajko Kušec, KB Dubrava, Hrvatska; Ozren Jakšić, KB Dubrava, Hrvatska

U B-staničnoj kroničnoj limfocitnoj leukemiji (B-KLL) nefunkcionalni TP53 protein povezan je s lošijom prognozom i rezistencijom na kemoterapiju, a klinička važnost TP53 aberacije kao prognostičkog i prediktivnog čimbenika u KLL-u je pokazana u mnogim studijama. Nefunkcionalni p53 protein nastaje zbog delecije 17p13 i/ili zbog mutacije u TP53 genu. Istraživanja su pokazala da inaktivacija TP53 lokusa zbog del17p je u više od 60% slučajeva povezana s mutacijom TP53 gena u drugom TP53 alelu dok se kod bolesnika koji nemaju deleciju 17p, mutacija u TP53 genu javlja do 30%. Cilj: ispitati učestalost mutacija u TP53 genu kod bolesnika s B-KLL u RH koji nemaju deleciju 17p. Metode: TP53 gen je sekvenciran metodom po Sangeru te su analizirani egzoni 2-11 u skladu s ERICovim preporukama, na populaciji stanica s udjelom B-KLL limfocita (>80-90%). Pozitivan nalaz je izdavan ako je TP53 mutacija ustanovljena više od 10% stanica. Rezultati : U analizu je uključeno 76 konsekutivnih bolesnika (9/22-8/23) s dijagnozom B-KLL-a kod kojih nije ustanovljena delecija 17p metodom FISH te kod kojih je provedeno sekvenciranje TP53 gena. Medijan dobi bolesnika je bio 68 godina (raspon 37-89 godina), 24 žene i 52 muškaraca koji se lijeće u 11 ustanova u RH. Kod 62 bolesnika je bio raspoloživ podatak o prethodnom liječenju (33 neliječena i 29 relapsno-refraktorna). Na ukupnoj populaciji TP53 mutacija je ustanovljena u 12/76 (16%) bolesnika. Kod neliječenih u 2/33 (6%) dok kod relapsno refraktornih u 9/29 (31%) bolesnika. Nije nađena povezanost sa spolom i dobi bolesnika. Zaključno: u skupini B-KLL bolesnika kod kojih nije ustanovljena delecija 17p postoji značajan udio bolesnika s mutacijom TP53 što ima važne prognostičke i terapijske implikacije. Nakon uvođenja metode određivanja mutacija TP53 u RH nakon godinu dana učestalost je u skladu s rezultatima drugih istraživanja.

## UČINKOVITOST I TOKSIČNOST IBRUTINIBA U KLLU - HRVATSKA ISKUSTVA, NEINTERVENCIJSKA STUDIJA KROHEMA

**Igor Aurer, KBC Zagreb; Medicinski fakultet Zagreb, Zagreb 10000 Hrvatska, igor.aurer@mef.hr | Prethodno prikazan rad: Da (iwCLL 2023. 06-09.10.2023.);** Nikola Bulj, KBC Sestre Milosrdnice; Medicinski fakultet Zagreb, Hrvatska; Barbara Dreta, KBC Zagreb, Hrvatska; Inga Mandac-Smoljanović, KB Merkur, Hrvatska; Antonija Miljak, KBC Split, Hrvatska; Fran Petričević, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska; Marija Ivić, KB Dubrava, Hrvatska; Sandra Bašić-Kinda, KBC Zagreb, Hrvatska; Viktor Zatezalo, KB Merkur, Hrvatska; Martina Madunić, KBC Split, Hrvatska; Dubravka Čaržavec, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska; Jasminka Sinčić-Petričević, KBC Osijek, Hrvatska; Dragana Grohovac, KBC Rijeka, Hrvatska; Ozren Jakšić, KB Dubrava; Medicinski fakultet Zagreb, Hrvatska; Ivan Krečak, OB Šibenik; Medicinski fakultet Rijeka, Hrvatska; Martina Morić-Perić, OB Zadar, Hrvatska; Božena Coha, OB Josip Benčević Slavonski Brod, Hrvatska; Petra Berneš, OB Pula, Hrvatska; Neno Živković, KBC Zagreb, Hrvatska; Vlatko Pejša, KB Dubrava, Hrvatska

Uvod Ibrutinib je značajno promijenio liječenje KLL-a, ali ima i isprva neočekivane nuspojave, poglavito kardiovaskularne i krvarenja. Cilj Prikazati učinkovitost i toksičnost ibrutiniba u našoj populaciji. Metode Retrospektivna analiza bolesnika koji su započeli liječenje između 2015. i 2021. Rezultati 436 bolesnika ispunjavalo je uključne kriterije. 404 (92,7%) odgovorilo je na liječenje, 312 je živo, 263 u remisiji, a 233 još uvijek uzima ibrutinib. 34 (7,8%) bolesnika su umrla nakon progresije, 18 (4,1%) iznenada ili zbog kardiovaskularnog uzroka, 4 (0,9%) zbog krvarenja, 13 (3,0%) od sekundarnog maligniteta, 16 (3,7%) od COVID-19, a 20 (4,6%) zbog drugih infekcija. U 60 (13,8%) bolesnika liječenje je prekinuto zbog nedostatnog odgovora ili progresije, a 19 je razvilo Richterovu transformaciju. 75 (17,2%) pacijenata je prekinulo liječenje zbog smrtnog ishoda, a 55 (12,6%) zbog toksičnosti. Najčešće nuspojave su bile kardiovaskularne (25%) i krvarenja (15,6%). U 22,2% pacijenata doza ibrutiniba je reducirana. Medijan praćenja je bio 29 mj (raspon 1-95), procijenjenog ukupnog preživljenja (OS) 75 mj, preživljenja bez progresije (PFS) 54 mj, a trajanja terapije (TT) 44 mj. Čimbenici koji su se pokazali značajni za OS u multivarijantnoj analizi bili su stadij bolesti, linija liječenja i dob. Čimbenici koji su se pokazali statistički značajni za PFS u multivarijantnoj analizi bili su linija liječenja, dob i prisutnost srčanih aritmija. Čimbenici koji su u multivarijantnoj analizi značajno utjecali na TT bili su dob, prisutnost srčanih aritmija i reduciranje doze ibrutiniba. Spol, FISH i arterijska hipertenzija se nisu pokazali značajni. Pregled kardiologa prije započinjanja ibrutiniba nije doprinio dužem TT, PFS, OS niti smanjio rizik prekida terapije zbog kardiovaskularnih nuspojava. Zaključak Naši rezultati potvrđuju da je ibrutinib učinkovit u liječenju KLL. Nešto lošiji rezultati nego u kliničkim studijama su vjerojatno posljedica toga da je lijek isprva bio odobren samo za bolesnike visokog rizika i COVID pandemije. Dob je bila najznačajniji prognostički faktor, stariji od 75 godina su imali značajno lošije ishode. Bolesnici s aritmijama imaju povećani rizik ranijeg prekida terapije, a rutinska kardiološka obrada ga ne smanjuje. Potrebne su dodatne studije kako bi se mogli identificirati bolesnici kod kojih treba dati prednost alternativnim terapijama.

## **INCIDENCIJA KRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE U PRIMORSKO-GORANSKOJ ŽUPANIJU U RAZDOBLJU OD 2018. DO 2021. GODINE**

**Marta Marčinković, OB Zadar, Zadar 23000 Hrvatska, marta.marcinkovic@gmail.com;** Mila Stazić, Thalassotherapia Opatija, Hrvatska; Duška Petranović, Zavod za hematologiju Klinike za internu medicinu KBC Rijeka, Hrvatska; Ivan Host, Zavod za hematologiju Klinike za internu medicinu KBC Rijeka, Hrvatska; Dragana Grohovac, Zavod za hematologiju Klinike za internu medicinu KBC Rijeka, Hrvatska; Neven Franjić, Zavod za hematologiju Klinike za internu medicinu KBC Rijeka, Hrvatska; Aron Grubešić, Zavod za hematologiju Klinike za internu medicinu KBC Rijeka, Hrvatska; Ivana Budisavljević, Zavod za hematologiju Klinike za internu medicinu KBC Rijeka, Hrvatska; Marija Stanić-Damić, Zavod za hematologiju Klinike za internu medicinu KBC Rijeka, Hrvatska; Filip Brusić, Zavod za hematologiju Klinike za internu medicinu KBC Rijeka, Hrvatska; Tajana Grenko, Zavod za hematologiju Klinike za internu medicinu KBC Rijeka, Hrvatska; Toni Valković, Zavod za hematologiju Klinike za internu medicinu KBC Rijeka, Hrvatska

UVOD: Kronična limfocitna leukemija (KLL) je najčešći oblik leukemije odraslih osoba u zapadnim zemljama, s incidencijom od približno 6 slučajeva na 100 000 ljudi godišnje. Incidencija KLL u Primorsko-goranskoj županiji do sada je nepoznata. CILJ: analizirati i opisati incidenciju kronične limfocitne leukemije u Primorsko-goranskoj županiji u razdoblju od 01.01.2018. do 31.12.2021. godine te odrediti postoji li statistički značajna razlika u broju novooboljelih u dvogodišnjem razdoblju (2018. i 2019. godina) prije COVID – 19 pandemije u odnosu na dvogodišnje razdoblje (2020. i 2021. godina) za vrijeme COVID – 19 pandemije. METODE: Obrađivani podaci o bolesnicima liječenima zbog kronične limfocitne leukemije na Zavodu za hematologiju Klinike za internu medicinu KBC Rijeka dobiveni su analizom medicinske dokumentacije iz bolničkog infomacijskog sustava. Analizirali su se sljedeći nalazi: povijesti bolesti, citološki nalazi punkcije koštane srži, nalazi imunofenotipizacije stanica koštane srži i periferne krvi te patohistološki nalazi biopsije kosti. Dobiveni podaci obolijevanja od KLL prikazani su kao opća stopa incidencije i kao stope incidencije specifične za dob i spol. REZULTATI: Ova retrospektivna studija obuhvaćala je 71 bolesnika s novootkrivenim KLL u razdoblju od 2018. do 2021. godine na području Primorsko-goranske županije, od čega je 46 pacijenata (64,8%) bilo muškog spola, a 25 pacijenata (35,2%) ženskog spola. Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze KLL bio je 70 godina. Prosječna opća stopa incidencije za promatrano četverogodišnje razdoblje iznosila je 6,7/100000, odnosno za 2018. godinu 5,6/100000, za 2019. godinu 9/100000, za 2020. godinu 5,6/100000 i za 2021. godinu 6,4/100000. Spolno specifična stopa incidencije varirala je tijekom 4 godine s većom incidencijom u muškaraca. Dobno specifična incidencija rasla je s dobi, s vrhuncem u dobi između 70-74 godina. ZAKLJUČAK: Istraživanjem smo utvrdili da je KLL bolest koja se uglavnom javlja u starijoj životnoj dobi, s češćom pojavnosti kod muškaraca nego li u žena. Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze iznosio je 70 godina. Prosječna opća stopa incidencije za promatrano razdoblje iznosila je 6,7/100000. Provedeno istraživanje potvrdilo je kako je stopa incidencije KLL u Primorsko-goranskoj županiji podjednaka onoj u zapadnoj Europi i kako je incidencija KLL u Primorsko-goranskoj županiji bila nešto veća u nepandemijskim godinama u usporedbi s pandemijskim godinama ali bez statistički