

## MOBILIZACIJA PRESATKA KOŠTANE SRŽI FILGRASTIMOM POVEĆAVA UČINKOVITOST PRIKUPLJANJA SKRAĆUJUĆI VRIJEME PRIKUPLJANJA I POVEĆAVAJUĆI BROJ PRIKUPLJENIH STANICA TE UTJEČE NA SADRŽAJ PRESATKA POVEĆAVAJUĆI UDIO T-REGULATORNIH STANICA

**Nadira Duraković, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu/ KBC Zagreb, Zagreb 10000 Hrvatska, nadira.durakovic@mef.hr;**  
Antonija Babić, KBC Zagreb, Hrvatska; Lana Desnica, KBC Zagreb, Hrvatska; Zinaida Perić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu/ KBC Zagreb, Hrvatska; Ranka Serventi Seiwert, KBC Zagreb, Hrvatska; Drago Batinić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu/KBC Zagreb, Hrvatska; Radovan Vrhovac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu/KBC Zagreb, Hrvatska

UVOD Stimulacija darivatelja koštane srži (KS) filgrastimom može povećati broj prikupljenih stanica, prihvat presatka, te potencijalno utjecati na sastav presatka potičući ekspanziju tolerogenih stanica. CILJ Analiza staničnog sastava transplantata i ishoda transplantacije bolesnika koji su primili transplantat darivatelja stimuliranog filgrastimom (GBM). PACIJENTI I METODE Analizirali smo ishode 61 pacijenta koji su od 5/2012. do 12/2021. primili haploidni GBM transplantat. Analiza sastava transplantata provedena je u 17 GBM transplantata i 9 kontrolnih uzoraka. Imunofenotipizacijom su enumerirane dendritične stanice, subpopulacije limfocita (CD4 i CD8 T stanice, regulacijske T-stanice (Tregs), NK stanice, NKT stanice, iNKT stanice) i CD34+ stanice. Krivulje preživljavanja iscrtane su korištenjem Kaplan-Meierovih procjena. Softver R korišten je za izračunavanje kumulativne incidencije. Sastav presatka analiziran je Mann-Whitneyevim testom,  $p < 0.05$  je smatrana statistički značajnom. REZULTATI Medijan dobi bolesnika iznosio je 44 godine (20-68). Dvadeset i jedan bolesnik imao je AML, 20 HL, 7 ALL, 6 NHL, 4 MDS, 1 CML, 1 AA i 1 sindrom zatajenja koštane srži. U 10 bolesnika ovo je bila druga alogenična transplantacija. Medijan praćenja iznosio je 40 mjeseci (raspon 6–90). Prihvat transplantata je postignut u 56 (92%) bolesnika, 4 bolesnika su odbacila transplantat, 3 su umrle u aplaziji. Medijan dana do oporavka neutrofila (ANC>500) iznosio je 23 (12-38), do oporavka trombocita (Trc>20x10<sup>9</sup>/L) 33 (15-81) dana. Kumulativna incidencija akutne bolesti darivatelja protiv primatelja (aGVHD) iznosila je 20%, kroničnog GVHD 4%, relapsa 29%. Ukupno preživljenje iznosilo je 66%. GBM transplantati imali su značajno viši broj TNC ( $p<0.0001$ ) i CD34+ stanica ( $p=0.0004$ ). Vrijeme do prikupljanja adekvatnog transplantata bilo je značajno kraće ( $p<0.0001$ ). GBM transplantati su imali veću koncentraciju Treg stanica ( $p=0.0084$ ), veći broj plazmacitoidnih dendritičkih stanica ( $p=0.0005$ ) te niži postotak NK stanica ( $p=0.0007$ ), prvenstveno radi nižeg udjela CD56dim NK stanica u odnosu na kontrolnu skupinu. ZAKLJUČAK Stimulacija filgrastimom darivatelja višestruko je korisna: transplantati imaju viši udio CD34+ stanica, uzimanje koštane srži je efikasnije i brže, a transplantat ima izraženije tolerogene karakteristike. Analiza ishoda naših bolesnika pokazala je upravo nižu incidenciju aGVHD a posebice cGVHD u odnosu na očekivano. Potrebna su daljnja istraživanja na većem broju pacijenata, no ovi podaci govore u prilog imunomodulatornom učinku GBM transplantata.

## AUTOLOGNA TRANSPLANTACIJA PERIFERNIH MATIČNIH STANICA U MULTIPLIOM MIJELOMU-ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

**Vibor Milunović, Klinička bolnica Merkur, Zagreb 10000 Hrvatska, vibor96@gmail.com;** Inga Mandac Smoljanović, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Viktor Zatezalo, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Krunoslav Budimir, student, Medicinski fakultet u Zagrebu, Hrvatska; Tomislav Brajković, student, Medicinski fakultet u Zagrebu, Hrvatska; Bojana Ačamović Stipinović, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Karla Mišura Jakobac, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Martina Bogeljić Patekar, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Slobodanka Ostojič Kolonić, Medicinski fakultet u Zagrebu, Hrvatska; Slavko Gašparov, Medicinski fakultet u Zagrebu, Hrvatska; Anita Škrtić, Medicinski fakultet u Zagrebu, Hrvatska; Slavica Slović, Medicinski fakultet u Zagrebu, Hrvatska; Marin Kursar, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Marko Martinović, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Silvana Jurenec, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Zoran Šiftar, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Biljana Jelić Puškarić, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Delfa Radić-Krišto, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska

Uvod: Usprkos napretku liječenja u multiplom mijelomu, autologna transplantacija perifernih matičnih stanica (ASCT prema eng. "autologous stem cell transplantation") u bolesnika mlađih od 70 godina predstavlja zlatni standard liječenja. Metode: Retrospektivno smo analizirali povijesti bolesti svih bolesnika liječenim navedenim postupkom u jednom centru od 2013. godine. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije grupe. U prvu grupu su bili uključeni svi bolesnici neovisno o centru nastavka liječenja koji su bili podvrgnuti navedenom postupku i primarni ishod je bilo ukupno preživljenje. U drugu skupinu su bili uključeni samo bolesnici koji su od početka bili liječeni ili nastavili liječenje u našem centru i primarni ishod je bio vrijeme do nove linije liječenja (TTNT prema eng. "time to next treatment") definiranog kao vrijeme od transplantacije do nove linije liječenja, a sekundarni ishod ukupno preživljenje definirano od datuma transplantacije do datuma smrti od multiplog mijeloma, bilo kojeg uzroka ili zadnjeg praćenja. Rezultati: U navedenom periodu, 211 bolesnika je bilo podvrgnuto navedenom postupku s medijanom dobi od 60 godina (Min=22, Max 72). Medijan ukupnog preživljenja je dosegnut, odnosno iznosio je 71 mjeseci. Desetogodišnja stopa ukupnog preživljenja iznosila je 34%. U našem centru 114 bolesnika je nastavilo ili započelo liječenje multiplog mijeloma. Medijan TTNT-a je dosegnut odnosno iznosio je 44 mjeseci sa desetogodišnjom stopom od 19%. Medijan ukupnog preživljenja je dosegnut te je iznosio 70 mjeseci s desetogodišnjom stopom preživljenja od 33%. Od karakteristika pri dijagnozi ISS (prema eng. "International Staging System") i citogenetika određena fluorescentnom in situ hibridizacijom (FISH) nisu bili značajni prognostički čimbenici TTNT-a. Niti jedan modalitet liječenja (vrsta indukcije, konsolidacija ili održavanje) nisu bili značajni faktori TTNT-a. U analizi prognostičkih čimbenika ukupnog preživljenja, pozitivni prognostički čimbenici su bili terapija održavanjem ( $p=0.031$ ). S obzirom na modalitet terapije održavanja nije bilo statistički značajne razlike između bortezomiba i lenalidomida ( $p=0.0561$ ). Tandem transplantacija bila negativan prognostički čimbenik ( $p=0.033$ ) što se može objasniti agresivnosti bolesti. Zaključak: Premda ASCT pruža dugu kontrolu multiplog mijeloma, potrebne su druge terapijske opcije kako bi se unaprijedili dugotrajni ishodi liječenja ove maligne hematološke neoplazme.

## LIJEČENJE RELAPSNIO REFRAKTORNOG DIFUZNIO B VELIKOSTANIČNOG NONHODGKINOVIO LIMFOMA TISAGENLEKLEUCILOM - ISKUSTVO KBC ZAGREB

**Barbara Dreta, KBC Zagreb, Zagreb 10 000 Hrvatska, bdreta@gmail.com;** Sandra Bašić-Kinda, KBC Zagreb, Hrvatska; Dino Dujmović, KBC Zagreb, Hrvatska; Neno Živković, KBC Zagreb, Hrvatska; Josip Batinić, UHC Zagreb, Hrvatska; Ida Hude Dragičević, UHC Zagreb, Hrvatska; Margareta Dobrenić, UHC Zagreb, Hrvatska; Klara Dobrenić, UHC Zagreb, Hrvatska; Igor Aurer, UHC Zagreb, Hrvatska

Uvod: Liječenje CAR-T staničnom terapijom promijenilo je pristup liječenju bolesnika sa relapsno/refraktornim difuznim B velikostaničnim nonHodgkinovim limfomom (r/r DLBCL). Od 2020. liječenje tisagenlekleucelom dostupno je u našem centru. Proveli smo retrospektivnu analizu podataka o efektivnosti i sigurnosti liječenja naših bolesnika. Rezultati: Do prosinca 2022. liječenje je provedeno u 24 bolesnika sa r/r DLBCL, 71% bolesnika su muškarci, medijan dobi je bio 60 godina (31-72 g), a 25% bolesnika nije zadovoljavalo ključne kriterije za Juliet kliničku studiju. Kompletnu remisiju (CR) postiglo je 50%, parcijalnu remisiju (PR) 21%, dok je 25% bolesnika imalo progresiju bolesti (PD). Sa medijanom praćenja od 12 mjeseci, medijan OS nije dosegnut (OS 12 mjeseci 60%) dok je medijan PFS bio 12,2 mjeseca (PFS 12 mjeseci 49%). Sindrom otpuštanja citokina (CRS) javio se u 16 bolesnika (67%); svi su bili gradus 1 (29%) i 2 (33%) izuzev jednog bolesnika sa gradusom 5, medijan do nastupa je bio 2 dana. Liječenje tocilizumabom je provedeno u 10 bolesnika, 6 od njih je primilo i deksametazon. Dva bolesnika su imala ICANS, jedan gradus 1 i jedan gradus 3 koji je primio terapiju anakinrom. 4 bolesnika su razvila koagulacijske poremećaje i 4 kožne promjene. Tijekom inicijalnih 30 dana nakon CAR-T stanične infuzije 8 bolesnika je razvila infektivne komplikacije; kasnije infekcije javile su se kod 9 bolesnika. Ukupno 8 bolesnika je imalo COVID19, 4 su preminula, 2 u kompletnoj remisiji limfoma. Protrahirana neutropenija gradus 3-4 javila se kod 4 bolesnika, trombocitopenija gradus 3-4 u 6 bolesnika i hipogamaglobulinemija kod 18 bolesnika. Dva bolesnika razvila su sekundarni primarni malignom; jedan kolangiokarcinom i jedan adenokarcinom kolona. Ukupno 9 bolesnika je preminulo, 5 nakon progresije bolesti, 2 nakon COVID-19 infekcije u remisiji bolesti, jedan zbog sekundarnog malignoma i jedan zbog CRS-a. Zaključak: Liječenja tisagenlekleucelom u svakodnevnom kliničkom radu pokazalo je sličnu efektivnost i sigurnosni profil kao i u kliničkim istraživanjima iako značajan broj bolesnika nije zadovoljavao ključne kriterije.

## ALOGENIČNA TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA BOLESNIKA S MIJELOFIBROZOM - ISKUSTVO KBC ZAGREB OD 2010. DO 2022. GODINE

**Radovan Vrhovac, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb 10000 Hrvatska, vrhovac@mef.hr;** Ante Vulić, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Ranka Serventi-Seiwerth, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Nadira Duraković, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Zinaida Perić, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Lana Desnica, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Mirta Mikulić, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Nika Kalogjera, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Ines Bojanić, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Zorana Grubić, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska

UVOD: Alotransplantacija i dalje predstavlja jedinu kurativnu opciju za bolesnike s mijelofibrozmom, a utjecaj na ishode liječenja mogu imati brojni čimbenici. CILJ: Analizirati ishode bolesnika s mijelofibrozmom liječenih alotransplantacijom u KBC Zagreb od 2010. do 2022. godine. METODE: Retrospektivno istraživanje, deskriptivna statistika i analiza preživljenja (Kaplan-Meier i Cox regresijski model). REZULTATI: Transplantirano je 57 bolesnika (61,4% muškaraca), raspona dobi od 32 do 68 godina (medijan 55, prosjek 54, SD 8,88) s medijanom trajanja bolesti do transplantacije od 663 dana (raspon 205-7157, prosjek 1640, SD 1903). Za značajan broj bolesnika, osobito onih transplantiranih na početku navedenog razdoblja nedostaju podaci o prognostičkom indeksu prije transplantacije, no većina ih je pripadala u skupinu visoko-srednjeg rizika. Trinaest bolesnika (22.8%) primilo je matične stanice od srodnog (SR), 42 (73,7%) od nesrodnog (NSR), a 2 (3,5%) od haploidentičnog darivatelja. Osim 6 bolesnika koji su primili mijeloablativno kondicioniranje, svi su ostali (51 bolesnik, 89,5%) primili kondicioniranje smanjenog intenziteta, u najvećem broju slučajeva FluBu3ATG. Samo su 2 bolesnika primila matične stanice iz koštane srži, dok su ostali primili periferne krvotvorne matične stanice. Medijan broja infundiranih CD34+ stanica iznosio je 6,04x10<sup>6</sup>/kg TT (raspon 1,9–28,65, prosjek 6,82, SD 3,86). Nakon medijana praćenja od 840 dana (raspon 18-4647, prosjek 1175, SD 1113) kumulativno ukupno preživljenje svih bolesnika iznosi 63,5%, pri čemu su na ishod značajno utjecali tip darivatelja (haploidentični 0%, NSR 60%, SR 84,6%; p<0,001) te dob bolesnika (<55g 77.4%, ≥55g 44.6%; p=0,019). Iako nije dosegnuta razina statističke značajnosti, više stope preživljenja imali su bolesnici transplantirani u novijem razdoblju (2017. g i kasnije 77,5%, prije 2017. g 51,7%; p=0,052) te bolesnici koji su nakon transplantacije razvili kronični GVHD (78,3% kumulativno preživljenje s cGVHDom, 52,6% bez; p=0,067). Prisustvo splenomegalije, terapija ruksolitinitibom ili zračenje slezene prije transplantacije, broj infundiranih matičnih stanica te prisustvo akutnog GVHD-a nisu imali značajnog utjecaja na ukupno preživljenje. ZAKLJUČAK: Šira dostupnost donora i novi lijekovi omogućuju liječenje alotransplantacijom sve većem broju bolesnika s mijelofibrozmom te je potrebno kontinuirano ulagati napore za daljnje poboljšanje ishoda liječenja ovim postupkom. Kandidate za transplantaciju i njihove darivatelje treba pažljivo birati, a terapijske intervencije prije i nakon transplantacije treba prilagoditi specifičnim kliničkim situacijama.

## TRANSPLANTACIJA FEKALNE MIKROBIOTE KOD BOLESNIKA LIJEČENIH ALOGENIČNOM TRANSPLANTACIJOM KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA - ISKUSTVO KBC ZAGREB

**Zinaida Perić, KBC Zagreb, Zagreb 10000 Hrvatska, zina\_peric@yahoo.com;** Violeta Rezo-Vranješ, KBC Zagreb, Hrvatska; Pave Markoš, KBC Zagreb, Hrvatska; Nika Kalogjera, KBC Zagreb, Hrvatska; Nadira Duraković, KBC Zagreb, Hrvatska; Lana Desnica, KBC Zagreb, Hrvatska; Ante Vulić, KBC Zagreb, Hrvatska; Ranka Serventi-Seiwerth, KBC Zagreb, Hrvatska; Mirta Mikulić, KBC Zagreb, Hrvatska; Ivana Mareković, KBC Zagreb, Hrvatska; Radovan Vrhovac, KBC Zagreb, Hrvatska

UVOD: Sve je više studija koje prepoznaju disbiozu, odnosno neravnotežu u sastavu mikrobiote, kao rizični čimbenik za smrtnost i komplikacije alotransplantacije, od kojih je najvažnija bolest presatka protiv primatelja (GVHD). Stoga se danas sve veći interes posvećuje mogućim metodama mijenjanja crijevne mikrobiote u svrhu poboljšanja ishoda liječenja, a jedna od njih je transplantacija fekalne mikrobiote (FMT). FMT je prvo upotrebljena za liječenje disbioze u alotransplantiranih s *Cl.difficile* kolitisom, potom u teških oblika crijevnog GVHD-a, a naposljetku i za dekolonizaciju crijeva od multirezistentnih (MDR) bakterija prije i poslije alotransplantacije. CILJ: Prikazati način i ishode provođenja FMT kod bolesnika liječenih alotransplantacijom u KBC-u Zagreb. METODE: Davatelji fekalnog transplantata moraju zadovoljiti mikrobiološka testiranja prema preporukama europskog konsenzusa. Unutar 6h od defekacije u fekalnom kontejneru dostavljaju stolicu u Klinički zavod za mikrobiologiju KBC-a Zagreb, te se odmah započinje s obradom stolice. Fekalnoj suspenziji se dodaje glicerol kao krioprotektant te se zamrzava i pohranjuje u sterilnom kontejneru na -80° C. Prije samog postupka pripravak se odmrzava te transplantira unutar 5 sati, a da bi postupak bio siguran i uspješan, bolesnici moraju biti afebrilni, zadovoljavajućih vrijednosti neutrofila, te je poželjno ukinuti antibiotike barem 48 sati prije i 7 dana nakon postupka. FMT se provodi na Zavodu za gastroenterologiju KBC-a Zagreb; kolonoskopski ukoliko se radi o patologiji debelog crijeva dok je za dekolonizaciju metoda izbora FMT kroz gornji probavni trakt. REZULTATI: Na ovaj je način na Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb dosad liječeno ukupno 5 bolesnika; dva bolesnika s ciljem dekolonizacije od MDR bakterija prije alotransplantacije, dva bolesnika s teškim GVHD-om crijeva te jedna bolesnica s *Cl.difficile* kolitisom nakon alotransplantacije. Svi su bolesnici tretirani s FMT ezogastroduodenoskopski, osim bolesnice s *Cl.difficile* kolitisom koja je liječena kolonoskopski. Svi su postupci protekli bez komplikacija, te je kod svih bolesnika postignut parcijalni klinički odgovor. ZAKLJUČAK: Pokazali smo da je FMT sigurna i jednostavna metoda kod hematoloških bolesnika u nekoliko indikacija. Idući nam je cilj poboljšanje učinkovitosti metode, izvođenjem dvije uzastopne FMT i/ili optimalnim odabirom trenutka provođenja. Također, u budućnosti bismo FMT željeli proširiti na ostale hematološke bolesnike kod kojih bi liječenje disbioze moglo smanjiti infektivne komplikacije i poboljšati učinkovitost kemoterapije.

**TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA I STANIČNA TERAPIJA - USMENO IZLAGANJE**

**LOMUSTIN, ETOPOZID, CITARABIN, MELFALAN (LEAM) PROTOKOL KAO KONDICIONIRANJE PRIJE  
TRANSPLANTACIJE AUTOLOGNIH KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA (ATKMS) KOD BOLESNIKA S  
LIMFOMIMA: ISKUSTVO JEDNOG CENTRA**

**Željko Prka, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb 10000 Hrvatska, zeljkoprka82@gmail.com;** Željko Prka, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Anamarija Vrkljan Vuk, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; David Čičić, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Zdravko Mitrović, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Marko Lucijanić, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Marija Ivić Čikara, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Željko Jonjić, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Mario Piršić, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Vlatko Pejša, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Rajko Kušec, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Ozren Jakšić, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska

Uvod Intenzivna (mijeloablativna) terapija prije transplantacije autolognih KMS još uvijek je bitna terapijska opcija za bolesnike s ne-Hodgkinovim (NHL) i Hodgkinovim limfomom (HL). Najviše korišten protokol je kombinacija karmustina, etopozida, citarabina i melfalana (BEAM). Međutim, prije nekoliko godina, zbog problema s dostupnosti i značajnog povećanja cijene, u našem centru započeli smo kondicioniranje po LEAM protokolu, u kojem je karmustin zamijenjen lomustinom. Cilj Prikazati rezultate kondicioniranja s protokolom LEAM u transplantiranih bolesnika s NHL i HL i usporediti ih s kohortom bolesnika kondicioniranih drugim korištenim protokolima. Metode Retrospektivno je analizirano 127 bolesnika u periodu od 06/2007 do 08/2023. Od navedenih bolesnika njih 61 je kao mijeloablaciju primilo BEAM, 36 LEAM, 19 BeEAM, 8 TEAM te 3 bolesnika protokol LACE. Medijan praćenja bio je 87 mjeseci. Medijan dobi kod tri najčešće korištena protokola (BEAM/LEAM/BeEAM) bio je 51 (19-68), 57 57 (18-69) i 53 (21-64) godine. Od 127 bolesnika njih 111 imalo je NHL, a 16 HL. Najčešća histološka dijagnoza bio je DLBCL (48 bolesnika). Rezultati Medijan preživljena cijele kohorte bolesnika bio je oko 14 godina. Ukupno preživljenje na 4 godine kod tri najviše korištena protokola bilo je, kako slijedi, LEAM 86%, BEAM 75%, BeEAM 47%. Nema statistički značajne razlike između BEAM i LEAM protokola, iako krivulja preživljenja pokazuje trend u korist LEAM-a. I LEAM i BEAM su značajno bolji od BeEAM-a ( $p < 0.0001$  za oba protokola). Učestalost infektivnih komplikacija, pa i onih sa smrtnim ishodom bila je najviša kod BeEAM protokola. Nije bilo razlike u toksičnosti između BEAM i LEAM protokola. Zaključak Prema iskustvima i rezultatima našeg centra LEAM je ekvivalentan BEAM-u u smislu učinkovitosti i toksičnosti, te jednakovrijedna opcija mijeloablacije prije ATKMS kod bolesnika s limfomima.