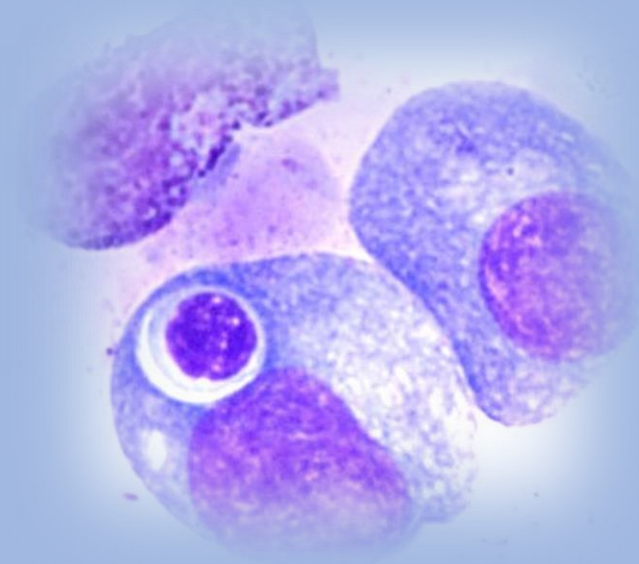




Strokovno srečanje Združenja hematologov Slovenije

Zbornik povzetkov oktober 2022

Ljubljana 15.10.2022



Strokovno srečanje Združenja hematologov Slovenije

Zbornik povzetkov oktober 2022

Strokovna recenzenta: prof. dr. Irena Preložnik Zupan, doc. dr. Matevž Škerget, dr. med.

Uredil: Matevž Škerget

Založilo: Združenje hematologov Slovenije

Za založbo: Matevž Škerget

Organizator: Združenje hematologov Slovenije

Spletna stran: www.zhs.si

Ljubljana 2022

CIP- Kataloški zapis o publikaciji

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 124761603

ISBN 978-961-95890-1-4 (PDF)

Avtorji prispevkov

Asist. dr. Saša Anžej Doma, dr. med., spec. internist in hematolog

Milica Brašanac Ščekić, dr. med., spec. internist

Ana Bošković, dr. med.

Luka Čemažar, dr. med, spec. hematolog

Andraž Dobnik, dr. med.

Mojca Dreisinger, dr. med., spec. hematolog

prim. Nataša Fikfak, dr. med., spec. internist in hematolog

Dr. Njetočka Gredelj Šimec, dr. med., spec. internist in spec. hematolog

Dr. Biljana Grčar Kuzmanov, dr. med., spec. anatomske patologije

Prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med., spec. internist in spec. internistične onkologije

Neva Kavčič, dr. med, spec. internist in hematolog

Asist. Nika Kraljić, dr. med.

Frosina Krstanoska, dr. med. , spec. internist in hematolog ter FECSM

Enver Melkić, dr. med., spec. hematolog

Larisa Matas, dr. med., spec. internist

Polona Novak, dr. med., spec. hematolog

Prof. dr. Helena Podgornik, spec. med. biok., spec. lab. med. gen.

Prof. dr. Irena Preložnik Zupan, dr. med., spec. internist in hematolog

Nejc Pulko, dr. med.

Doc. dr. Mirjana Rajer, dr. med. spec. onkologije z radioterapijo in internistične onkologije

Asist. Karla Rener, dr. med., spec. internist in hematolog ter spec. intenzivne medicine

Zlatko Roškar, dr. med., spec. internist

Matija Rozman, dr. med.

Marijana Sabadin, dr. med., spec. internist

Prof. dr. Matjaž Sever, dr. med., spec. internist in hematolog

Dr. Barbara Skopec, dr. med., spec. internist in hematolog

Tajda Starman, dr. med.

Doc. dr. Matevž Škerget, dr. med., spec. internist in hematolog

Biljana Todorova, dr. med., spec. hematolog

Peter Vičič, dr. med., spec. internist

Mojca Vičič Čekada, dr. med.

Prof. dr. Samo Zver, dr. med., spec. internist in hematolog

Vsebina

DISEMINIRANI PLAZMOCITOM	1
Vpliv indukcijskega zdravljenja na mobilizacijo krvotvornih matičnih celic pri diseminiranemu plazmocitomu (Skopec B., Rozman M.)	1
Mesto kombinacije štirih zdravil v indukcijskem zdravljenju difuznega plazmocitoma – kaj povedo raziskave (Zver S., Rajer M.)	5
Diseminirani plazmocitom – Izbira zdravljenja pri relapsu in refraktarni bolezni (Fikfak N., Vičič P.)	11
Sledenje bolnikov z DP z nemerljivo boleznijo v klinični praksi (Krstanoska F., Matos L.)	14
KRONIČNA LIMFOCITNA LEVKEMIJA	17
Prvo zdravljenje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (Škerget M., Pulko N.)	17
Zdravljene ponovljene/neodzivne KLL: ali je še prostor za kemoimunoterapijo? (Kavčič N., Starman T.)	20
Zdravljenje avtoimunih zapletov pri KLL (Brašanac Šćekić M., Sabadin M.)	23
Zapleti zdravljenja KLL z novimi tarčnimi zdravili in ambulantno vodenje (Preložnik Zupan I., Dobnik A.)	26
MIELODISPLASTIČNA NOVOTVORBA/MIELOPROLIFERATIVNE BOLEZNI	30
Pristop k displaziji v kostnem mozgu (Melkič E., Grčar Kuzmanov B.)	30
MDS, AML ali kaj tretjega? (Gredelj Šimec N., Čemažar L.)	35
Zdravljenje MDS z nizkim tveganjem (Dreisinger M., Roškar Z.)	39
AKUTNA MIELOIČNA LEVKEMIJA	42
Pomen molekularnih sprememb pri AML - uporaba NGS v klinični praksi (Podgornik H., Renner K.)	42
Zdravljenje starejših bolnikov z AML (Anžej Doma S., Dreisinger M.)	44
Sekundarna AML: prognoza in možnosti zdravljenja (nova zdravila ali intenzivno zdravljenje z visokimi odmerki ARA-C) (Todorova B., Bošković A.)	48
Sledenje CBF levkemij z molekularnimi metodami (Gredelj Šimec Nj., Anžej Doma S.)	50
PKM/CAR-T/GVHD	52
ATIPIČNA PREZENTACIJA GVHD – na kaj moramo biti pozorni (Novak P., Kraljić N.)	52

Kemosenzitivni ali neodzivni relaps difuznega velikoceličnega limfoma B: mesto PKMC in CAR-T (Jezeršek Novaković B.).....	54
Kemosenzitivni ali neodzivni relaps difuznega velikoceličnega limfoma B: mesto PKMC in CAR T (Sever M.).....	56

DISEMINIRANI PLAZMOCITOM

Vpliv indukcijskega zdravljenja na mobilizacijo krvotvornih matičnih celic pri diseminiranemu plazmocitomu

Barbara Skopec, Matija Rozman
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Zdravljenje bolnikov z novoodkritim diseminiranim plazmocitomom (DP), brez pridruženih bolezní in mlajših od 70 let je sestavljeno iz indukcijskega zdravljenja, sledijo mu visoki odmerki melfalana (200 mg/m² oz. 140 mg/m²), avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic (aPKMC) in vzdrževalno zdravljenje z lenalidomidom oz. proteasomskim inhibitorjem glede na osnovno citogenetsko opredelitev bolezní. Osnovo indukcijskega zdravljenja predstavljajo kombinacije 3 oz. 4 učinkovin – **proteasomski inhibitor** (najpogosteje bortezomib (V)), **kortikosteroid** (deksametazon (d)) in **imunomodulatorno zdravilo** (IMiD; talidomid (T) ali lenalidomid (R)) ali ciklofosfamid (C) ter morebitni dodatek **CD38 monoklonskega protitelesa** daratumumaba (Dara)). Ob različnih kombinacijah zdravil (VRd, VTd+/-Dara, VCd) v sklopu indukcijskega zdravljenja se pojavlja vprašanje njihovega morebitnega učinka na mobilizacijo krvotvornih matičnih celic (KMC). Na KO za hematologijo za mobilizacijo uporabljamo rastni dejavnik za granulocite (G-CSF) v monoterapiji. Če smo neuspešni ali predvidimo, da bo bolnik slab mobilizator, uporabimo kombinacijo G-CSF in kemoterapije ali G-CSF in plerixaforja. Ciljna vrednost KMC za eno aPKMC je 2,5x10⁶/kg telesne mase, običajno zbiramo za dve aPKMC.

Zdravila z vplivom na mobilizacijo KMC

Najdlje in najbolj poznano zdravilo z učinkom na slabšo mobilizacijo KMC, ob uporabi G-CSF v monoterapiji, je lenalidomid. Po nekaterih podatkih naj bi kar 25% bolnikov zdravljenih z lenalidomidom v indukcijskem zdravljenju s težavo zbralo zadovoljivo količino KMC (7-45%). Zato pred predvideno mobilizacijo KMC priporočamo največ 4 kroge zdravljenja z lenalidomidom. Lenalidomid načeloma ne poškoduje matične celice ampak ima vpliv na povečano izražanje CXC4 kemokinskega receptorja, s katerim se matične celice uspešneje zasidrjajo v niši kostnega mozga. Plerixafor ima antagonistični učinek na omenjeni receptor in na ta način uspešno sprosti zsidrane matične celice. Pri uporabi talidomida zgoraj opisanega učinka niso opisovali. So pa opisani primeri slabše mobilizacije KMC ob uporabi kombinacije TCd.

Bortezomib v indukcijskem zdravljenju nima znanih negativnih učinkov na mobilizacijo KMC. Po nekaterih podatkih naj bi imel celo pozitivni učinek. Preko povečane vaskularne permeabilnosti in zmanjšanja ekspresije kemokina CXCL12 v kostnem mozgu, naj bi se ob uporabi 12 ur pred

predvideno aferezo pri bolnikih, predhodno stimuliranih samo z G-CSF, povečala mobilizacija KMC. Omenjenega učinka niso zabeležili, če so zdravilo uporabili 3 dni pred aferezo.

V zadnjem obdobju smo v indukcijskem zdravljenju pričeli uporabljati anti-CD38 monoklonsko protitelo daratumumab. Daratumumab je humanizirano monoklonsko protitelo, ki se veže na CD38+ na površini plazmocitovskih celic. Ker je CD38 izražen v določenem odstotku tudi na KMC, lahko izpostavljenost daratumumabu potencialno vpliva na mobilizacijo matičnih celic in, glede na dolgo razpolovno dobo daratumumaba, tudi podaljša "engraftment".

V raziskavi CASSIOPEIA daratumumab v kombinaciji z bortezomibom in talidomidom v indukcijskem zdravljenju DP ni imel klinično pomembnega vpliva na mobilizacijo KMC. Čeprav so v skupini z D-VTd v povprečju zbrali nekoliko manjše število KMC in večkrat uporabili plerixafor, dodatek daratumumaba k VTd ni zmanjšal možnosti za uspešno izvedbo aPKMC in regeneracijo kostnega mozga. Do podobnega zaključka so prišli tudi v raziskavi Griffin (Voorhees, PM, 2020), kjer so kombinirali Dara z bortezomibom in lenalidomidom. Vendar pa so drugi (Al Saleh, A. 2019) poročali o zapoznelem presadku nevtrofilcev pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Dara.

Zaključek

Zdravila, ki jih uporabljamo v indukcijskem zdravljenju DP so načeloma dobro učinkovita in nimajo pomembnega vpliva na mobilizacijo KMC. Kombinacija G-CSF in plerixaforja omogoči varno, hitro in optimalno mobilizacijo KMC, tudi pri bolnikih, ki smo jih indukcijsko zdravili z lenalidomidom ali daratumumabom. Slabša stran tega pristopa je v povezana z visoko ceno plerixaforja.

Literatura

1. Bazarbachi, A.H., Al Hamed, R., Malard, F. et al. Induction therapy prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma: an update. *Blood Cancer J.* 12, 47 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00645-1>.
2. Partanen, A., Valtola, J., Silvennoinen, R., Ropponen, A., Siitonen, T., Putkonen, M., Sankelo, M., Pelkonen, J., Mäntymaa, P., Varmavuo, V. and Jantunen, E. (2017), Impact of lenalidomide-based induction therapy on the mobilization of CD34⁺ cells, blood graft cellular composition, and post-transplant recovery in myeloma patients: a prospective multicenter study. *Transfusion*, 57: 2366-2372. <https://doi.org/10.1111/trf.14220>.
3. Dosani, T., Stanton, L., Suchitra, S. et al. Plerixafor Overcomes Lenalidomide-Associated Stem Cell Collection Failure and Affects Collected Myeloid and Erythroid Progenitors. *Blood* 2017; 130 (Supplement 1): 1922. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.1922.1922.
4. Malard, Florent et al. Plerixafor for Autologous Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in Patients Previously Treated with Fludarabine or Lenalidomide *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, Volume 18, Issue 2, 314 – 317.
5. Auner, H., Mazzarella, L., Cook, L. et al. High rate of stem cell mobilization failure after thalidomide and oral cyclophosphamide induction therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 46, 364–367 (2011). <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.141>.

6. Ghobrial IM, Dispenzieri A, Bundy KL, Gastineau DA, Rajkumar SV, Therneau TM, Lacy MQ, Witzig TE, Litzow MR, Christensen BR, Hayman S, Pribula CG, Gertz MA. Effect of thalidomide on stem cell collection and engraftment in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Sep;32(6):587-92. doi: 10.1038/sj.bmt.1704173. PMID: 12953131.
7. Auner HW, Mazarella L, Cook L, Szydlo R, Saltarelli F, Pavlu J, Bua M, Giles C, Apperley JF, Rahemtulla A. High rate of stem cell mobilization failure after thalidomide and oral cyclophosphamide induction therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Mar;46(3):364-7. doi: 10.1038/bmt.2010.141. Epub 2010 Jun 21. PMID: 20562926.
8. Hus I, Mańko J, Jawniak D, et al. High efficacy and safety of VTD as an induction protocol in patients with newly diagnosed multiple myeloma eligible for high dose therapy and autologous stem cell transplantation: A report of the Polish Myeloma Study Group. *Oncol Lett.* 2019 Dec;18(6):5811-5820. doi: 10.3892/ol.2019.10929. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31788054; PMCID: PMC6865789.
9. Matsumoto T, Takamatsu Y, Moriyama H, et al. Bortezomib enhances G-CSF-induced hematopoietic stem cell mobilization by decreasing CXCL12 levels and increasing vascular permeability, *experimental Hematology*, Volume 97, 2021, Pages 21-31, ISSN 0301-472X, <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2021.02.009>.
10. Figueiredo A, Kassis R, Albacker R, McCurdy A, Kekre N, Atkins H. The impact of multiple myeloma induction therapy on hematopoietic stem cell mobilization and collection: 25-year experience. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019 Oct-Dec;41(4):285-291. doi: 10.1016/j.htct.2019.03.005. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31412990; PMCID: PMC6978537.
11. Hulin C, Offner F, Moreau P, et al. Stem cell yield and transplantation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients receiving daratumumab + bortezomib/thalidomide/dexamethasone in the phase 3 CASSIOPEIA study. *Haematologica* 2021;106(8):2257-2260; <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.261842>.
12. Crusoe, E.; Moura, A.; Chaves Impact of daratumumab (dara) administration during transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (te ndmm) induction on stem cell (sc) mobilization count and post-transplant engraftment *HemaSphere* ; 5(SUPPL 2):621, 2021.
13. Al Saleh AS, Sidiqi MH, Gertz MA, et al. Delayed neutrophil engraftment in patients receiving Daratumumab as part of their first induction regimen for multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2020 Jan;95(1):E8-E10. doi: 10.1002/ajh.25654. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31591735; PMCID: PMC7388699.
14. Luan D, Christos PJ, Ancharski M. e t al. Timing of Daratumumab Administered Pre-Mobilization in Multiple Myeloma Impacts Pre-Harvest Peripheral Blood CD34+ Cell Counts and Plerixafor Use Oral and Poster Abstracts Session: 711. Cell Collection and Processing: Poster II Hematology Disease Topics & Pathways.
15. Papaiakovou EE, Terpos E, Kanellias N, e tal. Impact of Daratumumab-Containing Induction on Stem Cell Mobilization and Collection, Engraftment and Hospitalization Parameters Among Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Stem Cell

Transplantation, Blood, Volume 138, Supplement 1, 2021, Page 3886,
<https://doi.org/10.1182/blood-2021-149499>.

16. Manjappa S, Fox R, Reese J et al. Impact of Daratumumab on Stem Cell Collection, Graft Composition and Engraftment Among Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplant, Blood, Volume 136, Supplement 1, 2020 Pages 35-37, ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood-2020-142115>.
17. Johnsrud, Andrew et al. Stem Cell Mobilization in Multiple Myeloma: Comparing Safety and Efficacy of Cyclophosphamide +/- Plerixafor versus Granulocyte Colony-Stimulating Factor +/- Plerixafor in the Lenalidomide Era Transplantation and Cellular Therapy, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy, Volume 27, Issue 7, 590.e1 - 590.e8.

Mesto kombinacije štirih zdravil v indukcijskem zdravljenju diseminiranega plazmocitoma – kaj povedo raziskave

Samo Zver, Mirjana Rajer

1 Univerzitetni klinični center Ljubljana

2 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

Uvod

Hitrejši čas do diagnoze, široke možnosti zdravljenja skupaj z dobro podporno terapijo nam omogočajo, da učinkovito zdravimo, zazdravimo in manjši delež bolnikov z diseminiranim plazmocitomom (DP) celo pozdravimo. Novo odkrit DP lahko uspešno zdravimo z različnimi skupinami zdravil in sicer imunomodulatornimi zdravili (IMiDi), proteasomskimi inhibitorji (PI), monoklonskimi protitelesi, še vedno ima pa svoje mesto tudi kemoterapija-alkilirajoča zdravila. Eden prvih korakov pri odločitvi o načinu zdravljenja je ocena, ali je bolnik primeren kandidat za zdravljenje z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC). Odločamo se na osnovi starosti, komorbidnosti in stanja zmogljivosti. Pri tem pa je potrebno poudariti, da napredovala starost in slabša ledvična funkcija nista več absolutni kontraindikaciji. Pristop k vsakemu bolniku je individualen in multidisciplinaren. Začetno zdravljenje bolnika primerne za PKMC je kombinacija IMiDa in PI ob dodatku deksametazona, čemur sledi mieloablativna kemoterapija in avtologna PKMC. V nadaljevanju obstaja možnost konsolidacijskega ter pogosteje vzdrževalnega zdravljenja. V želji po doseganju vedno boljših rezultatov potekajo raziskave v različnih smereh in ena od tematik je zdraviti s kombinacijo čim več zdravil. V prispevku bomo osvetlili zdravljenje s štirimi zdravili oz vlogo daratumumaba kot dodatek standardnemu zdravljenju s tremi zdravili. Dotaknili se bomo tudi njegove vloge pri konsolidacijskem in vzdrževalnem zdravljenju po PKMC.

Bolniki primerni za avtologno PKMC in začetno zdravljenje s štirimi zdravili

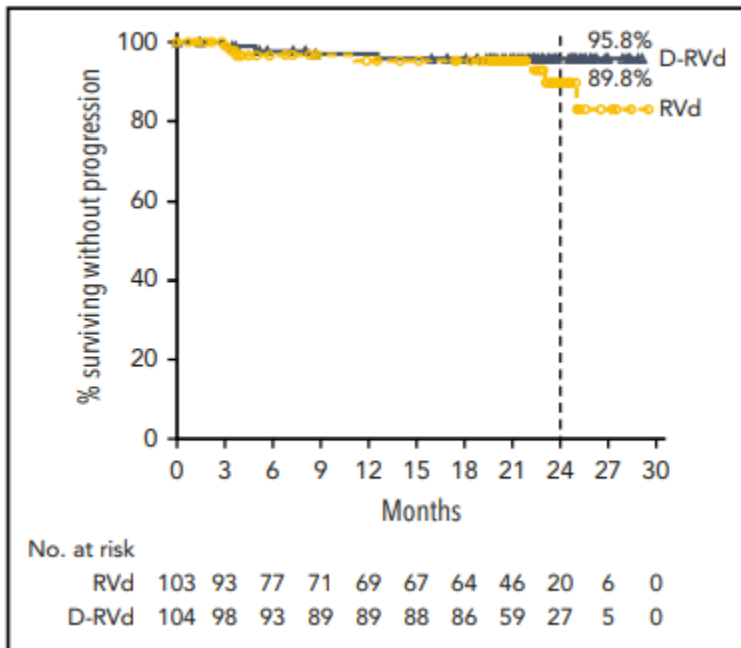
Pri bolnikih, pri katerih načrtujemo zdravljenje z avtologno PKMC, je še vedno največkrat priporočena indukcijska shema zdravljenja bortezomib/lenalidomid/deksametazon. Dokazano je, da uporaba te sheme izboljša delež odgovorov (RR), čas do napredovanja bolezni (PFS) in celokupno preživetje (OS). V smernicah sicer najdemo še druge možne kombinacije, naštetih je kar enajst. Na osnovi novejših raziskav kot indukcijsko zdravljenje s štirimi zdravili smernice kot najbolj obetavno priporočajo dodatek daratumumaba k standardnemu zdravljenju.

Ali potrebujemo daratumumab pri začetnem zdravljenju DP?

Za odgovor na to vprašanje imamo na voljo podatke iz dveh raziskav in sicer raziskavi CASSIOPEIA in GRIFIN. Poglejmo si ju od bliže in s kritičnim očesom. Za to moramo uporabiti nekaj statističnih pojmov. Najprej bomo opredelili, kaj pomeni nadomestni kazalec raziskave (ang. surrogate endpoint). Cilji našega zdravljenja so, da bolnik z rakom živi čim dlje in čim bolj kvalitetno. Tako je

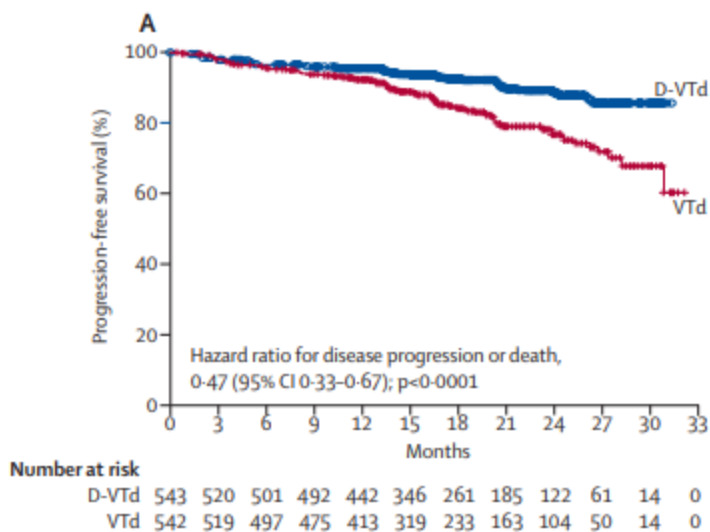
v idealni raziskavi bil naš cilj, da novo zdravilo podaljša bolnikovo preživetje (OS) in to ne za obdobje nekaj dni do dva meseca. Glede na to, da je ta cilj danes iluzija iz različnih razlogov (ljudje z rakom lahko živijo zelo dolgo in bi raziskava morebiti trajala tudi 10 in več let, prejmejo različne onkološke terapije, ki vplivajo na OS in je zato težko ocenjevati vpliv samo enega zdravila na OS, ipd.), se v raziskavah uporablja nadomestne kazalce. Najpogosteje sta to čas do napredovanja bolezni (PFS) ali določen(i) biokemični kazalec(i) stanja bolezni. Seveda pričakujemo, da bodo spremembe, ki jih pogojuje zdravljenje in jih v raziskavah prikažemo z nadomestnimi kazalci verodostojno odražale klinično pomembne cilje. Obstaja pa velik subjektivni razpon tolmačenj zgoraj navedenih nadomestnih ciljev.

V raziskavo GRIFFIN je bilo vključeno 207 bolnikov, ki so bili primerni za PKMC. Randomizirani so bili v dve skupini. Ena je prejela bortezomib/lenalidomid/deksametazon, druga pa poleg še daratumumab. Štirim krogom zdravljenja je sledila avtologna PKMC, 2 kroga konsolidacije in zatem vzdrževalno zdravljenje (26 ciklov) z lenalidomidom ali lenalidomidom/deksametazonom. Stopnja strogega popolnega odgovora »stringent complet response« (sCR) po avtologni PKMC in konsolidaciji pri shemi s 4 zdravili je bila statistično značilno boljša v skupini z daratumumabom in sicer 42% v primerjavi z 32% pri režimu s 3 zdravili ($p=0.068$, ciljni enostranski p je bil pod 0.1). Sledenje je razkrilo nadaljnje izboljšanje stopnje sCR pri režimu s 4 zdravili (62,6 % proti 45,4 %; $P = 0,0177$). sCR je dosežen, ko je pri bolniku prisoten CR in normalni kvocient prostih lahkkih verig in odsotnost klona v kostnem mozgu. Hematološka toksičnost je bila pričakovana in obvladljiva. Dvoletni PFS je bil 95.8% pri 4 zdravilih in 89.9% pri 3 zdravilih, brez podatkov o statistični značilnosti razlike (Slika 1), kar nam sicer nakazuje, da bi lahko daratumumab pripomogel k boljšim rezultatom zdravljenja. A pozor, še en statistični biser je tu potrebno omeniti in sicer, da je raziskava vedno zasnovana glede na primarni cilj – v tem primeru sCR, tako da moramo odgovor o dejansko boljšem PFS poiskati v drugih raziskavah.



Slika 1: 24-mesečni PFS. Srednji čas do napredovanja bolezni v nobeni skupini ni bil dosežen.

Druga raziskava imenovana CASSIOPEA je precej edinstvena, saj je poleg standardno zasnovanih-randomizirana, faze tri, še dvo-delna. V prvem delu CASSIOPEIE so bili bolniki z novo diagnosticiranim DP (n=1085) naključno randomizirani v dve skupini. Prejeli so začetno zdravljenje s štirimi krogi terapije bortezomib/talidomid/deksametazon z ali brez daratumumaba. V nadaljevanju je sledila avtologna PKMC in dva kroga konsolidacije z enakim režimom kot pri indukciji. Primarni cilj prvega dela raziskave je bil ugotoviti ali dodatek daratumumaba v indukcijskem in konsolidacijskem zdravljenju vpliva na odziv-sCR 100 dni po presaditvi. V skupini ki je prejela trojček, je bilo po stotih dneh pri 110 (20% od 542) vključenih dosežen sCR, medtem ko je v skupini, ki je prejela četverček sCR bil dosežen pri 157 (29% od 543) vključenih bolnikov (razmerje obetov 1·60, 95% interval zaupanja: 1·21–2·12, p=0·0010). Torej zaključek je enak kakor pri raziskavi GRIFFIN in sicer dodatek daratumumaba statistično značilno poveča delež sCR po indukciji in konsolidaciji. V raziskavi je bilo še nekaj sekundarnih ciljev in sicer delež bolnikov ki je dosegel MRD, delež bolnikov, ki je dosegel CR in PFS v obeh skupinah. Z mislijo, da so to sekundarni cilji, srednji PFS ni bil dosežen v nobeni od skupin, se je pa nakazala razlika v prid daratumumabu (Slika 2).



Slika 2: PFS v prvem delu raziskave CASSIOPEIA.

[Kaj pa vzdrževalno zdravljenje z daratumumabom?](#)

Tu pa naletimo na določene nejasnosti na katere opozorijo že v prvem članku prvega dela avtorji sami. Omenijo način same raziskave v drugem delu, kjer obstaja precej nejasnosti, zaradi katerih bi lahko bila vprašljiva tudi »lepo vidna« razlika v PFS med skupinama v prvem delu. Torej v drugi del raziskave so bili vključeni bolniki, ki so po indukciji, PKMC in konsolidaciji imeli odgovor ocenjen vsaj kot PR ali boljši. Le teh je bilo v skupini, ki so prejemale daratumumab 458 (84%) od 543 bolnikov ter 428 (79%) od 542 v skupini, ki daratumumaba ni prejela. Randomizirani so bili v bodisi v skupino, ki je prejela vzdrževalno zdravljenje z daratumumabom 16 mg/kg i.v na 8 tednov dve leti, bodisi v skupino, ki ni prejela nikakršnega vzdrževalnega zdravljenja. Primarni cilj raziskave je bil razlika v PFS od druge randomizacije dalje. Rezultati so na prvi pogled impresivni. Srednji PFS v skupini, ki je prejela vzdrževalni daratumumab ni bil dosežen, medtem ko je bil pri bolnikih, ki so bili samo na opazovanju 46.7 mesecev (40.0–NE) (hazard ratio 0.53, 95% CI 0.42–0.68, p<0.0001). Avtorji zaključujejo, da vzdrževalni daratumumab značilno zmanjša tveganje za napredovanje bolezni ali smrt v primerjavi z bolniki, ki vzdrževalnega zdravljenja ne prejmejo (Slika 3).

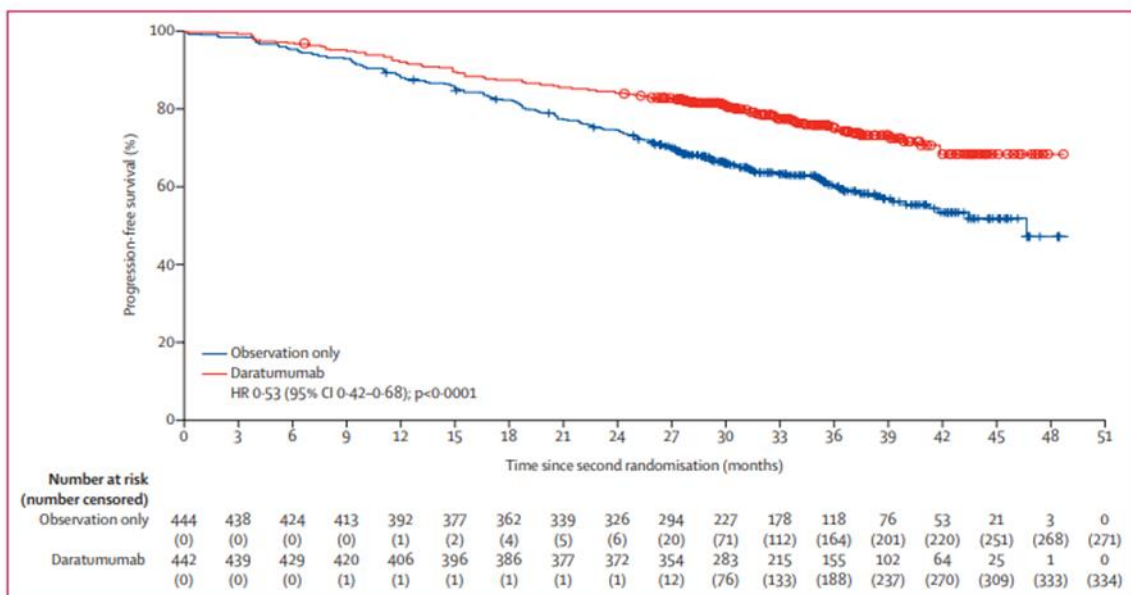
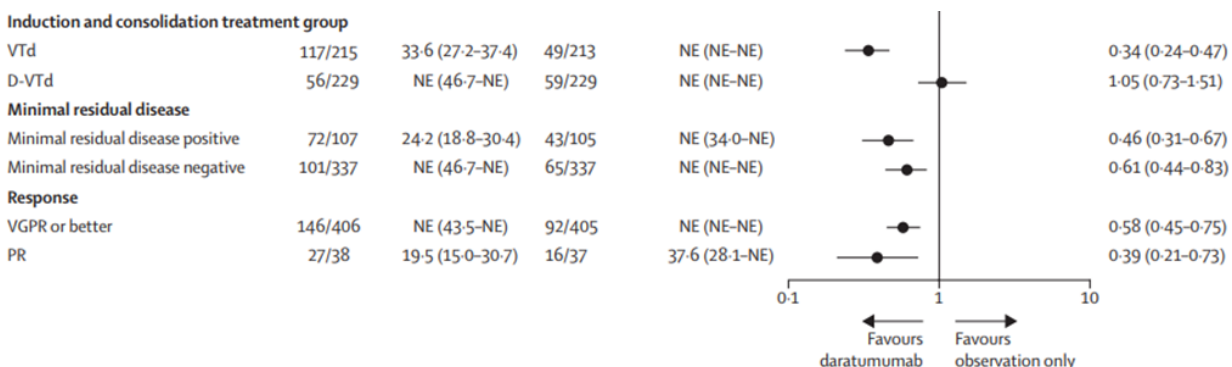


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of progression-free survival in patients in the maintenance-specific intention-to-treat population
HR=hazard ratio.

Slika 3. PFS 2 v raziskavi CASSIOPEIA

Rezultati, torej daljši PFS pri bolnikih na vzdrževalnem zdravljenju v primerjavi z opazovanjem, nas sicer ne presenečajo, saj so značilno daljše PFS dokazali tudi pri vzdrževalnem zdravljenju z lenalidomidom, ki je trenutno standard v zdravljenju in ixazomibom v primerjavi s placebom. Vseeno nam CASSIOPEIA 2 vzbudi nekaj vprašanj. Pa pustimo vsa, oprimo samo na eno. Če pogledamo podskupine, lahko opazimo (Slika 4), da bolniki, ki so v indukcijskem in konsolidacijskem zdravljenju prejeli daratumumab, od vzdrževalnega daratumumaba niso imeli jasne dobrobiti.



Slika 4: PFS pri različnih podskupinah bolnikov v drugem delu raziskave CASSIOPEIA.

Zaključek

Daratumumab je nedvomno zdravilo, ki je pri DP učinkovito in ima dokazano svoje mesto pri izbranih bolnikih v indukcijskem in konsolidacijskem zdravljenju po avtologni PKMC, kar nam prikazujeta značilno izboljšanje sCR in nakazano daljši PFS bolnikov, ki so zdravilo prejeli. Odprto pa ostaja vprašanje ali k izboljšanju kliničnih rezultatov daratumumab doprinese tudi kot vzdrževalno zdravljenje, ali je zadostuje, če ga uporabimo pri začetnem. Pri začetnem zdravljenju z daratumumabom, lahko pride do nastanka odpornih klonov, na katere vzdrževalno zdravljenje ne more vplivati. Verjamemo, da nam bo prihodnost kot na mnoge druge, prinesla tudi odgovor na to vprašanje.

Literatura

1. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, et.al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;20(8):963-45.
2. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, et.al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10192):29-38.
3. Moreau P, Hulin C, Perrot A, Arnulf B, et.al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(10):1378-90.
4. Zver S, Mlakar U. Slovenske smernice za obravnavo diseminiranega plazmocitoma 2015. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 335–51.
5. NCCN guidelines.Multiple Myeloma; Version 1.2023 [cited 2022 Oct 3]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1445>.

Diseminirani plazmocitom – Izbira zdravljenja pri relapsu in refraktarni bolezni

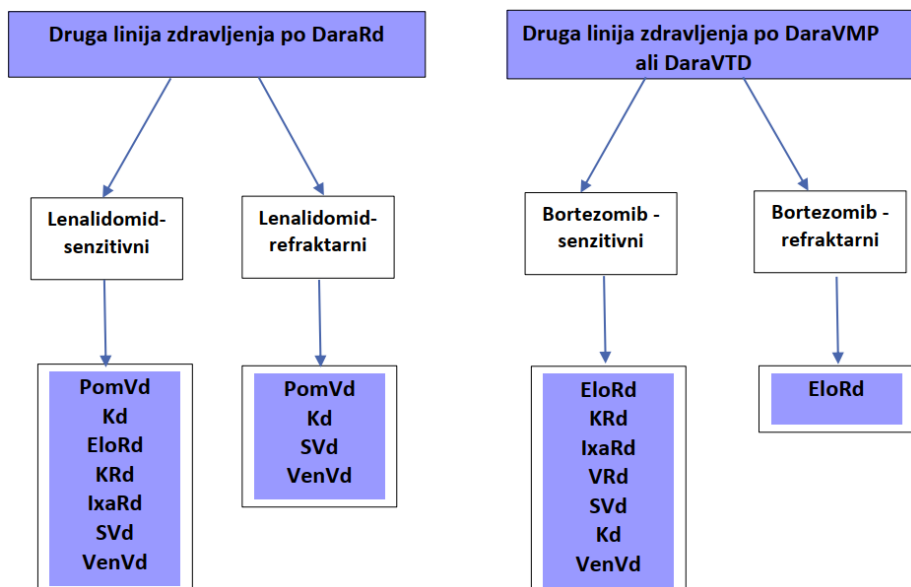
Nataša Fikfak, Peter Vičič

Splošna bolnišnica „dr. Franca Derganca“ Nova Gorica

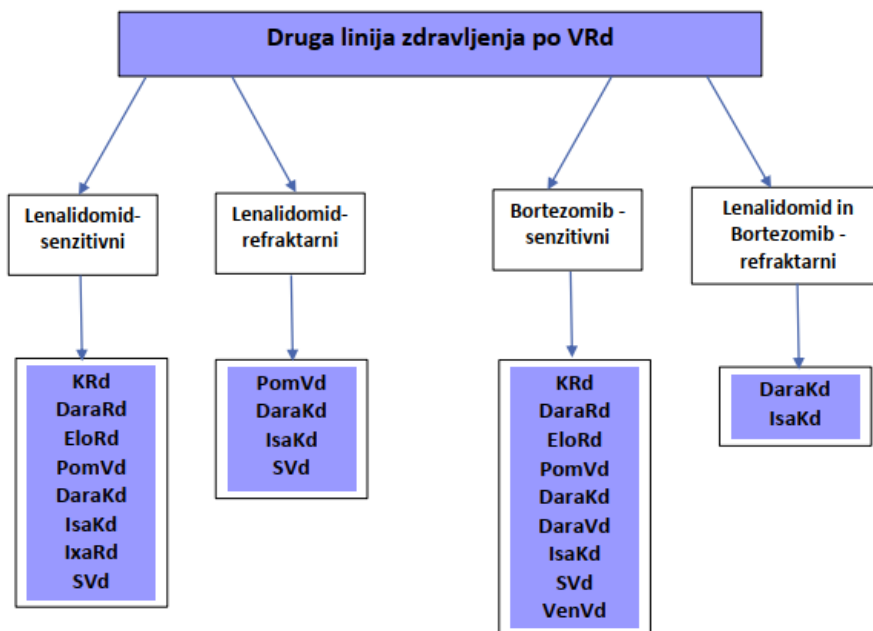
V prispevku so predstavljeni predlogi za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma, ko pride do ponovitve bolezni (relapsa) oziroma v primeru, ko s prvo linijo zdravljenja nismo dosegli remisije (refraktarna bolezen). Zdravila, ki jih trenutno uporabljamo v vsakdanji praksi, imajo dokazano učinkovitost pri zdravljenju relapsa in pri neodzivni bolezni ne glede na prvo zdravljenje (v večini primerov bortezomib, lenalidomid, v zadnjem obdobju daratumumab v kombinacijah). Na slikah 1, 2 in 3 so predstavljene zadnje ESMO smernice za zdravljenje ponovitve DP. Citogenetske preiskave, ki jih pri bolnikih, pri katerih načrtujemo zdravljenje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC), opravljamo rutinsko, pri odločanju o načinu terapije v kontekstu ponovljene ali neodzivne bolezni lahko pomagajo predvsem v primeru ugotovljene translokacije 11/14, pri kateri učinkovitost med novejšimi zdravili kaže venetoklaks. Bolnikom, ki so v času ponovitve bolezni sposobni zdravljenja s ponovno PKMC, to tudi predlagamo.

Cilj zdravljenja predvsem starejših, krhkih in polimorbidnih bolnikov, ki predstavljajo večino, bi moralo biti v prvi vrsti lajšanje simptomov neozdravljive bolezni, kar plazmocitom še vedno je. Zavedati se moramo neprijetnih in potencialno nevarnih neželenih učinkov zdravil, kar lahko kvaliteto bolnikovega življenja slabša celo bolj kot sama bolezen (predvsem kardiovaskularni zapleti, okužbe, gastrointestinalne težave in nevropatija). Za objektivnejšo oceno bolnikovega splošnega stanja so na voljo različne lestvice – predlagamo CIRS (cumulative illness rating scale), ASCO guidance for geriatric assessment ali najenostavnejšo ECOG performance status, ki so vse javno dostopne na medmrežju. Omeniti velja še področje kardioonkologije, ki se v zadnjem obdobju tudi na področju hematologije pojavlja vse pogosteje in lahko pomaga pri lažjem spremljanju bolnikov, ki prejemajo potencialno kardiotoksična zdravila. Poleg težav s prenašanjem (pre)agresivnega zdravljenja bi pomemben dejavnik izbire zdravljenja moral biti tudi socialni vidik – mnogi bolniki s ponovitvijo plazmocitoma so slabo pokretni, nimajo lastnega prevoza in so od lečече hematologa precej oddaljeni.

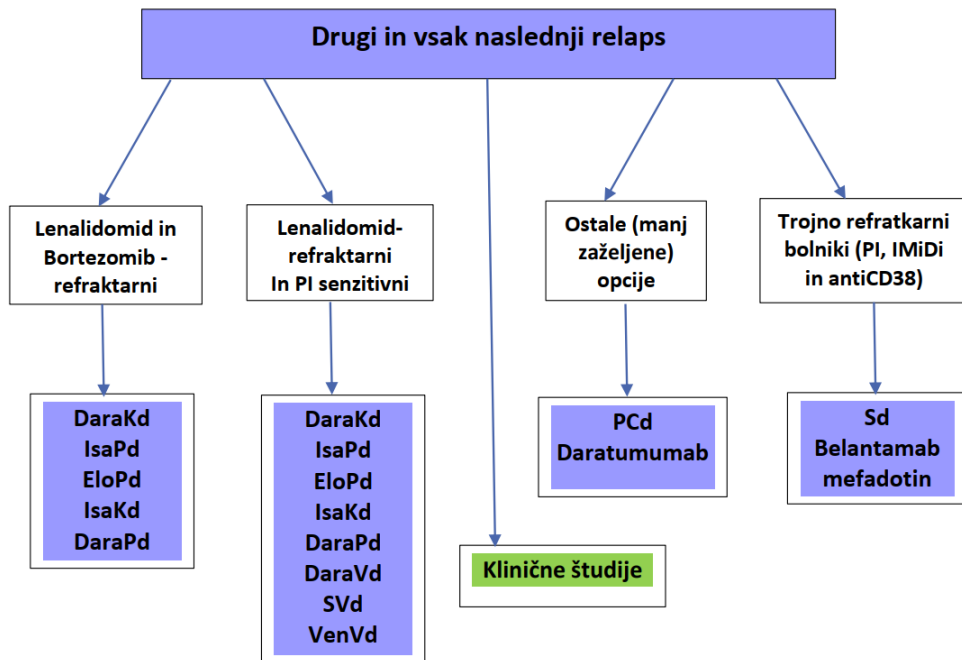
Trenutno veljavna priporočila za izbor druge in sledečih linij zdravljenja nam omogočajo upoštevanje vseh navedenih dejavnikov in na ta način najboljši možen kompromis med želeno učinkovitostjo terapije, pričakovanimi neželenimi učinki zdravil in tveganji ter bolnikovimi željami in osebno predstavo o tem, kako naj zdravljenje poteka.



Slika 1. Prikaz možnosti zdravljenja pri bolnikih z DP, ki so kot prvo zdravljenje prejeli shemo, ki je vsebovala daratumumab (Dara) (povzeto po smernicah ESMO, Feb 2021)



Slika 2. Prikaz možnosti zdravljenja pri bolnikih z DP, ki so kot prvo zdravljenje prejeli shemo VrD (bortezomid, lenalidomid, deksametazon) (povzeto po smernicah ESMO, Feb 2021)



Slika 3. Prikaz tretje in nadaljnjih linij zdravljenja DP (povzeto po smernicah ESMO, Feb 2021)

Sledenje bolnikov z DP z nemerljivo boleznijo v klinični praksi

Frosina Krstanoska, Larisa Matas
Splošna bolnišnica Slovenj Gradec

Asekretorni plazmocitom predstavlja 1-2% vseh oblik plazmocitoma in je izjemno zahteven pri postavitvi diagnoze ter sledenju uspeha zdravljenja. V vodilnih hematoloških smernicah (ESMO, EHA, NCCN) ni jasnih navodil, prav tako definicija asekretornega plazmocitoma ni povsem poenotena. International Myeloma Working Group opredeljuje asekretorni plazmocitom kot plazmocitom z odsotnim monoklonskim proteinom pri imunoelektroforezi seruma in urina, kar vključuje plazmocitom z lahkimi verigami. Zdravljenje asekretornega plazmocitoma se ne razlikuje od plazmocitoma, ki izloča monoklonalne proteine ali lahke verige.

Razlikujemo štiri skupine asekretornega plazmocitoma glede na molekularni mehanizem:

1. Oligosekretorni plazmocitom / restrikcija prostih lahkimi verig – običajno zaznamo manjši monoklonski zobec pod 10g/L, urinski monoklonski protein pod 200mg/24 ur in vrednosti kappa ali lambda verig pod 100mg/L.
2. Motena produkcija s celotno odsotnostjo monoklonskega imunoglobulina.
3. Prava motena sekrecija: plazma celice proizvajajo imunoglobuline, vendar je motena sekrecija monoklonskega proteina v ekstracelularni prostor.
4. Lažno motena sekrecija imunoglobulina – imajo merljivo intracelularno depozicijo imunoglobulina, kar dokažemo z imunoflorescenco, vendar se ga ne da izmeriti izven celic z dostopnimi metodami.

Priporočljive preiskave, ki so potrebne ob postavitvi diagnoze:

- Biokemične preiskave (kreatinin, elektroliti, LDH, beta2mikroglobulin)
- Krvna slika
- Imunoelektroforeza seruma in urina, kvantitativna določitev Ig (IgG, IgM, IgA, IgD in IgE)
- Določitev prostih lahkimi verig v serumu, količnik kappa/lambda
- Ocenjena dnevna proteinurija ali 24 urna proteinurija
- Punkcija kostnega mozga s pretočno citometrijo (CD 38, CD 138, CD 56) in/ali biopsija KM
- FISH citogenetika
- MRI in/ali 18F PET/CT

Občutljivost priporočenih slikovnih preiskav (MRI in PET/CT) je več kot 90 %. Običajna rentgenska slikanja skeleta so bistveno manj občutljiva (npr. plazmocitomska serija).

Ob postavitvi diagnoze je MRI boljši od PET/CT-ja, saj pokaže difuzno infiltracijo kostnega mozga in fokalne spremembe v odsotnosti litičnih lezij. Prav tako se priporoča MRI za opredelitev kompresijskih fraktur vretenc in stenoze spinalnega kanala v primeru potrebe po operativnem posegu. Ob postavitvi diagnoze je priporočljiv MRI celotnega telesa ali samo medice s hrbtenico. Pri omenjeni preiskavi smo omejeni v primeru okrnjene ledvične funkcije - ob preiskavi se aplicira gadolinijevo kontrastno sredstvo, ki lahko okvari ledvica s posledično fibrozo. Pri sledenju odgovora na zdravljenje se MRI ne priporoča, saj kljub doseženemu VGPR po terapiji ostaja relativno nespremenjena oz statična okvara kosti, ki jo pokaže MRI slikanje.

18 F FDG – PET/CT slikanje se priporoča ob postavitvi diagnoze in za sledenje v primeru, če so prisotne spremembe ob postavitvi diagnoze. Še posebej uporabno je to slikanje v primeru ekstramedularne lokalizacije bolezni. Do lažno negativnega rezultata PET/CT preiskave lahko pride ob hiperglikemiji ali po uporabi visokih odmerkov glukokortikoidov. V fazi aktivnega zdravljenja se priporoča sledenje odgovora s PET/CT na 6 - 12 tednov ali več glede na klinični odgovor, agresivnost bolezni in trajanje ciklusa. V fazi remisije ali vzdrževalne kemoterapije se priporoča sledenje na 3-6 mesecev.

Zlati standard za oceno učinka terapije sta biopsija kostnega mozga in punkcija kostnega mozga s pretočno citometrijo za oceno MRD, ki se uporablja tako po kemoterapiji kot avtologni presaditvi krvotvornih matičnih celic. Gre za invazivno preiskavo, ki je za bolnika boleča in relativno draga. Pri biopsiji KM lahko pride do zmote, saj preiskavo delamo »na slepo« (odvzamemo KM iz standardnega mesta na črevnici), preiskava je lahko lažno negativna zaradi fokalne distribucije infiltratov plazmocitoma. MRD, opredeljena s pretočno citometrijo, ima dobro prognostično oceno za pričakovani potek bolezni in odgovor na zdravljenje. V fazi indukcijske kemoterapije naj bi se punkcija kostnega mozga opravljala na 4 - 8 tednov, v stabilni fazi na 3 - 6 mesecev. V fazi sledenja remisije bolezni se priporoča enkrat letno.

Zaključek

Priporočene so naslednje preiskave za sledenje učinkovitosti zdravljenja asekretornega plazmocitoma:

- Klinično in laboratorijsko izboljšanje CRAB kriterijev
- Punkcija in biopsija kostnega mozga (obvezno pretočna citometrija z določitvijo MRD)
- PET/CT

Literatura

1. Charliński G, Jurczyszyn A. Non-secretory multiple myeloma: Diagnosis and management. *Adv Clin Exp Med*. 2022;31(1):95–100. doi:10.17219/acem/141455.
2. Dupuis MM, Tuchman SA. Non-secretory multiple myeloma: from biology to clinical management. *Onco Targets Ther*. 2016 Dec 15;9:7583-7590. doi: 10.2147/OTT.S122241. PMID: 28008276; PMCID: PMC5171196.
3. NCCN Guidelines Version 1.2023: Multiple Myeloma.
4. International Myeloma Foundation.

KRONIČNA LIMFOCITNA LEVKEMIJA

Prvo zdravljenje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo

Matevž Škerget^{1,2}, Nejc Pulko³

1 Univerzitetni klinični center Ljubljana

2 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

3 Univerzitetni klinični center Maribor

Kronična limfocitna levkemija (KLL) je najpogostejša levkemija. Njena incidenca s starostjo narašča. Potek bolezni je raznolik, odvisen je od značilnosti bolnika ter genetskega ozadja bolezni (1). Diagnozo postavimo na podlagi kliničnega pregleda, krvne slike in pretočne citometrije. Večino bolnikov odkrijemo naključno. Zdravljenje potrebujejo bolniki z napredovalo boleznijo (Tabela 1), ostale pa spremljamo v hematološki ambulanti (2,3).

Tabela 1. Indikacije za pričetek zdravljenja KLL (povzeto po: UpToDate). LRL – levi rebrni lok, CŽS – centralni živčni sistem.

Poslabšanje citopenij
Simptomatska splenomegalija ali > 6 cm pod LRL
Simptomatska limfadenopatija ali premer > 10 cm
Progresivna limfocitoza s povišanjem za 50% v dveh mesecih ali podvojitve v < 6 mesecih
Avtoimuna hemolitična anemija ali trombocitopenija, ki ni odzivna na zdravljenje s kortikosteroidi
Simptomatska ali funkcionalna prizadetost drugih organov (pljuča, ledvica, koža, CŽS)
Izguba >10% telesne teže v 6 mesecih
Utrujenost, ki onemogoča vsakodnevne aktivnosti

Odločitev o prvem zdravljenju je v odvisna od splošnega stanja bolnika in pridruženih bolezni. Pred pričetkom zdravljenja opravimo dodatne genetske preiskave (1).

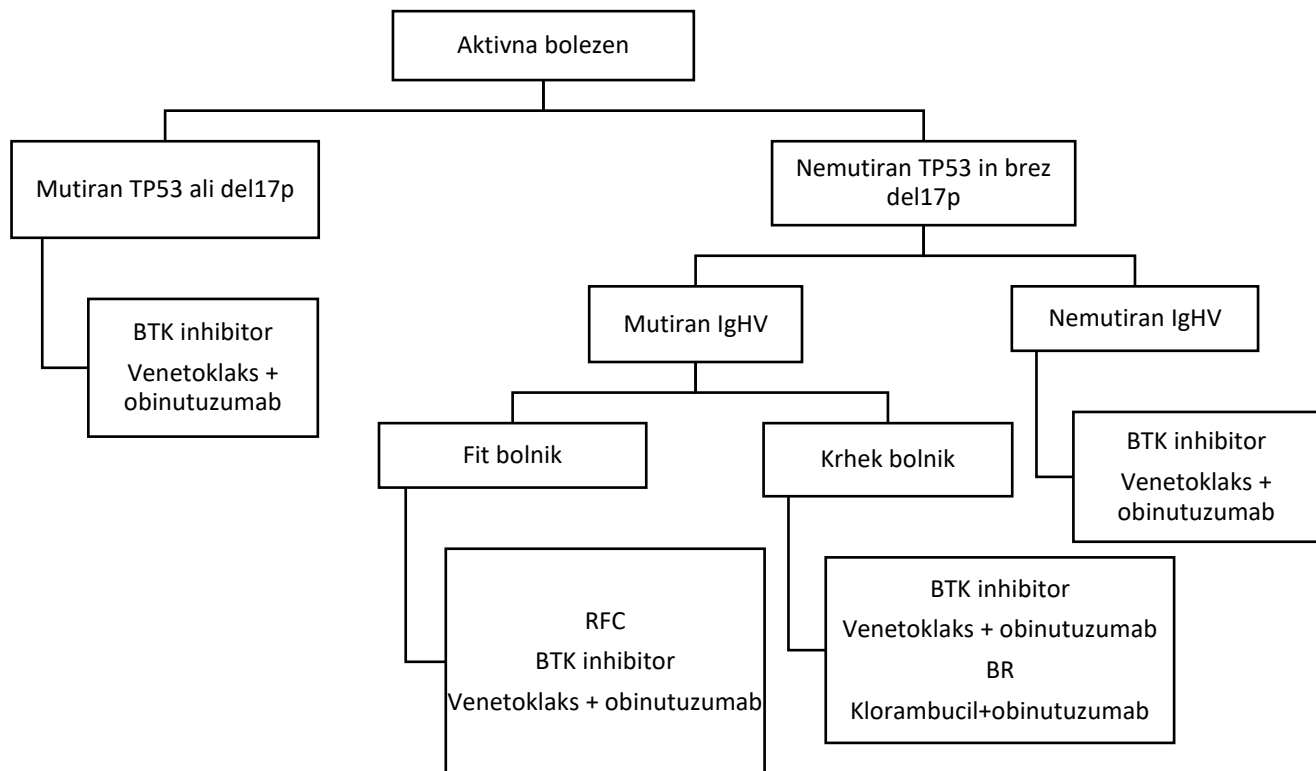
Iz periferne krvi določimo kariotip in opravimo FISH (fluorescenčna in situ hibridizacija). Najpogostejše genetske spremembe so del13q, del17p, del11q in trisomija 12. Z molekularno genetskimi preiskavami testiramo prisotnost mutacije gena TP53 in mutacijski status gena variabilnega dela teške verige imunoglobulinov (IgHV).

TP53 je pomemben tumor supresorski gen, ki je lociran na kratkem kraku kromosoma 17. Bolniki s prisotno mutacijo gena ali del17p so rezistentni na kemoterapevtsko zdravljenje in imajo krajši čas do progressa bolezni in krajšo celokupno preživetje. Pri teh bolnikih se odločimo za tarčno terapijo z Bruton tirozin kinaznimi inhibitorji (ibrutinib, akalabrutinib) ali BCL-2 inhibitorji (venetoklaks) (2,3). Podatki o izbiri ustreznega tarčnega zdravila pri bolnikih z del17/p53 so šibki, vendar ima kontinuirano zdravljenje z BTK inhibitorjem verjetno prednost pred časovno omejenim zdravljenjem s kombinacijo obinutuzumaba in venetoklaksa.

Potek bolezni pri bolnikih z odsotnostjo TP53 mutacije ali del17p in nemutiranim IgHV je prav tako slabši. Prvo linijo zdravljenja tudi pri teh bolnikih predstavlja tarčna terapija z BTK inhibitorji ali BCL-2 inhibitorji.

Odsotnost TP53 mutacije in mutiran IgHV napovedujeta ugodnejši potek bolezni in boljši odziv na kemoterapevtsko zdravljenje. Pri mlajših bolnikih je cilj zdravljenja dolgotrajna remisija bolezni, ki jo lahko dosežemo s kemoterapevtskim zdravljenjem po shemi rituksimab, fludarabin in ciklofosamid (RFC). Starejše in krhke bolnike zdravimo s tarčnimi zdravili ali kemoterapevtskim zdravljenjem v kombinaciji bendamustin in rituksimab oziroma klorambucil in obinutuzumab. Pri njih je cilj zdravljenja kontrola bolezni (2,3).

Odločitev o terapiji sklenemo na podlagi pridruženih bolezni, stranskih učinkov in bolnikove želje po kontinuirani ali časovno omejenem zdravljenju.



Slika 1. Izbira prve linije zdravljenja KLL (povzeto po: UpToDate). BTK – Bruton tirozin kinaza, IGHV - variabilni del teške verige imunoglobulinov, RFC - rituksimab, fludarabin in ciklofosamid, BR – bendamustin, rituksimab.

Literatura

1. Zver S. Smernice za odkrivanje in zdravljenje kronične limfatične levkemije. Zdrav Vestn 2010; 79: 465–74.
2. Rai KR, Stilgenbauer S. Selection of initial therapy for symptomatic or advanced chronic lymphocytic leukemia [internet]. UpToDate; 2021 [citirano 18.9.2022]. Dosegljivo na: www.uptodate.com/contents/selection-of-initial-therapy-for-symptomatic-or-advanced-chronic-lymphocytic-leukemia.
3. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. Am J Hematol. 2021 Dec 1;96(12):1679-1705.

Zdravljene ponovljene/neodzivne KLL: ali je še prostor za kemoimunoterapijo?

Neva Kavčič, Tajda Starman
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Kronična limfocitna levkemija (KLL) je kronične bolezni, ki ima zelo različen potek. Kljub temu, da imamo danes na voljo učinkovite načine zdravljenja, se pri večini bolnikov bolezen ponavlja in potrebujejo ponovno zdravljenje. Tako kot v prvi liniji zdravljenja tudi ob relapsu zdravimo le bolnike z aktivno obliko bolezni (1). V zadnjih letih je prišlo na področju zdravljenja KLL do velikih sprememb. Vrsto let je bila na razpolago le kemoterapija v kombinaciji z monoklonskimi protitelesi, v zadnjih letih pa so jo skoraj popolnoma nadomestile male tarčne molekule, zaviralci Brutonove tirozinske kinaze (ibrutinib, akalabrutinib), zaviralci BCL2 (venetoklaks) in zaviralci PI3K (idelalisib) v monoterapiji ali v kombinaciji z monoklonskimi protitelesi (1,2).

Pri odločitvi o načinu zdravljenja ponovljene/neodzivne KLL je potrebno upoštevati pacientove značilnosti (starost, komorbidnosti, socialno okolje) in pričakovanja, značilnosti bolezni (IGHV status, citogenetske nepravilnosti), zgodovino predhodnega zdravljenja (izbor, učinkovitost in stranski učinki terapije) in tudi pričakovane stranske učinke nove terapije (3).

V primeru jasnega progressa bolezni med zdravljenjem s tarčnimi zdravili ali če je do relapsa bolezni prišlo manj kot 36 mesecev od zadnjega zdravljenja, je priporočljivo zamenjati zdravilo za eno od naslednjih dveh možnosti (I,A):

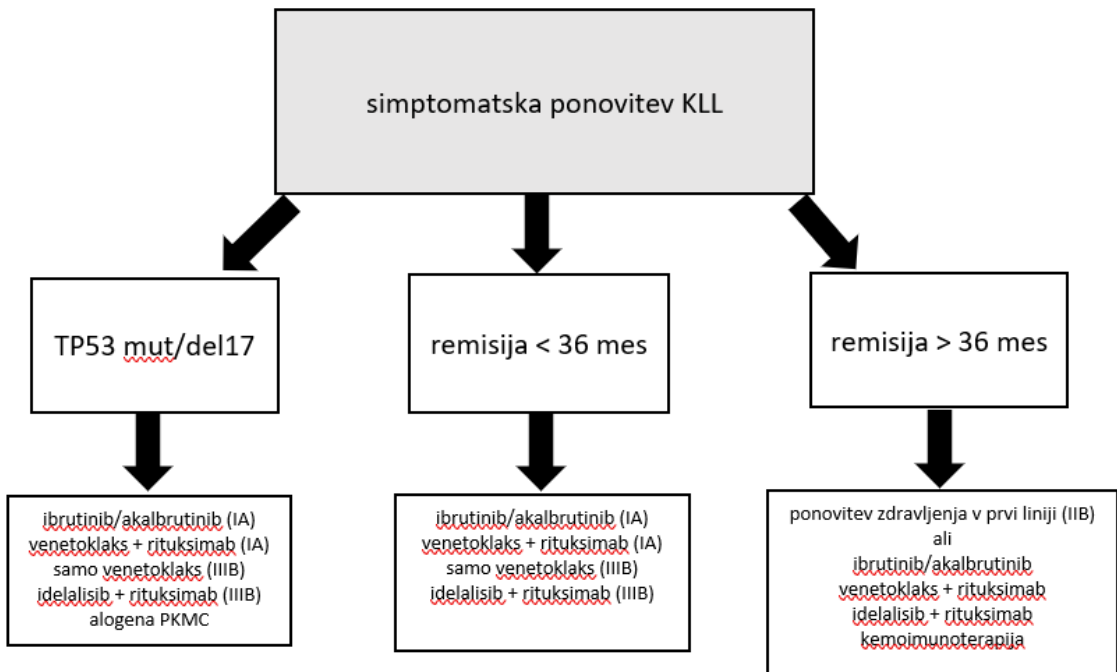
1. venetoklaks in rituksimab (24 mesecev) ali
2. ibrutinib oz. akalabrutinib (lahko tudi kateri drug BTK inhibitor, če je na voljo) kot kontinuirano zdravljenje.

Druge možne vrste zdravljenja so:

1. idelalisib v kombinaciji z rituksimabom (II,B) ali
2. kemoimunoterapija v kolikor bolnik nima TP53 mutacije ali del(17) in ni na razpolago nobena druga vrsta zdravljenja ter je od zadnjega zdravljenja minilo več kot 3 leta (II,B). Zaradi velike toksičnosti se izogibamo ponovnemu zdravljenju po shemi R-FC (1,4).



Slika 1. Dejavniki, ki jih moramo upoštevati pred izbiro novega zdravljenja



Slika 2. Zdravljenja ob ponovitvi KLL

Literatura

1. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Nieman CU, Kater AP et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann oncol.* 2021;32(1):23-33.
2. Smolewska P, Robak T. Current Treatment of Refractory/Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: A Focus on Novel Drugs. *Acta Haematol.* 2021;144:365–379.
3. Moreno C. Standard treatment approaches for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia after frontline chemoimmunotherapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):33-40.
4. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol.* 2021;96(12):1679-1705.

Zdravljenje avtoimunih zapletov pri KLL

Milica Brašanac Ščekić, Marijana Sabadin, Mojca Vičič Čekada
Splošna bolnišnica Izola

Avtoimuna hemolitična anemija

Ena tretjina bolnikov s KLL lahko kadarkoli v poteku bolezni razvije AIHA. Dejavniki tveganja so višji stadij bolezni, nemutiran IGHV, del17p ter mutacija TP53. Po nekaterih študijah je prevalenca AIHA pri stadiju A po Binetu 4 %, pri stadiju B in C po Binetu pa 10 %. Avtoprotitelesa lahko producirajo nemaligne B celice, manj pogosto jih producira maligni KLL klon. Diagnozo običajno postavimo pri bolnikih z izoliranim padcem hemoglobina in pozitivnim direktnim Coombsovim testom, indirektno hiperbilirubinemijo, retikulocitozo, znižanim haptoglobinom in zvišanim LDH. Anemija je običajno normocitna ali makrocitna. Ni pa nujno, da pri vseh bolnikih najdemo vse laboratorijske značilnosti. Glede na eno študijo je samo 18 % bolnikov s KLL in hemolitično anemijo imelo pozitiven direktni Coombsov test, čeprav ima po drugih študijah sicer kar 97-99 % vseh bolnikov z AIHA (od tega naj bi jih imelo približno 11 % v osnovi KLL) pozitiven direktni Coombsov test. Bolnike s sekundarno AIHA, ki imajo v osnovi KLL, sprva zdravimo kot primarno oz. vse preostale sekundarne AIHA, še posebej če je v ospredju le-ta in ne KLL. Zdravljenje je odvisno od stopnje anemije. Zdravljenje blage ali kompenzirane AIHA ni potrebno. Pri hudi anemiji (Hb pod 70 g/L) ali hemodinamski nestabilnosti pacienta ob hitrem padcu Hb je potrebno zdravljenje s transfuzijami koncentriranih eritrocitov ter hemodinamska stabilizacija bolnika (i.v. tekočine, vazoaktivna podpora, kisik, itd.). Zdravljenje pri simptomatskih bolnikih oz. pri hudi anemiji pričnemo z glukokortikoidi, in sicer metilprednizolonom v odmerku 1 mg/kg TT dnevno (prednizon 1-2 mg/kg TT/dan oz. 60-100 mg dnevno glede na UptoDate). V kolikor zdravimo i.v., je priporočen odmerek metilprednizona 0,8 do 1,6 mg/kg i.v. na dan. Zdravljenje traja do normalizacije vrednosti hemoglobina ali vsaj 3 tedne, ko naj bi dosegli Hb več kot 100 g/L. Zavedati se je potrebno, da imajo avtoprotitelesa razpolovno dobo 2-3 tedne, tako da lahko hemoliza kljub takojšnjemu zdravljenju, ki zaustavi produkcijo avtoprotiteles, vztraja skozi to obdobje. Zdravljenje je običajno uspešno pri 70-90 % bolnikov, vendar ima približno polovica teh v 1. letu relaps bolezni. Če ob zdravljenju s kortikosteroidi po 2-3 tednih ne beležimo ustreznega odgovora (na glukokortikoide neodzivna bolezen), dodamo rituksimab v odmerku 375 mg/m² 1x tedensko 4 tedne zapored, metilprednizon pa nižamo do ukinitve. Ob tem lahko v terapiji dodamo tudi mikofenolno kislino. Nekateri priporočajo takojšnje zdravljenje s kombinacijo glukokortikoidov ter rituksimaba že v začetku, saj je več študij dokazalo večji odziv, daljše remisije ter manj relapsov ob kombiniranem zdravljenju v primerjavi z zdravljenjem s samim glukokortikoidom. Odmerek metilprednizona začnemo zniževati, ko se vrednost Hb stabilizira (običajno v 2-3 tednih) in se parametri hemolize normalizirajo ali bistveno zmanjšajo. Odmerek glukokortikoida zmanjšujemo postopno do

ukinitve v 2-3 mesecih. Metilprednizolon nižamo za 8 mg/teden do odmerka 16 mg, nato pa še za 4 mg na teden ali na 2 tedna do ukinitve. Odmerek poskušamo hitreje zmanjševati predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja (npr. diabetes). V kolikor zdravimo več kot 3 mesece obvezno v terapiji dodamo Kalcijev karbonat ter vitamin D3. Vse bolnike z aktivno hemolizo zaradi povečanih potreb zdravimo tudi s folno kislino (1 mg na dan), pri hospitaliziranih ter tudi ambulantnih bolnikih z visokimi parametri hemolize pa zaradi možnosti venskih tromboembolizmov (30 % bolnikov) uvedemo profilakso s heparinom. V primeru hude hemolize, ko je bolnik kljub 2- tedenskem zdravljenju z metilprednizolonom ter rituksimabom, lahko v terapiji dodamo IVIG (0,5 g/kg TT) 4 dni zapored. Ob relapsu bolezni lahko sprva ponovimo zdravljenje, ki je bilo v prvo učinkovito ali pa pričnemo s terapijo 2. linije z ali brez ponovitve visokih odmerkov glukokortikoida. Kot terapija 2. linije pride v poštev zdravljenje z rituksimabom, v kolikor ga nismo uvedli že takoj. Pri perzistentni ali refraktarni bolezni poskušamo še zdravljenje z drugimi imunosupresivi ali citostatiki. Mednje spadajo mikofenolna kislina (500 mg-2000 mg/dan v dveh odmerkih), ciklofosamid, v kolikor gre za hudo intravaskularno hemolizo (600-750 mg/m²) ter azatioprin (100-150 mg dnevno). Običajno zdravljenje ocenjujemo po 3-4 tednih. V kolikor je terapija za AIHA neučinkovita, pričnemo z zdravljenjem KLL, glede na veljavne smernice za aktivno bolezen. Za splenektomijo se odločimo redko, ob odpovedi vse terapije.

Imunska trombocitopenija

Klinično pomembna ITP se razvije pri 2-5 % bolnikov s KLL. Ena tretjina teh ima sočasno AIHA (Evansov sindrom). Na diagnozo ITP pomislimo pri hitrem, nepojasnenem padcu trombocitov brez sočasne odpovedi kostnega mozga ali hipersplenizma. Zdravljenje je enako kot zdravljenje ITP pri bolnikih, ki v osnovi nimajo KLL. Na začetno terapijo običajno odgovori 50 % bolnikov, 20 % pa ima refraktarno bolezen kljub različnim poskusom zdravljenja. Cilj zdravljenja je zdravljenje oz. preprečevanje pomembne krvavitve in ne normalizacija števila trombocitov. Tveganje za življenje ogrožajočo ali hudo krvavitev je relativno nizko in je višje pri bolnikih s predhodno krvavitvijo, št. trombocitov pod $10 \times 10^9/L$ in starost > 60 let. V kolikor bolniki ne krvavijo in je število trombocitov nad $30 \times 10^9/L$ ne zdravimo, v kolikor ne potrebujemo višjega števila trombocitov. Le pri nujnih stanjih zdravimo s transfuzijami trombocitnih koncentratov, ki jih zaradi hitrega razpada dajemo v nekajurnih presledkih. Take bolnike zdravimo z IVIG v odmerku 1 g/kg 1 ali 2 dni ter glukokortikoidi, deksametazonom 40 mg 4 dni zapored ali metilprednizolonom 1 g i.v. 3 dni zapored. Prav tako zdravimo z IVIG in glukokortikoidi pri večjih krvavitvah in v primeru vlažne purpore. V terapiji običajno dodamo še traneksamično kislino v odmerku 1 - 1,5 g 3-4x dnevno peroralno ali 10 mg/kg 3x dnevno i.v. ali 1 g i.v. v 10 minutah ter nato 1 g v 8-urni infuziji. Bolnike z manjšimi krvavitvami in bolnike brez krvavitev, vendar s številom trombocitov pod $20 \times 10^9/L$, še posebej pa pod $10 \times 10^9/L$, prav tako zdravimo. V kolikor ni kontraindikacij (psihiatrična bolezen, slabo urejena sladkorna bolezen) zdravimo z glukokortikoidi, deksametazonom 40 mg 4 dni zapored ali metilprednizolonom 0,8 mg/kg 1-2 tedna s postopnim

zmanjševanjem do ukinitve v 4 tednih do najdlje 6 tednov. V redkih primerih se lahko odločimo za daljše zdravljenje z nizkim odmerkom, npr. metilprednizolonom 4 mg vsak drugi dan. Pulze deksametazona lahko ponavljamo v intervalih na 2-4 tedne. Če ob zmanjševanju metilprednizolona vrednosti trombocitov ponovno pomembno upadejo, zdravljenje ocenimo kot neučinkovito in se odločimo za terapijo 2. linije. Zdravimo z agonisti trombopoetinskih receptorjev, eltrombopagom (začetni odmerek 25-50 mg dnevno), romiplostimom (začetni odmerek 2-3 mcg/kg 1x tedensko) ali avatrombopagom (začetni odmerek 20 mg dnevno), ali pa se odločimo za zdravljenje z rituksimabom v odmerku 375 mg/m² 1x tedensko 4 tedne zapored (učinkovitost 40-60 %). Od drugih imunosupresivnih zdravil lahko uporabimo ciklosporin A, mikofenolno kislino, redko azatioprin ali ciklofosfamid. V kolikor vse navedeno odpove, se odločimo za zdravljenje osnovne bolezni, torej KLL (v ločenem poglavju te knjige). Za splenektomijo se odločimo redko, šele po 1 letu od postavitve diagnoze, v primeru odpovedi vse terapije, pri mlajših od 70 let.

Zapleti zdravljenja KLL z novimi tarčnimi zdravili in ambulantno vodenje

Irena Preložnik Zupan ^{1,2}, Andraž Dobnik¹

1 Univerzitetni klinični center Ljubljana

2 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

V zadnjih 10 letih so bili za KLL po vsem svetu odobreni trije novi razredi tarčnih zdravil. Ti vključujejo **zaviralce Brutonove tirozinske kinaze (BTK)** (ibrutinib, akalabrutinib in zanubrutinib), **zaviralce fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K)** (idelalisib in duvelisib) in **selektivne zaviralce proteina B-celični limfom 2 (BCL2)**, kamor sodi venetoklaks. Zdravljenje na osnovi zaviralcev BTK in venetoklaksa, včasih v kombinaciji s protitelesi proti CD20, nadomešča kemoimunoterapijo, medtem ko so PI3K običajno rezervirani za kasnejše linije zdravljenja. Dva najpogostejša razloga za opustitev teh učinkovin sta odpornost na zdravila ali intoleranca. Do danes nobeno zdravilo ni jasno dokazalo učinkovitosti pri bolnikih z dvojno neodzivno KLL (tj. odporno na zaviralec BTK in venetoklaks) (1-5).

Ibrutinib

Učinki na srce

Pri ibrutinibu se lahko pojavijo resne srčne aritmije in srčno popuščanje, vključno z atrijsko fibrilacijo (AF), atrijsko undulacijo in ventrikularnimi tahiaritmijami. Dogodki so se pojavili pri bolnikih z in brez predhodnih dejavnikov tveganja za srce. Težave v splošnem nastopijo po 2 do 2,5 mesecih zdravljenja. Dejavniki tveganja so: starost >70 let, moški spol, anamneza aritmij, hipertenzija, obstoječa srčna bolezen, sladkorna bolezen, akutne okužbe.

Ob pojavu AF je smiselno zmanjšanje odmerka ibrutiniba, uvedba zaviralcev beta ter antikoagulantno zdravljenje. Na splošno ni priporočljivo prekiniti zdravljenja z ibrutinibom, ker je verjetnost pretvorbe AF v sinusni ritem po prekinitvi jemanja ibrutiniba majhna. Warfarin je na splošno kontraindiciran. Namesto tega je zaželena uporaba neposrednih oralnih antikoagulantov (NOAK), ki imajo manjšo verjetnost za hudo krvavitev, lahko pa se uporabi tudi acetilsalicilna kislina. Električna kardioverzija je lahko pomembna strategija v primerih simptomatske, trdovratne ali trajne AF, ki se ne odziva na zaviralce beta (6).

Krvavitve

Krvavitve predstavljajo drugega od hujših neželeni učinkov. Večino gre za lažje krvavitve kot so petehije in hematomi, verjetnost za hujše krvavitve pa se v raziskavah giblje od 1 do 10 %. Načeloma se pojavijo v prvih 6 mesecih jemanja zdravila. Mehanizem je povezan z vlogo BTK v agregaciji in adheziji trombocitov v povezavi z kolagenom in von Willebrandovim faktorjem.

Zdravljenjem je potrebno prekiniti le v primeru večjih krvavitav, po čemer se normalna agregacija trombocitov vzpostavi po 5 do 7 dneh. Če je zaradi krvavitve ogroženo življenje, se lahko poslužimo tudi transfuzije trombocitov. V primeru krvavitve preverimo tudi ostala zdravila pri bolniku. Poleg antiagregacijske in antikoagulacijske terapije na povečano verjetnost krvavitve vplivajo tudi NSAIDs in inhibitorji CYP3A4, ki zvečajo serumsko raven ibrutiniba (6).

Hematološki neželeni učinki in okužbe

Huda anemija in trombocitopenija se lahko pojavita pri 5% bolnikov v prvih mesecih zdravljenja, huda nevtropenija pa v 10 do 17%, kjer je smiselna aplikacija G-CSF. Za razliko od hematotoksičnega učinka zdravila se avtoimunske citopenije ob jemanju ibrutiniba popravijo (6).

Hude okužbe so relativno redek pojav (6% bakterijske, 4% glivične). Bakterijske so povezane z nevtropenijo, glivične pa s predhodnim zdravljenjem (3 ali več režimov) in jemanjem glukokortikoidov. V takšnih primerih je vredno razmisliti o profilaktičnem zdravljenju (7). Pljučnice povzročene s *Pneumocystis jiroveci* se ob ibrutinibu lahko kažejo atipično kot kronična dispneja s pljučnimi infiltrati. Zdravljenje z antibiotikom lahko poteka per os. Pozorni moramo biti tudi na možnost reaktivacije hepatitisa B zaradi česar pride v poštev profilaktično zdravljenje (6).

Hipertenzija

Hipertenzija se pojavlja pri več kot 25%. Svetovano je redno spremljanje krvnega tlaka in glede na meritve uvedba antihipertenzivne terapije (6).

Acalabrutinib

Za razliko od ibrutiniba ima ta BTK inhibitor manj neželenih učinkov povezanih z aritmijami in hipertenzijo (8).

Venetoklaks

Nevtropenija

Inhibitorji BCL-2 preprečujejo formacijo granulocitnih kolonij in dozorevanje nevtrofilcev kar vodi v nevtropenijo, ki se v hujši obliki pojavi pri več kot 50% bolnikov. V takšnem primeru se zdravljenje začasno prekine. Če se ob ponovnem pričetku zdravljenja huda nevtropenija spet pojavi, odmerek venetoklaksa zmanjšamo za stopnjo nižje. Ob tem se lahko poslužimo tudi rastnega dejavnika za granulocite - G-CSF (9).

Sindrom tumorske lize

Laboratorijsko se sindrom kaže z dvema ali več nepravilnostmi v biokemičnih izvidih: znižanje kalcija, zvišanje sečne kisline, kalija ali fosfata, vse za 25%. Klinično pa je sindrom definiran z enim od sledečih dogodkov: porast kreatinina za 1,5; srčno aritmijo oz. srčnim zastojem ali nevrološko

prizadetostjo. Zaradi tega imamo pri bolnikih s KLL 5-tedensko stopenjsko večanje odmerkov z ustrezno profilakso (hidracija, alopurinol/razburikaza) in natančno spremljanje (Tabela 1).

Tveganje za nastanek sindroma tumorske lize pri KLL je razdeljeno v 3 kategorije glede na tumorsko breme: majhno, srednje in veliko (tabela 1). Odčistek kreatinina pod 80mL/min pa predstavlja sekundarni dejavnik tveganja. Tisti z visokim tveganjem in srednjim tveganjem ter slabo ledvično funkcijo načeloma pričnejo z uvajanjem zdravljenja v bolnišnici (9).

Tabela 1. Shema za postopno zmanjševanje tumorskega bremena in zmanjšanje nevarnosti sindroma tumorske lize ob zdravljenju z venetoklaksom.

1 KORAK: OCENA Pred uvedbo venetoklaksa	2 KORAK: PRIPRAVA 2-3 dni pred prvim odmerkom venetoklaksa		3 KORAK: ZAČETEK Prvih 5 tednov zdravljenja
OCENA TUMORSKEGA BREMENA + ledvična f., sočasne bolezni, biokemija	<i>Zmanjšanje hiperurikemije</i> -uvedi alopurinol 2 dni prej	<i>Hidracija</i> -uvedi hidracijo 2 dni prej	<i>Spremljanje biokemije</i>
<u>Majhno</u> Bezgavke <5 cm in Limfociti <25x10 ⁹ /L	Alopurinol	PER OS (1,5-2L)	<u>Ambulantno uvajanje</u> -za prvi odmerek 20mg in 50mg: pred, na 6-8h, po 24 urah -naslednja povečanja odmerkov: pred aplikacijo
<u>Srednje</u> Bezgavke 5-10 cm ali Limfociti ≥25x10 ⁹ /L	Alopurinol	PER OS (1,5-2L) Dodaj IV pp	<u>Ambulantno uvajanje</u> <u>Hospitalno le ob okvari ledvic</u> -za prvi odmerek 20mg in 50mg: pred, na 6-8h, po 24 urah -naslednja povečanja odmerkov: pred aplikacijo
<u>Veliko</u> Bezgavke >10 cm ali Bezgavke >5 cm in Limfociti ≥25x10 ⁹ /L	Alopurinol Razburikaza (če je sečna kislina povečana pred začetkom zdravljenja)	PER OS (1,5-2L) Dodaj IV (150 – 200ml/h)	<u>Hospitalno</u> -za prvi odmerek 20mg in 50mg: pred, po 4, 8, 12, 24 urah <u>Lahko ambulantno naprej</u> -za naslednja povečanja odmerkov: pred, na 6-8h, po 24 urah

Literatura

1. Schiattone L, Ghia P, Scarfo L. The evolving treatment landscape of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Oncol* 2019;31:568–73.
2. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, Benson DM, Flinn IW, Wagner-Johnston ND, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110d, for relapsed/ refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014;123:3390–7.
3. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32–42.
4. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:323–32.
5. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:311–22.
6. Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Apr;136:56-63.
7. Varughese T, Taur Y, Cohen N, Palomba ML, Seo SK, Hohl TM, Redelman-Sidi G. Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Cancer. *Clin Infect Dis*. 2018 Aug 16;67(5):687-692.
8. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Nov 1;39(31):3441-3452.
9. Waggoner M, Katsetos J, Thomas E, Galinsky I, Fox H. Practical Management of the Venetoclax-Treated Patient in Chronic Lymphocytic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia. *J Adv Pract Oncol*. 2022 May;13(4):400-415.

MIELODISPLASTIČNA NOVOTVORBA/MIELOPROLIFERATIVNE BOLEZNI

Pristop k displaziji v kostnem mozgu.

Enver Melkić¹, Biljana Grčar Kuzmanov²

1 Univerzitetni klinični center Ljubljana

2 Onkološki Inštitut Ljubljana

Patologi in citologi uporabljamo opisni izraz »displazija«, ki je izpeljan iz grške besede *δυσπλασία* kar pomeni malformacijo, koren besede *δυσ-* pomeni »slab« in končnice *πλάθω*, ki pomeni »ustvariti« ali »oblikovati«, za označevanje določenih stopenj celičnih razvojnih nepravilnosti, ki jih lahko vidimo in opišemo pod svetlobnim mikroskopom.

Displazija lahko nastane tudi v drugih tkivih kot je epitelij materničnega vratu ali bronhialnega vejevja, displazijo krvotvornih celic v kostnem mozgu imenujemo mielodisplazija ali mielodispoeza. Ta je posledica kombinacije intramedularnih morfoloških sprememb v treh glavnih celičnih vrstah:

- displazija rdeče vrste (diseritropoeza),
- displazija granulocitne vrste (disgranulopoeza) in
- displazija megakariocitne vrste (dismegakariopoeza).

Podobne displastične spremembe, na različnih stopnjah dozorevanja krvnih celic, lahko najdemo tudi pri številnih drugih kliničnih stanjih kot so; avtoimune bolezni, okužbe (predvsem aktivna okužba z virusom hepatitisa B,C in HIV), toksičnega vpliva nekaterih snovi, imunosupresivnih zdravil, toksinov in radioterapije, prehranske pomanjkljivosti, kot je pomanjkanje vitamina B12 in folatov, presnovnih stanj, kot je kronična jetrna in ledvična bolezen ali pa je posledica klonske, neoplastične motnje dozorevanja, ki jo pod skupnim izrazom imenujemo mielodisplastični sindrom (MDS).

V prvi uradni francosko-ameriški-britanski (FAB) klasifikaciji 1976 leta, opisujejo MDS predvsem glede na to kaj ni- se pravi akutna levkemija (AML) in ne postavlja pogojev s katerimi bi morfološko lahko ločili MDS od drugih vzrokov za displazijo kostnega mozga.

V trenutni klinični praksi citološki pregled in morfološka ocena mieloične vrste v kostnem mozgu, še vedno velja za »zlati standard« pri postavitvi diagnoze MDS, seveda ob pogoju, ki ga moramo nujno upoštevati in to je čas trajanja in število citopenij v kostnem mozgu ter upoštevanju vseh nujnih podatkov o bolniku, stanju osnovne krvne slike, terapiji, okužbah in drugo.

Ker so preiskave kostnega mozga pri postavitvi diagnoze komplementarne, je pri napotitvi bolnika s sumom na MDS v prvi vrsti potrebno naročiti;

- citološki pregled in morfološko oceno celic,
- barvanje kostnega mozga na železo in nujno
- citogenetske preiskave-kariotipizacija in potrditve znanih citogenetskih sprememb z metodo FISH-MDS, s katerimi potrdimo klonalni izvor displastičnih celic.

Pri morfološki oceni displazije, je po WHO klasifikaciji potrebno, da so značilne morfološke spremembe prisotne pri najmanj 10% posamezne celične vrste, delež blastnih celic pa mora biti postavljen po pregledu vsaj 500 celic v kostnem mozgu.

10% prag je postavljen kot smernica v izogib temu, da starejšim zdravim osebam ne postavimo napačne diagnoze zaradi posameznih displastičnih sprememb, ki so naravno lahko prisotne v tej starostni populaciji.

Strokovna skupina zdravnikov klinične prakse in patologov je 2006 leta na Dunaju, oblikovala in definirala minimalna diagnostična merila za MDS. Predlagali so, da sta za diagnozo nujno potrebna dva predpogoja:

- citopenija v vsaj eni ali več celičnih vrstah (hemoglobin < 110 g/L, absolutno št. nevtrofilnih granulocitov $< 1,5 \times 10^9/l$ ali št. trombocitov $< 100 \times 10^9/L$), ki mora trajati vsaj 6 mesecev razen, če smo z citogenetsko analizo že potrdili značilne kromosomske spremembe in
- izključeni morajo biti vsi drugi vzroki za nastanek citopenij

Poleg tega so postavili dodatne odločilne kriterije, ki morajo biti izpolnjeni za postavitev diagnoze MDS:

1. displazija pri najmanj 10% celic v eni ali več glavnih celičnih vrst,
2. značilne citogenetske spremembe za MDS kot je del (5q-) ali monosomija kromosoma 7,
3. povečan delež blastnih celic med 5 do 19%.

V naši trenutni klinični praksi pri bolnikih s sumom na MDS ocenjujemo morfološki pregled pod svetlobnim mikroskopom, kjer preverimo kakšna je celularnost kostnega mozga, ta je pri primarnem MDS povečana glede na starost preiskovanca v 90% primerov. Poleg celularnosti ocenimo še razmerje celic granulocitne in eritrocitne vrste, ki je pri MDS pogosto zoženo zaradi razrasti rdeče vrste ter stopnjo njunega dozorevanja. Natančno še pregledamo in ocenimo morfologijo celic posamezne celične vrste ter prisotnost nezrelih oblik celic oziroma blastov. Značilnost kostnega mozga pri MDS je razrast celic vseh treh mieloičnih vrst, povečan delež celic iz oddelka manj zrelih in značilno manjši delež zrelejših oblik celic.

1. Spremembe ki so značilne za eritrocitno vrsto so:

- prekomerna razrast rdeče vrste s povečanim deležem manj zrelih oblik (proeritroblastov in bazofilnih eritroblastov), vakuole v celični citoplazmi pri zgodnjih oblikah celic, anizocitoza in poikilocitoza celic, nepravilnosti v citoplazmi in njenem dozorevanju kot so različni vključki in citoplazmatski mostički, fragmentirana jedra in jedra v obliki deteljic, megaloblastoidna jedra, več jedrni eritroblasti, prisotnost prstanastih sideroblastov, bazofilne punktacije v citoplazmi, prisotnost eritroblastov v periferni krvi.

2. Spremembe ki so značilne za levkocitno vrsto so:

- povečan odstotek celic iz oddelka delitve, povečan delež mieloblastov nad 5% in manj kot 20%, prisotnost Auerjevih paličk v mieloblastih, anomalije jeder kot so preveč ali premalo segmentirana jedra (pseudo Pelger- Huëtova anomalija), neenakomerno dozorevanje citoplazme in jedra, obročasta jedra, izguba značilnih granulacij v citoplazmi celic (hipogranularnost citoplazme), patološke granulacije (istočasna prisotnost bazofilnih in eozinofilnih granulacij).

3. Spremembe ki so značilne za trombocitno vrsto so:

- mikromegakariociti z enim ali dvojnimi jedrom, veliki megakariociti z enim ovalnim jedrom, prisotnost vakuol v citoplazmi ob celičnem robu, megakariociti s številnimi med seboj ločenimi in ovalnimi jedri.

Med morfološke spremembe rdeče vrste sodi tudi specifično barvanje kostnega mozga na železo. Preiskava je koristna pri ločevanju drugih vzrokov displazije od primarnega MDS. Pri displaziji rdeče vrste, ki je posledica drugih stanj se obarvana železova zrnca kopičijo difuzno v citoplazmi, medtem, ko je pri primarnem MDS značilno kopičenje okoli celičnega jedra v obliki prstana in prisotnost prstenastih sideroblastov nad 20%.

Biopsija kostnega mozga je priporočljiva dodatna preiskava, ki jo v praksi večinoma izvajamo, ko gre za tako imenovano »suho punkcijo« oziroma, ko z aspiracijo dobimo le periferno kri brez delcev hematopoetskega tkiva ter v primeru hipocelularnega kostnega mozga.

Tkivo kostnega mozga razdelimo na dva dela. En del fiksiramo v parafin, drugega v glikolmetakrilat (GMA). Iz vzorca, ki je bil fiksiran v GMA izdelamo preparate, ki jih pobarvamo s specialnimi barvanji (Giemsa, KAE, Gommori, BBR, PAS). Žal, na tako obdelanem tkivu ni več možno opravljati

dodatna imunohistokemična barvanja. Omenjeno barvanje opravimo na drugi polovici, ki je bila fiksirana v parafinu.

S pregledom histološkega preparata kostnega mozga natančneje ocenimo celularnost, topografijo kostnega mozga, stopnjo retikuloplazije in stopnjo depozicije siderinskega pigmenta. Nujna je v primerih, ko gre za hipocelularni kostni mozeg, v nekaterih državah pa je vključena v diagnostični algoritem tudi pri prvi oceni kostnega mozga, ko gre za sum na MDS. Razrast celic rdeče vrste z velikimi zlivajočimi se eritroni, s številnimi mitozami, je znak zavore dozorevanja rdeče vrste in je značilen za MDS. Zgodnje oblike celic rdeče vrste so pri imunohistokemičnem barvanju pozitivne na E-kadherin. Druge značilnosti, ki jih lahko ocenimo pri biopsiji so; neenakomerno dozorevanje jedra in citoplazme, nepravilno oblikovana jedra prekursorjev rdeče vrste, brstenje celičnega jedra, več jeder v eni celici in nepravilna hemoglobinizacija so spremembe, ki kažejo na displazijo rdeče vrste v histološkem preparatu.

Barvanje kostnega mozga na železo je nujno za dokaz neučinkovite presnove železa in povečanega deleža prstenastih sideroblastov. Siderinski pigment (BBR – Pearls), ki se kopiči v obliki drobnih granul, ki obdajajo vsaj 1/3 jedra eritroblasta - sideroblast (SF3B1).

V biopsijskem preparatu in barvanju na železo se siderinski pigment kopiči tudi v histiocitih in je pri MDS-u zelo izrazito.

Retikuloplazijo ocenjujemo z barvanem po Gomori, ki prikaže stopnjo retikulinske fibroze, z barvanjem Trichrom pa prikažno kolageno fibrozo. Ocena fibroze je zelo pomembna, zlasti zaradi nove entitete MDS-F po novi klasifikaciji ICC (ang. International Consensus Classification).

Displazija v granulopoezi se kaže s hipo in hipersegmentiranimi jedri, psevdo pelgerjeva anomalija. Z imunohistokemičnimi barvanji na CD34 in CD117 pa določamo delež blastnih celic.

Displazijo megakariocitne vrste ocenimo s povečanim deležem mikromegakariocitov s hipolobuliranimi atipičnimi jedri, zlasti pri MDS z genetsko različico del 5q-. Megakariociti so lahko tudi srednje veliki s hipersegmentiranimi ločenimi jedri, ali s pleomorfnimi hiperkromnimi jedri. Za MDS so specifični mikromegakariociti, ki jih v histološkem preparatu dokažemo in prepoznamo le z barvanjem po metodi imunohistokemije na površinski marker CD61 ali FVIII.

Pri morfološki oceni pod mikroskopom je za primarni MDS poleg povečane celularnosti kostnega mozga značilna tudi večvrstna displazija. Večvrstna displazija poveča specifičnost diagnoze MDS in je tudi povezana z večjim tveganjem za prehod v akutno levkemijo kot displazija samo ene ali dveh celičnih vrst (1).

V študiji 120 zdravih prostovoljcev, katerimi so opravili citološki pregled in morfološko oceno, kjer so štirje izkušeni citologi, ob upoštevanju 10% praga za displazijo, potrdili znake displazije samo ene vrste pri 46% primerov, pri 26% primerov displazijo v dveh celičnih vrstah in le pri 7% primerov

displazijo v vseh treh celičnih vrstah, čeprav prostovoljci niso izpolnjevali pogojev citopenije v periferni krvi in pri nobenem od preiskovancev se v času sledenja ni nastal primarni MDS (3).

Pravilna diagnoza MDS samo na osnovi morfološkega pregleda kostnega mozga ob nepoznavanju vseh dejavnikov, ki vplivajo na displazijo celic, je zelo zahtevna in redko zadostna. Specifičnost preiskave poveča barvanje kostnega mozga na železo, izrazito hipercelularen kostni mozeg za starost bolnika z očitnimi znaki slabšega dozorevanja in povečan delež blastnih celic v kostnem mozgu.

Literatura

1. MG Della Porta et al., Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes; *Leukemia* (2015) 29, 66–75.
2. David P. Steensma, Dysplasia Has A Differential Diagnosis: Distinguishing Genuine Myelodysplastic Syndromes (MDS) From Mimics, Imitators, Copycats and Impostors; *Curr Hematol Malig Rep* (2012) 7:310–320.
3. Parmentier S, Schetelig J, Lorenz K, Kramer M, Ireland R, Schuler U, et al. Assessment of dysplastic hematopoiesis: lessons from healthy bone marrow donors. *Haematologica*. 2012;97(5):723–30.

MDS, AML ali kaj tretjega?

Njetočka Gredelj Šimec ¹, Luka Čemažar ^{1,2}

1 Univerzitetni klinični center Ljubljana

2 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

Zgodovinsko gledano je bila ločnica za postavitve diagnoze akutne mieloične levkemije (AML) absolutno število blastnih celic (20%), medtem ko je bil MDS opredeljen na več podskupin, med drugim na MDS s presežkom blastov tip 1 in 2. Z razvojem genomike, citogenetike ter molekularnih preiskav je prišlo do boljše klasifikacije bolezni ter s tem večji poudarek na tipične genetske skupine, ki natančneje opredelijo podtip bolezni in način zdravljenja.

V tem prispevku bomo na kratko predstavili novo klasifikacijo mieločnih bolezni, zaradi različnih pogledov pa smo dobili dve klasifikaciji in sicer s strani WHO ter ICC (International Consensus Classification (ICC) /ELN.

Prva sprememba je v imenu, in sicer mielodisplastične sindrome (MDS) je zamenjal izraz mielodisplastične neoplazme. Po novem je MDS po WHO razdeljen v dve kategoriji glede na genetsko opredeljujoče spremembe in morfološki zgled, kjer pa so bile kategorije spremenjene. Zaradi novih terapevtskih možnosti postaja strogo ločevanje med AML in MDS s povečanim številom blastov (IB) manj klinično pomembno, saj je prognoza in način zdravljenja (pri številu blastov med 10 in 30%) podobna. Argumenti proti postavljanju stroge ločnice med MDS in AML so v biologiji bolezni, ki poteka skozi daljše časovno obdobje, število blastov pa med drugim zavisi od kvalitete vzorca ter načina oziroma tehnike vrednotenja števila celic (citologija/pretočna citometrija/patohistološka analiza). Po drugi strani zniževanje števila blastnih celic lahko povzroči nevarnost prekomernega zdravljenja, zato je npr. WHO odstranila potrebno število blastov za postavitve diagnoze AML z genetsko opredeljujočimi spremembami, zadržala pa je ločnico med MDS in AML pri 20% blastnih celic.

Tabela 1. WHO MDS²

MDS z genetsko opredeljujočimi/značilnimi spremembami	Morfološko opredeljen MDS
MDS z nizkim številom blastov ter del 5q	MDS z malo blasti $\leq 5\%$ KM ali $\leq 2\%$ krvi
MDS z SF ₃ B1 in z nizkim številom blastov	Hipoplastični MDS-h
MDS bi-TP53	MDS s povečanim številom blastov MDS-IB
	MDS IB1 (5-9%)KM
	MDS IB2 (10-19%)KM
	MDS s fibrozo (5-19% blastov)KM

Tabela 2: ELN MDS¹

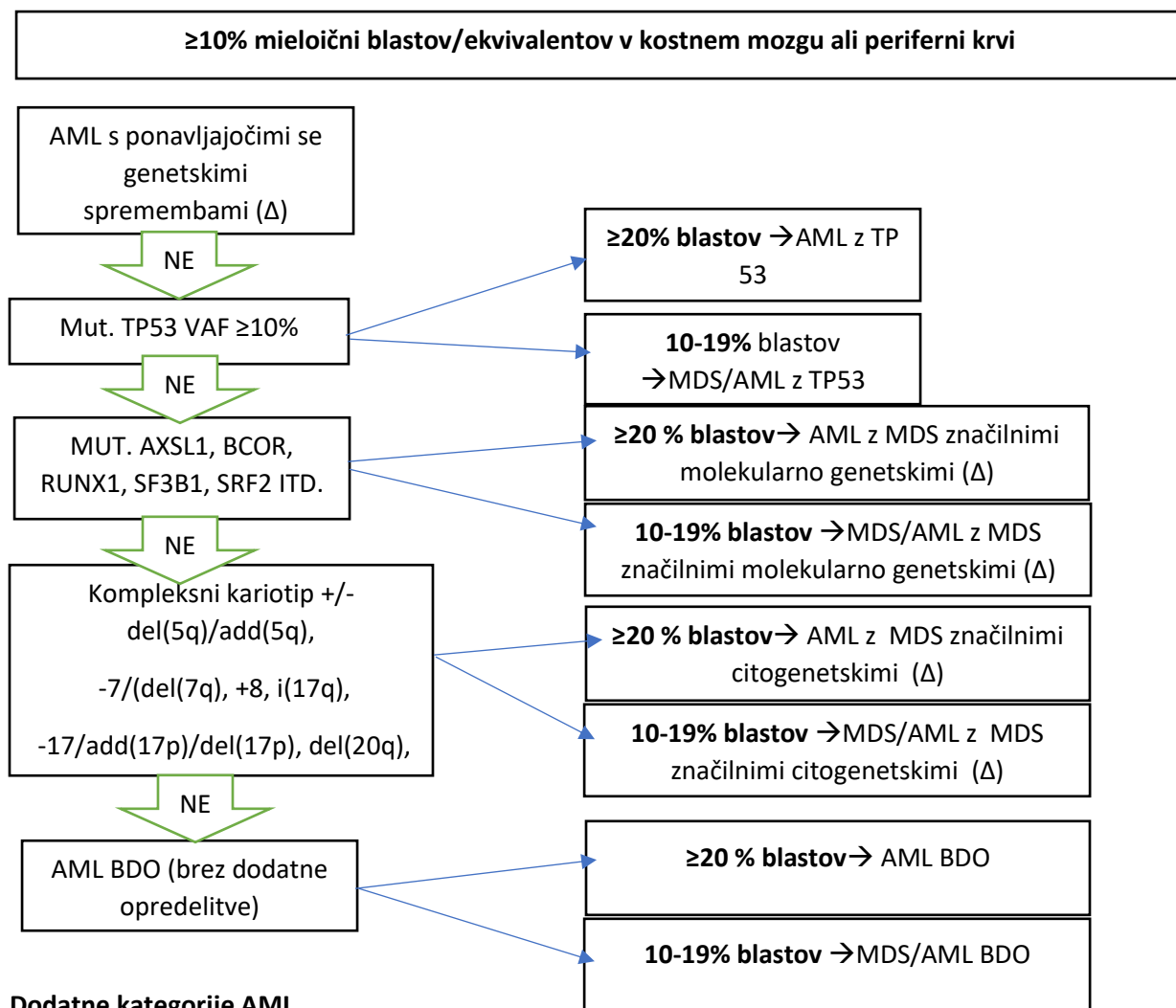
MDS s SF ₃ B1
MDS del 5q
MDS brez displazije NOS (citogenetika!--> kompleksno preurejen kariotip, -7, del(7q)
MDS NOS enolinijska displazija
MDS NOS večlinijska displazija
MDS s presežkom blastov EB (5-9% v kosnem mozgu)
MDS/ AML (10-19% brez za AML značilni sprememb!)
MDS s TP53

Tabela 3: WHO AML²

AML s ponavljajočimi se genetskimi spremembami (brez meje števila blastnih celic)*
APL PML::RARA
AML z RUNX1::RUNX1T1
AML s CBFβ::MYH11
AML z DEK::NUP214
AML z BM15::MRTFA
AML z BCR::ABL1
AML s KMT2A
AML z MECOM
AML z NUP98
AML z NPM1
AML s CEBPA
AML z MDS značilnimi genetskimi spremembami
AML z drugimi genetsko opredeljujočimi spremembami (SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2, ASXL1, EZH2, BCOR,STAG2)
AML glede na diferenciacijo
AML 0-7

*BCR ABL ter CEBPA še vedno potrebujeta 20% blastov !

Tabela 4: ELN AML^{1,3} Hierarhična klasifikacija ICC za AML



Dodatne kategorije AML

1. AML zaradi predhodne terapije (kemoterapija/obsevanje)
2. AML iz predhodno obstoječega MDS ali MDS/MPN
3. AML s prirojenimi (»germline«) mutacijami

SPREMEMBE PRI KLASIFIKACIJI AML³

1. FLT3 ITD+ →vmesno tveganje 2. AML z MDS spremembami →visoko tveganje 3. NMP1+ in citogenetsko neugodne spremembe →visoko tveganje 4. bZIP CEBPA →nizko tveganje 5. hiperdiploidni kariotip+ več trisomij → visoko tveganje 6. dodatne ponavljajoče citogenetske spremembe (t(3q26.2;v)/*MECOM* gene ali t(8;16)(p11;p13) / *KAT6A::CREBBP*

Literatura

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022; 15;140(11):1200-1228. doi: 10.1182/blood.2022015850. PMID: 35767897.
2. Khoury, J.D., Solary, E., Abla, O. *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36, 1703–1719 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.
3. Marcia Rato, Becky Gribbell, Helen Croxall, Dylan Barret 2022 ELN recommendations for the diagnosis of AML in adults. <https://aml-hub.com/medical-information/2022-eln-recommendations-for-the-diagnosis-of-aml-in-adults>.

Zdravljenje MDS z nizkim tveganjem

Mojca Dreisinger, Zlatko Roškar
Univerzitetni klinični center Maribor

Mielodisplastični sindromi (MDS) so heterogena skupina pridobljenih klonskih bolezni krvotvorne matične celice, kjer gre za moteno nastajanje krvnih celic in displazijo ene ali več mieloičnih celičnih vrst. Na MDS posumimo ob daljši prisotni citopeniji v krvni sliki brez drugega jasnega vzroka (hemoglobin $<100 \text{ g/l}$ \pm trombociti $<100 \times 10^9/\text{l}$ \pm nevtrofilni granulociti $<1,8 \times 10^9/\text{l}$). Diagnozo postavimo s citološkim pregledom kostnega mozga, kjer najdemo displastične spremembe pri vsaj 10% pregledanih celic v eni ali več celičnih linijah. Pri nepojasnjenih citopenijah v krvni sliki brez displastičnih sprememb v kostnem mozgu govorimo o idiopatični citopeniji nejasnega pomena (*ang.* idiopathic cytopenia of undetermined significance, ICUS). Pri hipoplastičnem MDS je ob diagnozi priporočena biopsija kostnega mozga za oceno celularnosti in fibroze. V tem primeru je potrebno pomisliti tudi na paroksizmalno nočno hemoglobinurijo in aplastično anemijo.

V pomoč pri postavitvi diagnoze so nam citogenetske in molekularno-genetske preiskave, ki imajo tudi pomembno prognostično vrednost. Smiselno je vsem bolnikom opraviti citogenetsko preiskavo, predvsem za določitev delecije 5q. Kandidatom za alogeno PKMC tudi preostalo molekularno diagnostiko, najbolje s sekvenciranjem naslednje generacije (*ang.* next generation sequencing, NGS). Glede na nove WHO smernice, je razdelitev bolezni nekoliko spremenjena (Tabela 1) in bomo za ustrezno razvrstitev bolnika potrebovali kariogram, *SF3B1* in *TP53* mutacijo.

Tabela 1. Klasifikacija MDS po novih WHO smernicah (1). Legenda: KM – kostni mozeg, PK – periferna kri, LB – ang. low blasts, nizki blasti, IB – ang. increased blasts, povišani blasti.

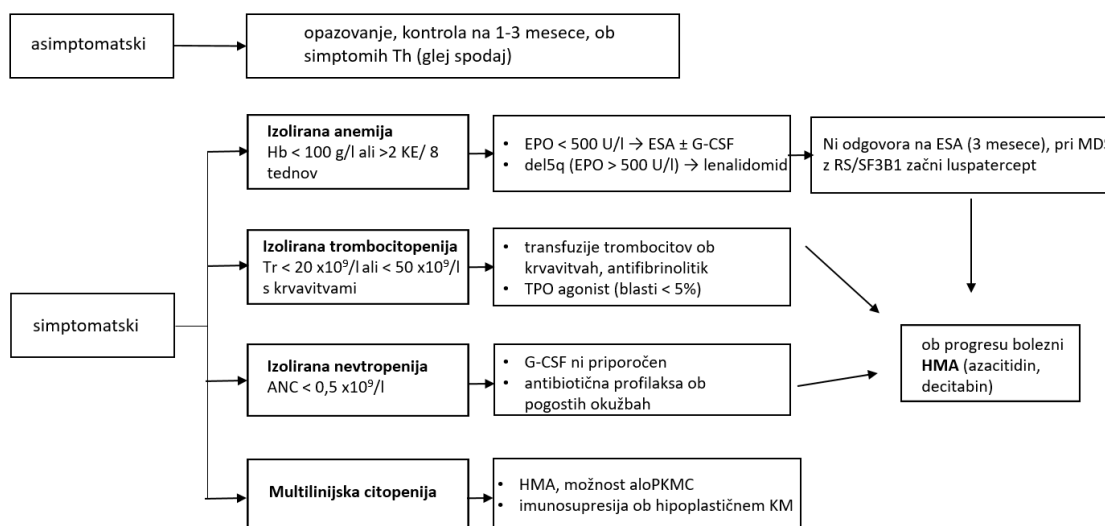
	št. blastov	citogenetika	mutacije
MDS z genetskimi spremembami			
MDS z nizkim št. blastov in izolirano 5q delecijo (MDS-5q)	<5% KM in <2% PK	samo del5q ali 1 abnormalnost (ne monosomija 7 ali del7q)	
MDS z nizkim št. blastov in <i>SF3B1</i> mutacijo (MDS- <i>SF3B1</i>)		odsotnost del5q, monosomije 7 ali kompleksnega kariotipa	<i>SF3B1</i>
MDS z bialelno inaktivacijo <i>TP53</i> (MDS-bi <i>TP53</i>)	<20% KM in PK	običajno kompleksen	2 ali več <i>TP53</i> mutacij
MDS, morfološko definiran			
MDS z nizkim št. blastom (MDS-LB)	<5% KM in <2% PK		
MDS hipoplastičen* (MDS-h)			
MDS s povišanim št. blastov (MDS-IB)			
• MDS-IB1	5-9% KM ali 2-4% PK		
• MDS-IB2	10-19% KM ali 5-9% PK ali Auerjeve palčke		
• MDS s fibrozo (MDS-f)	5-19% KM; 2-19% PK		

Glede na mednarodni prognostični kazalnik (IPSS-R) bolnike razdelimo na MDS z nizkim tveganjem (IPSS-R \leq 3,5 točke) in na tiste z visokim tveganjem (2,3). Razdelitev je pomembna pri izbiri zdravljenja.

Zdravljenje bolnikov z MDS z nizkim tveganjem je simptomatsko. V ospredju so pogosto težave zaradi anemije ali krvavitve ob trombocitopeniji. V kolikor so vrednosti hemoglobina <100 g/l in ravni eritropoetina ne presežejo 500 U/l (3), pričnemo zdravljenje z eritropoetinom alfa ali darbopoetinom. Če ni odgovora na zdravljenje v 8-12 tednih, ga ukinemo ali poskusimo z dodatkom G-CSF (2,4). Pri MDS z delecijo 5q je priporočen lenalidomid v odmerku 10 mg 21 dni/28 dnevni cikel ali 5 mg 28 dni (3); pri 20% MDS z del5q je prisotna *TP53* mutacija, ki pomeni rezistenco na lenalidomid in hitrejši progres v AML (2). Pri MDS z mutacijo *SF3B1* je na voljo novo zdravilo, luspatercept, ki spodbuja dozorevanje eritrocitov. Pri 63% bolnikih je bil dosežen odgovor in pri 38% transfuzijska neodvisnost (3,4). Pri multilinijski citopeniji lahko poskusimo

zdravljenje s hipometilacijskim agensom. Pri izolirani hudi trombocitopeniji in krvavitvah se lahko poslužujemo zdravljenja z agonisti trombopoetinskega receptorja, vendar zgolj pri bolnikih, ki imajo v kostnem mozgu manj kot 5% blastov (3,5). Pri nevtropeniji niso dokazali dolgoročnega pozitivnega učinka uporabe G-CSF ali profilaktične antibiotične terapije (2,3), ob pojavu febrilnega stanja je potrebno čimprejšnje zdravljenje s širokospektralnimi antibiotiki, takrat se lahko kratkoročno uporabi tudi G-CSF (3). Pri bolnikih, ki so prejeli več kot 20 enot koncentriranih eritrocitov oz. imajo feritin >1000 ng/ml (3), je smiselna uvedba kelatorja železa, pri katerem moramo biti pozorni na možnost poslabšanja ledvičnega delovanja, motnje vida in sluha.

Zdravljenje MDS z nizkim tveganjem (IPSS ≤1 ali IPSS-R ≤ 3,5 točk)



Slika 1: Shema zdravljenja MDS z nizkim tveganjem

Literatura

1. Khoury, J.D., Solary, E., Abla, O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36 (2022); 1703–1719.
2. Cuker A, Altman JK, Gerds AT, et al. American Society of Hematology Self-Assessment Program, 7th ed. ASH. 2019; 561-79.
3. Fenaux P, Hasse D, Santini V, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021; 32(2):142-53.
4. Sekeres MA. Treatment of lower-risk myelodysplastic syndromes (MDS). Dostopno 27.7.2022 na URL: <https://www.uptodate.com>.
5. Carraway HE, Saygin C. Therapy for lower-risk MDS. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020 (1): 426–433.

AKUTNA MIELOIČNA LEVKEMIJA

Pomen molekularnih sprememb pri AML - uporaba NGS v klinični praksi

Helena Podgornik¹, Karla Rener^{1,2}

1 Univerzitetni klinični center Ljubljana

2 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

V zadnjih letih smo priča vse širši uporabi metod sekvenciranja naslednje generacije (NGS) v vsakodnevni klinični praksi. Dodatne genetske spremembe, ki jih zaznamo le z NGS, ob klasičnih preiskavah, kot so citomorfologija, citogenetika in standardna molekularna genetika, imajo vse pomembnejšo vlogo. Omogočajo nam še globlji vpogled v genetsko ozadje bolezni. Nekatere mutacije v posameznih genih so se izkazale za tako pomembne, da so privedle do spremenjene klasifikacije akutnih mieloblastnih levkemij (AML). Uporaba NGS je tako postala nujna za prepoznavanje določenih podskupin AML s ponavljajočimi genetskimi spremembami. Obenem lahko s pomočjo NGS prepoznamo tako napovedno pomembne genetske spremembe kot tudi tarče za nove terapevtske učinkovine. Pomen NGS pa se veča tudi pri določanju merljivega preostanka bolezni. To so tudi ključni poudarki novih priporočil obravnave odraslih bolnikov z AML v letu 2022.

NGS ima pri AML torej klasifikacijski, napovedni in terapevtski pomen.

1. Vloga NGS pri razvrščanju AML

-Pri »in frame« mutaciji C-terminalnega bZIP področja *CEBPA* ni več pomembno, ali gre za bialelno ali monoalelno različico, saj gre v vsakem primeru za ugodno spremembo. Za klasifikacijo v ta podtip bolezni se tako zahteva le prisotnost bZIP različice v *CEBPA*.

- mutacija *TP53* predstavlja posebno entiteto AML in je neodvisno od sočasnih genetskih nepravilnosti napovedno neugodna. Mutacije *TP53* mora biti prisotna z alelno frekvenco vsaj 10%, z ali brez izgube divjega tipa.

-AML z mutacijami v genih *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1* in /ali *ZRSZ2* opredeljujejo AML z genskimi spremembami povezanimi z mielodisplazijo, ne glede na prisotnost predhodnega MDS. Neugodne so tudi, če so prisotne pri *de novo* AML.

2. Vloga NGS pri prognosticiranju AML

Začetne genetske nepravilnosti, odziv na zdravljenje in ocena preostanka bolezni (MRD) vplivajo na prognozo AML.

-V skupino s srednjim tveganjem po ELN je bila prerazporejena AML s prisotnostjo *FLT3-ITD* (ne glede na alelno razmerje ali prisotnost različic v *NPM1*).

- AML z različicami v genih povezanimi z mielodisplazijo je razvrščena v napovedno neugodno skupino.
- Prisotnost različic *IDH1/IDH2* ali *DNMT3A* na tveganje za enkrat dodatno ne vpliva, se bo pa verjetno vloga mutacij na prognozo bolezni spremenila ob uporabi tarčnega zdravljenja.
- Spremljanje MRD je še en zelo pomemben dejavnik obravnave bolnikov po zdravljenju AML. Na ta način ocenjujemo globlje oblike remisij, lahko ocenjujemo tveganje relapsa po doseženi remisiji in zgodaj ugotovimo ponovitev bolezni. Vsakodnevno zaenkrat uporabljamo pretočno citometrijo in molekularno genetiko (NPM1, CBF-AML).

3. Vloga NGS pri zdravljenju AML

- Neugodne genetske spremembe vplivajo na potek bolezni in odločitev o intenzivnosti zdravljenja, ki pa je kompleksna in upošteva tudi bolnikovo starost, sočasne bolezni in voljo.
- Nekatero mutacije bodo v kratkem pomembne pri izbiri tarčnega zdravljenja (*IDH1/IDH2*).
- Ugotovljena prisotnost zarodnih mutacij je zelo pomembna v kontekstu iskanja ustreznega sorodnega darovalca krvotvornih matičnih celic (KMC), ko je predvideno zdravljenje z alogenično presaditvijo KMC (PKMC). Sorodniki, ki imajo prisotne zarodne različice (npr. *RUNX1* ali *CEBPA*) niso primerni za darovanje. Dodatno poznavanje vpliva preostalih mutacij, ki jih lahko zaznamo, nam bo v prihodnosti v pomoč pri še boljšem izbiranju ustreznih darovalcev KMC.

Zaključek

Na kliničnem oddelku za hematologijo uporabljamo NGS pri obravnavi bolnikov z AML v skladu z dogovorjenimi diagnostičnimi algoritmi zadnja štiri leta. Najprej smo NGS analize izvajali predvsem pri bolnikih z normalnim kariotipom in brez označevalcev določenih z molekularno genetskimi preiskavami. V zadnjem letu smo preiskave razširili na večino bolnikov z AML brez ponavljajočih translokacij. Ugotovljamo, da so izsledki teh preiskav ključni za natančno postavitev diagnoze in opredelitev napovednega pomena, kar neposredno vpliva na klinične odločitve. Med njimi je ključna zlasti odločitev za PKMC.

Literatura

1. Dohner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*, 22 sept 2022, volume 140, number 12.

Zdravljenje starejših bolnikov z AML

Saša Anžej Doma^{1,2}, Mojca Dreisinger³

1 Univerzitetni klinični center Ljubljana

2 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

3 Univerzitetni klinični center Maribor

Večina bolnikov z akutno mieloično levkemijo (AML) je starejših od 65 let, mediana starosti ob postavitvi diagnoze je 67 let (1,2). Prognoza teh bolnikov je slabša kot pri mlajših obolelih z AML, z manjšim deležem doseženih kompletnih remisij in krajšim trajanjem remisije. Razlog je v naravi same bolezni kot tudi v pridruženih boleznih bolnikov, ki jih v starosti težko zdravimo z intenzivnimi kemoterapevtskimi shemami. Pri starejših bolnikih pogosteje ugotovimo kompleksen kariotip ter neugodne molekularne najdbe (več mutacij *TP53*, *ASXL1*)(2). Pogosto gre za sekundarno obliko bolezni, ki nastane iz predhodnega mielodisplastičnega sindroma, mieloproliferativnih bolezni ali kot posledica kemoterapevtskega zdravljenja ali obsevanja zaradi drugih malignih obolenj v preteklosti (t-AML). Tudi pri teh oblikah levkemij je delež remisij manjši in preživetje slabše (2,3,4).

Pri izbiri zdravljenja starejših bolnikov upoštevamo oboje; tako naravo bolezni kot bolnikovo zdravstveno stanje. Z laboratorijskimi preiskavami (jetrni testi, ocena ledvične funkcije), UZ srca in spirometrijo ocenimo delovanje organov, osnovno oceno zmogljivosti pa po ECOG in Karnofsky točkovniku. Za oceno pridruženih bolezni se uporablja prilagojen Charlson comorbidity index (CCI). Če imajo bolniki tako ECOG kot CCI ≤ 2 , so z medicinskega stališča ocenjeni kot »fit«, v kolikor sta ECOG in/ali CCI 3 točke, so »unfit«, če sta ECOG in CCI ≥ 3 , so to krhki bolniki (4,5). Za oceno fizične zmogljivosti si v vsakdanji klinični praksi lahko pomagamo s 6-minutnim testom hoje (6) ali s Short Physical Performance Battery testom(5). Pomembna je tudi bolnikova kognitivna sposobnost, ki jo lahko ocenimo z Mini-Cog testom(7), in socialna podpora (2).

Cilj zdravljenja mlajših bolnikov z AML je ozdravitev, pri starejših bolnikih pa podaljšanje življenja. Pri krhkih bolnikih je v ospredju lajšanje simptomov in ohranjanje kvalitete življenja. Pri odločitvi glede izbire zdravljenja upoštevamo bolnikove želje, ob čemer mora biti dobro seznanjen z naravo bolezni (5).

Pri fit bolnikih se lahko odločimo za intenzivno zdravljenje z antraciklini in citarabinom. Steber intenzivne kemoterapije ostaja kombinacija daunorubicina in citarabina (DA3+7). Pri levkemijah ugodnega ali vmesnega tveganja do starosti 70 let se lahko odločimo za dodatek gemtuzumab ozogamicina (GO), pri čemer imajo največ koristi bolniki s CBF AML. Ob prisotni *FLT3* mutaciji se priporoča dodatek midostaurina (8), saj se je tudi pri bolnikih, starih do 70 let, pokazal pozitiven učinek na celokupno preživetje. Pri konsolidacijskem zdravljenju bolniki nad 60.letom starosti prejmejo nižje odmerke citarabina (500-1000mg/m²) kot mlajši, pri čemer nove ELN smernice ne

priporočajo več odmerjanja 1.,3. in 5.dan, pač pa 3 dni zaporedoma (8). Za zdravljenje AML z MDS sorodnimi spremembami in t-AML je kot nova možnost zdravljenja sedaj indiciran liposomalni citarabin z daunorubicinom (CPX-351), katerega učinkovitost jev raziskavah bila dokazana v starostni skupini od 60 do 75 let. V primerjavi z DA3+7, s katerim dosežemo remisijo le pri približno 30%-50% teh bolnikov, je pri CPX-351 delež remisij pomembno višji, kar se tudi prevede v boljše celokupno preživetje. Zdravilo se daje hospitalno in povzroča daljšo aplazijo, kot jo opažamo po DA 3+7 (3,8). Za bolnike z AML z visokim ali vmesnim tveganjem tudi po 60. letu starosti prihaja v poštev alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic, če so v dovolj dobri psihofizični kondiciji (8).

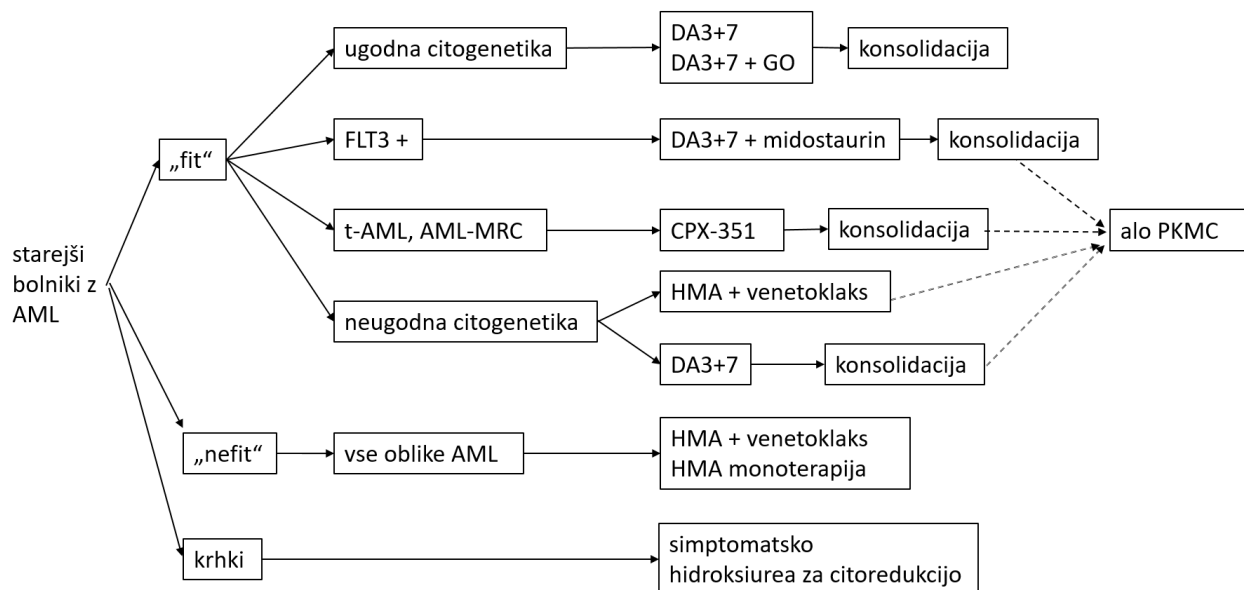
Za bolnike, ki jih ocenimo, da niso primerni za intenzivno zdravljenje ali pa se za to ne odločimo na bolnikovo željo in/ali zaradi slabih citogenetskih značilnosti, je postal standard zdravljenja hipometilacijsko zdravilo (HMA), azacitidin ali decitabin, v kombinaciji z venetoklaksom. Kombinacija omogoča več doseženih remisij in podaljšano celokupno preživetje v primerjavi s HMA v monoterapiji (5,8). Uvajanje zdravljenja je priporočeno hospitalno vsaj prve tri dni, saj lahko pride do sindroma tumorske lize, ki ga preprečujemo s postopnim dviganjem odmerka venetoklaksa, natančnim laboratorijskim in kliničnim spremljanjem, ustrezno hidracijo in urikozuriki. Ob povišanem številu levkocitov $>25 \times 10^9/l$ pred začetkom zdravljenja se svetuje citoredukcija s hidroksiureo. Odmerek venetoklaksa je potrebno ustrezno zmanjšati, če bolniki sočasno prejemajo CYP3A inhibitorje (npr.posakonazol) in P-gp inhibitorje (npr.amiodaron). Za razliko od HMA v monoterapiji, kjer (ne)uspeh zdravljenja ocenjujemo po 4-6 krogih, se pri kombinaciji HMA+venetoklaks punkcija kostnega mozga opravi že v prvem krogu, na 21. do 28. dan zdravljenja. Na podlagi izvida punkcije se odločamo o nadaljnjih odmerkih zdravil oz. intervalu brez zdravljenja. Bolniki, ki dosežejo remisijo s kombinacijo HMA in venetoklaksa, lahko zdravljenje nadaljujejo z alogensko presaditvijo, če jim psihofizično stanje to dopušča (8,9). Starejše, manj fit bolnike še vedno lahko zdravimo s HMA v monoterapiji; za tako zdravljenje so najbolj primerni bolniki s počasi proliferirajočo AML in brez kritičnih citopenij. Zdravljenje s HMA z ali brez venetoklaksa se priporoča do progressa bolezni oziroma nesprejemljive toksičnosti (5).

Pri starejših od 75 let ali pri tistih s komorbidnostmi je bil do pred kratkim na voljo glasdegib v kombinaciji z nizkimi odmerki citarabina (20 mg s.c./12 h 10 dni), vendar ga glede na nizko učinkovitost nove ELN smernice ne priporočajo več (8). Nizki odmerki citarabina v monoterapiji se v Sloveniji večinoma ne uporabljajo, ker zdravilo ni za domačo uporabo. Tudi sicer je tako zdravljenje malo učinkovito (neučinkovito pri AML visokega tveganja) in je priporočeno le za najbolj krhke bolnike (8).

Za bolnike z IDH1 in IDH2 mutacijo obstajata tarčni zdravili, ivosidenib in enasidenib; v Sloveniji bo kmalu na voljo ivosidenib. Zdravilo se je izkazalo za uspešno pri zdravljenju v kombinaciji z azacitidinom, za krhke bolnike pa tudi v monoterapiji (8).

Najbolj krhke bolnike (ECOG in CCI ≥ 3) lahko zdravimo tudi zgolj simptomatsko s transfuzijami, antibiotiki, analgetiki, idr. Ob visokem številu levkocitov se lahko daje hidroksiurea (8).

Na splošno pa tudi za starejše bolnike velja, da vzročno zdravljenje bolj koristi kot simptomatsko, saj zmanjša simptome bolezni, izboljša kvaliteto življenja in podaljša življenje (5).



Slika 2. Algoritem odločanja o izbiri zdravljenja pri starejših bolnikih z AML. (DA – daunorubicin, citarabin, GO – gemtuzumab ozogamicin, HMA – hipometilacijski agens, t-AML: s terapijo povzročena AML, AML-MRC: AML z mielodisplastičnimi spremembami, aloPKMC- alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic).

Literatura

1. Schiffer CA, Gurbuxani S. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of acute myeloid leukemia. Dostopno 25.9.2022 na URL: www.uptodate.com
2. Almeida AM, Ramos F. Acute myeloid leukemia in the older adults. *Leuk Res Rep.* 2016;6:1-7.
3. Arber DA, Erba HP. Diagnosis and Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia With Myelodysplasia-Related Changes (AML-MRC). *Am J ClinPathol* 2020 Nov 4;154(6):731-741.
4. Larson RA, Klepin HD. Pretreatment evaluation and prognosis of acute myeloid leukemia in older adults. Dostopno 25.9.2022 na URL: www.uptodate.com

5. Larson RA. Acute myeloid leukemia: Management of medically-unfit adults. Dostopno 25.9.2022 na URL: www.uptodate.com
6. Salzman SH. The 6-min walk test: clinical and research role, technique, coding and reimbursement. *Chest* 2009; 135(5): 1345-52.
7. Tsoi K, Chan J, et al. Cognitive tests to detect dementia: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015; E1-E9.
8. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140 (12): 1345–1377.
9. DiNardo CD, Wei AH; How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood* 2020; 135 (2): 85–96.

Sekundarna AML: prognoza in možnosti zdravljenja (nova zdravila ali intenzivno zdravljenje z visokimi odmerki ARA-C)

Biljana Todorova, Ana Bošković
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Sekundarna akutna mieloična levkemija (s-AML) je levkemija z neugodnim tveganjem, ki se razvije iz predhodne hematološke bolezni (npr. mielodisplastičnega sindroma, kronične mielomonocitne levkemije ali mieloproliferativne neoplazme itd.) ali AML po predhodni citotoksični kemoterapiji ali obsevanju (t-AML). Podtip AML, ki predstavlja kar 25-34% vseh AML diagnoz, je tudi AML z mielodisplastičnimi spremembami (ms-AML). Slaba prognoza je vezana na višjo starost bolnikov in na višjo stopnjo neugodne citogenetike in neugodnih mutacij kot pri de novo AML. (1) NGS nam je zadnje čase omogoča diagnostiko s-AML. Zdravljenje bolnikov s/t AML z alogensko PKMC (bolniki, ki so primerni za PKMC) je še vedno edina možnost ozdravitve. Številni bolniki, neprimerni za alogensko PKMC s s-AML iz predhodne hematološke bolezni so bili pred transformacijo zdravljeni z hipometilizirajočimi agensi (HMA) npr. azacitidinom ali decitabinom. Prognoza je pri teh bolnikih najslabša z celokupnim preživetjem (OS) samo 4.2 meseca. (2)

Možnosti zdravljenja

Standardna možnost zdravljenja je intenzivna kemoterapija. In sicer standardno indukcijsko zdravljenje DA 3+7, glede na citogenetsko-molekularne spremembe, kombiniramo z midostavrinom (FLT3 pozitivna – izboljša 4 letni OS za 7,1%), gemtuzumab ozogamicinom, kladribinom ali etopozidom. Konsolidacija z HD ARA-C, sledi pri bolnikih, ki so dosegli hematološko remisijo. FLAG IDA in HD ARA-C z mitoksantronom sta prav tako priporočena za indukcijsko zdravljenje. (3)

V MRC AML 15 raziskavi so primerjali daunorubicin in ARA-C (DA 3+7) ter DA plus etopozid (ADE) in ADE ter FLAG-IDA pri mlajših bolnikih (<60 let) z s-AML. Rezultati niso pokazali bistvene razlike v OS ali odgovoru na indukcijo, pokazali pa so nižji odstotek relapsov pri FLAG-IDA v primerjavi z DA/ADE. 5-letno preživetje je bilo višje pri FLAG-IDA (37% vs. 27%). (4)

HMA + venetoklaks je predvsem pri populaciji >60 let v primerjavi z intenzivno kemoterapijo in terapijo nizke intenzitete brez venetoklaksa pokazal višjo stopnjo celokupnega odgovora in celokupnega odgovora z nepopolno hematološko regeneracijo (CR/CRi) (39% vs. 25%) ter višji OS (1-letni OS 34% vs. 17%). Razlike so bile najbolj očitne v skupini s-AML brez neugodnih citogenetskih sprememb ali neugodnih mutacij. V skupini z neugodnimi spremembami je bila prognoza podobno slaba ne glede na zdravljenje (srednji OS 3-5 mesecev). Najboljše preživetje so imeli bolniki zdravljeni s HMA + venetoklaksom, ki mu je sledila aloPKMC (3-letni OS 33% vs. 8% pri ne transplantiranih). (1)

Novejše zdravljenje z liposomalnim daunorubicinom in citarabinom (CPX-351) je v primerjavi z intenzivno kemoterapijo z DA 3+7 v skupini bolnikov starih 60-75 let pokazalo izboljšanje 5-letnega preživetja iz 10% na 18%. Regeneracija je bila pri CPX-351 daljša za 7 dni, kljub temu ni bilo razlike v zgodnji 30-dnevni smrtnosti. (3)

CPX-351 in venetoklaks + azacitidin sta indicirani za starejšo populacijo (>60.let). Izkaže se, da pri bolnikih z AML ni bistvene razlike v OS med obema terapijama (13 mesecev za CPX-351 in 11 mesecev za venetoklaks + azacitidin). Zgodnja smrtnost je bila prav tako podobna (60-dnevna smrtnost: 10% vs. 13%). Pri bolnikih, ki so prejeli CPX-351 je bilo več febrilne nevtropenije in več infekcij ter več kot dvakrat daljša hospitalizacija. (5)

Zaključek

S-AML in ms-AML sta pogosta in neugodna podtipa AML povezana s slabo prognozo. Novejše terapije kot je CPX-351 kažejo dobre rezultate, vendar so potrebne nadaljnje raziskave v smeri zaviranja progresije hematoloških bolezni v AML in zdravljenja ms-AML. Trenutno potekajo raziskave s CPX-351 pri pacientih s s-AML <60. let, zdravljenje s CPX-351 v kombinaciji z glasdegibom pri ms-AML in t-AML, zdravljenje s kombinacijo pevonedistata, citarabina in idarubicina ter številne druge. Glede na heterogenost bolezni in različno starost bolnikov se še vedno o zdravljenju odločamo individualno. (2)

Literatura

1. Short NJ, Venugopal S, Qiao W, Kadia TM, Ravandi F, Macaron W, et al. Impact of frontline treatment approach on outcomes in patients with secondary AML with prior hypomethylating agent exposure. *Journal of Hematology & Oncology*. 2022;15(12):1-10.
2. Koenig KL, Sahasrabudhe KD, Sigmund AM, Bhatnagar B. AML with Myelodysplasia-Related Changes: Development, Challenges, and Treatment Advances. *Genes (Basel)*. 2020;11(8):845-58.
3. Hartmut D, Andrew HW, Frederick RA, Charles C, Courtney DD, Hervé D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345-77.
4. Russell N, Hills R, Kjeldsen L, Dennis M, Burnett A. Treatment intensification with FLAG-Ida may improve disease control in younger patients with secondary acute myeloid leukaemia: long-term follow up of the MRC AML15 trial. *British Journal of Haematology*. 2022;196(6):1344-7.
5. Matthews AH, Perl AE, Luger SM, Loren AW, Gill SI, Porter DL, et al. Real-world effectiveness of CPX-351 vs venetoclax and azacitidine in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2022;6(13):3997-4005.

Sledenje CBF levkemij z molekularnimi metodami

Saša Anžej Doma ^{1,2}, Njetočka Gredelj ¹

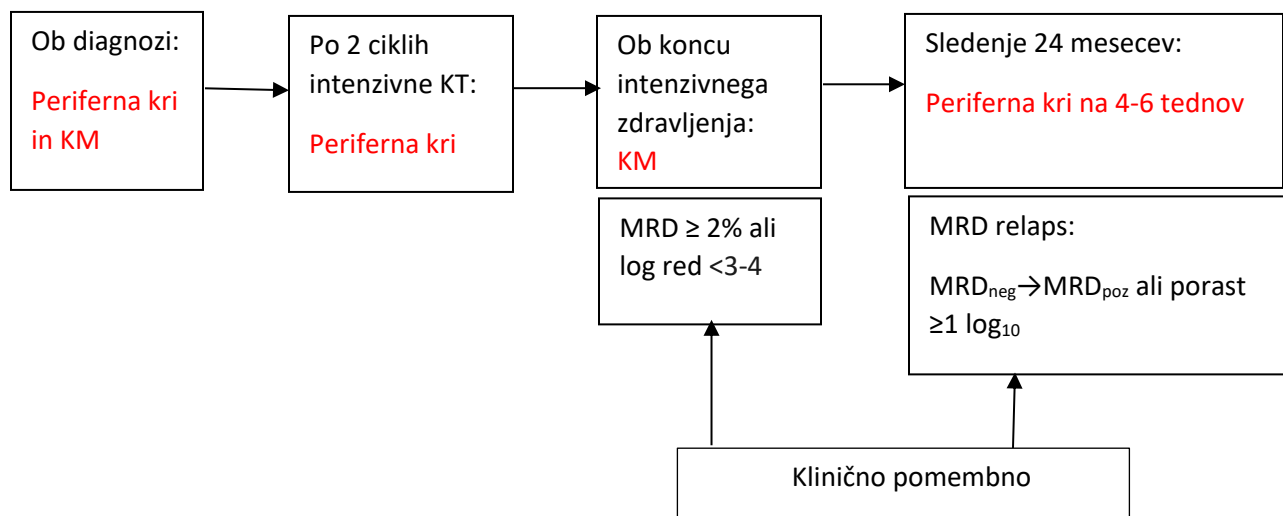
1 Univerzitetni klinični center Ljubljana

2 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

Core binding factor akutna mieloična levkemija (CBF AML) je levkemija, ki jo karakterizira prisotnost bodisi t(8;21)(q22;q22) bodisi inv (16)(p13q22)/t(16;16), kar vodi v tvorbo fuzijskih genov *RUNX1/RUNX1T1* in *CBFB/MYH11*. CBF AML je levkemija nizkega tveganja, ki dobro odgovori na zdravljenje s citozin arabinozidom in običajno ne potrebuje zdravljenja z alogenično PKMC v prvi remisiji. Merjenje prepisov *RUNX1/RUNX1T1* in *CBFB/MYH11* s kvantitativnim PCR (qPCR) omogoča spremljanje minimalne rezidualne bolezni (MRD), ki je pomemben prognostični kazalec uspešnosti zdravljenja in tveganja za relaps, oboje pa vpliva na celokupno preživetje. Vzorec za preiskavo je lahko kri ali kostni mozeg, bolj občutljiv vzorec je kostni mozeg. Negativen MRD rezultat ne pomeni nujno, da je bolezen povsem pozdravljena, možno je, da samo ni zaznavna. Meja zaznavnosti je 10^{-4} do 10^{-5} celic (1).

Nove ELN smernice 2022 (2) priporočajo določitev qPCR iz kostnega mozga in periferne krvi ob diagnozi, nato pa po 2 krogih intenzivne kemoterapije samo iz krvi, pri čemer rezultat ne vpliva na spremembo zdravljenja. Hitro zmanjšanje števila prepisov (za > 3 log) kaže na manjše tveganje za relaps (3). Večjo težo ima določitev MRD iz kostnega mozga ob koncu intenzivnega zdravljenja. Zmanjšanje prepisov za ≥ 4 log po 2–3 krogih konsolidacijske kemoterapije napoveduje dobro preživetje brez relapsa (1). Ne zadostno zmanjšanje števila prepisov (za $< 3-4$ logaritme oz. MRD, ki je $\geq 2\%$) pa pomeni slabšo prognozo in lahko vodi v pripravo bolnika na alogenično presaditev krvotvornih matičnih celic. Pri vseh MRD pozitivnih bolnikih ne pride do relapsa. Prepisi *RUNX1/RUNX1T1* in *CBFB/MYH11* lahko po zaključenem zdravljenju vztrajajo v nizkem številu. Bolnike po zaključenem intenzivnem zdravljenju kontroliramo 2 leti s qPCR iz periferne krvi na 4-6 tednov (2). V tem so nova priporočila ELN različna od lanskih, ki so kot alternativo qPCR iz periferne krvi priporočala sledenje s qPCR na 3 mesece iz kostnega mozga (3).

MRD relaps je definiran kot sprememba negativnega MRD v pozitivni MRD ali porast števila prepisov za $\geq 1 \log_{10}$. V tem primeru je potrebno preiskavo ponoviti čez 4 tedne (1), boljši vzorec je kostni mozeg(3).



Slika 1. Prikaz, kdaj je smiselno določiti MRD s qPCR (KM-kostni mozeg)

Literatura

1. Borthakur G, Kantarjian H. Core binding factor acute myelogenous leukemia-2021 treatment algorithm. *Blood Cancer J* 2021; 16;11(6):114
2. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140 (12): 1345–1377
3. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European Leukemia Net MRD Working Party. *Blood* 2021; 138 (26): 2753–2767

PKM/CAR-T/GVHD

ATIPIČNA PREZENTACIJA GVHD – na kaj moramo biti pozorni

Polona Novak, Nika Kraljić
Univerzitetni klinični center Ljubljana

V sklopu akutne reakcije GVHD vse pogosteje ugotavljamo zabrisano klinično sliko zaradi imunosupresivnega zdravljenja. Ko se po uvedbi kortikosteroidov klinična slika z drisko, kožnimi izpuščaji in jetrno prizadetostjo umiri, se ob znižanju imunosupresije vnetje lahko poveča do te mere, da pride do sekundarne hemofagocitne limfohistiocitoze (HLH), ki pa ni v uradni klasifikaciji GVHD, čeprav gre za zelo težko obliko, ki je v 50 % rezistentna na steroide.

V kolikor ne pride do ustrezne imunske rekonstitucije nezmožnost zaviranja antigenov mikrobov, malignih celic ali avtoinflamatornega procesa, vodi v neustrezno imunsko stimulacijo, kar pa povzroči hiperimunsko stanje oz. citokinsko nevihto. Tak vneten odgovor je neustrezen tudi če ni v terapiji nobenega imunosupresivnega zdravila. Preprost biomarker tega stanja je feritin, ki je v vrednosti nad 10 000 µg/ml zelo sugestiven za diagnozo sHLH, je 96% specifičen in 90% senzitiv. Izpostavljenost GVHD vodi v fenomen "trenirane imunosti", ki po sprožilcu, ki je pogosto HHV6 ali EBV vodi v nekontrolirano hiperinflamatorno stanje.

Ker ni validiranih diagnostičnih kriterijev za sHLH, še posebej ne po alogenski PKMC, je potreben pragmatičen pristop. V kolikor so bolniki po PKMC prizadeti, febrilni, imajo izrazito povišan feritin in nimajo dokazane okužbe (razen znanih sprožilcev HLH), imajo zelo verjetno hiperinflamatorno stanje, ki zahteva takojšno agresivno imunosupresijo, saj se s tem zmanjša umrljivost. Osnova zdravljenja so kortikosteroidi, čeprav je 50% neodzivnih. JAK inhibitorji skupaj z ECP pomagajo zniževati steroide in so učinkovitejši, če so uvedeni dovolj zgodaj. Pomembni so kalcineurinski inhibitorji. IL1 antagonisti se lahko dodajo tudi ob sočasni sepsi. Ravno okužbe so izraziti sprožilci sHLH in čeprav je težko, je ravno v teh stanjih potrebno imunosupresivno zdravljenje, saj se epizode okužbe pogosto končajo z odpovedjo presadka in hudo motnjo v hemostazi. Na koncu pogosto vidimo dihalno odpoved v sklopu difuzne alveolarne krvavitve.

Prekomerna imunska aktivacija med GVHD prizadene matične celice kostnega mozga in nišo v kostnem mozgu, kar vodi v pancitopenijo. Ker pa lahko tudi kortikosteroidi prizadenejo nišo, je potrebno iskati pravo ravnovesje med zadostno imunosupresijo in stranskimi učinki zdravila. Zanimivo je, da ruksolitinib učinkuje predsem z inhibicijo IFN-gama in prav ta inhibicija celo izboljša z GVHD povezano hematopoetsko disfunkcijo.

S transplantacijo povezana trombotična mikroangiopatija (TMA) je znotraj spektra sindromov, ki aktivirajo endotelij (sindrom kapilarnega popuščenja, sindrom vgnezenja, idipatična pljučnica, venookluzivna jetrna bolezen). Lahko se pokaže kot poliserozitis, PRESS ali črevesna TMA. Ob retrospektivni analizi obdukcij je bila TA-TMA prisotna kar v 23% po PKMC. Ker je pri pacientih z GVHD TA-TMA 4x višja, nekateri predlagajo uvrstitev TA TMA v endotelni GVHD. Umrljivost je kar 75-85%, zato je v zadnjih letih ob vedno več poznanih patofizioloških mehanizmih več pozornosti usmerjene v preventivo, v izogibanje endotelnim toksinom, okužbam in optimizaciji kondicioniranj, ki zmanjšajo endotelno poškodbo. Ob pojavu znakov TMA se je zaradi možnega stranskega učinka kalcineurinskega inhibitorja ta zamenjal, vendar so študije pokazale da niti supratherapevtski nivoji kalcineurinskega inhibitorja ne povečajo tveganje za TA-TMA, zamenjavo imunosupresije pa je potrebno opraviti previdno, saj se s tem lahko poslabša GVHD, ki proži endotelni sindrom.

Eden od validiranih markerjev endotelne poškodbe je "easix (The Endothelial Activation and Stress Index) score", ki ocenjuje povezavo endotelne disfunkcije s trombotično mikroangiopatijo in GVHD. Za easix točkovnik potrebujemo le podatek kreatinina, LDH ter število trombocitov in je neodvisen napovedni dejavnik za umrljivost po alogenski presaditvi.

Na našem oddelku smo od I. 2017 do I.2022 zdravili 5 bolnikov na leto, skupno 30 (15%) z aloreaktivnim stanjem, ki je bil atipičen in ga po dosedanjih klasifikacijah v teku zdravljenja niti nismo mogli uvrstiti v GVHD, so imeli pa izjemno visok easix točkovnik. Umrljivost je 56 %, kar je manj kot v literaturi. Glede na številne dileme zdravljenja ostaja glavno vodilo ustrezna imunska rekonstitucija, ki je včasih možna le ob pozitivnem odmerku CD34+ celic.

Literatura

1. Sandler RD et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)—time to reappraise with modern diagnostic and treatment strategies? BMT 2020.
2. Young JA et al. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis. BMT 2021.
3. Müskens KF et al. Hematopoietic Dysfunction during Graft-Versus-Host Disease: A Self-Destructive Process? Cells 2021.

Kemosenzitivni ali neodzivni relaps difuznega velikoceličnega limfoma B: mesto PKMC in CAR-T

Barbara Jezeršek Novaković
Onkološki inštitut Ljubljana

Neodziven (refraktaren) difuzni velikocelični limfom B (DVCLB) pomeni bolezen, pri kateri s prvim zdravljenjem ni bila dosežena popolna remisija opredeljena bodisi s PET/CT ali s CT v skladu z Lugano kriteriji. Ponovljen DVCLB (relaps) pomeni bolezen, ki se je ponovila po predhodno potrjeni popolni remisiji bodisi s PET/CT ali s CT v skladu z Lugano kriteriji.

Ocena pred zdravljenjem ponovitve DVCLB vključuje oceno zmogljivosti/primernosti za visokodozno zdravljenje ali CAR T terapijo (stanje zmogljivosti po WHO, Charlson comorbidity index), ponovno zamejitev bolezni in oceno prognoze (mednarodni prognostični indeks - IPI, trajanje remisije, patohistološki dejavniki – preureditev MYC).

Zgodnji prvi relaps ali neodzivni DVCLB

Priporočena je proti CD19 usmerjena CAR T terapija z lisokabtagen maraleucelom ali aksikabtagen ciloleucelom (nimata odobritve v tej indikaciji!) zaradi boljšega nadzora nad boleznijo v raziskavah faze 3 (Locke et al, Kamdar et al) v primerjavi z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC). Boljši nadzor v primerjavi z avtologno PKMC pa ni bil dokazan za tisagenlecleucel (Bishop et al). Priporočilo stopnje 1B. Ker te terapije še nimajo odobritve, je sprejemljiva opcija avtologna PKMC.

Pozni prvi relaps

Priporočena je reševalna kemoterapija, ki ji sledi avtologna PKMC – ta predstavlja standardno zdravljenje, ki omogoča dolgotrajno preživetje pri približno polovici bolnikov in omogoča boljše celokupno preživetje v primerjavi s samo reševalno terapijo (Philip et al). Priporočilo stopnje 2C – avtologna PKMC ima prednost pred CAR T terapijo. Avtologna PKMC sicer ni bila direktno primerjana s CAR T terapijo pri zdravljenju poznih relapsov.

Odgovor na reševalno kemoterapijo določimo na osnovi PET/CT preiskave s pet-točkovno Deauvillovo skalo v skladu z Lugano kriteriji. Popolna remisija – bolniki s popolno remisijo (Deauville 1 do 3) in izbrani bolniki z Deauville 4 nadaljujejo z avtologno PKMC. Slabša remisija – za bolnike s slabšo delno remisijo, tiste brez odgovora na zdravljenje ali z napredovanjem bolezni (Deauville 5 in večina bolnikov z Deauville 4) je primernejša CAR T terapija.

Obsežna metaanaliza 12 raziskav z avtologno PKMC (313 bolnikov s ponovljenim DVCLB) je potrdila prediktivno vrednost PET preiskave po reševalni kemoterapiji (Terasawa et al), saj so

imeli bolniki s kemorefraktarno boleznijo (pozitiven PET po reševalni terapiji) v primerjavi s tistimi s kemosenzitivno boleznijo krajše preživetje brez napredovanja bolezni (HR 4.3; 95% CI 3.1-6.0). Tudi druge raziskave so potrdile boljše izhode avtologne PKMC pri bolnikih s kemosenzitivno boleznijo (Armand et al, Roland et al, Filmont et al, Dickinson et al, Sauter et al). Bolniki z delnim odgovorom pred PKMC imajo 30 do 60% verjetnost preživetja brez bolezni pri 3 do 5 letih, za primerjavo – tisti, ki so neodzivni na reševalno kemoterapijo, imajo preživetje brez bolezni <10 do 20% (Vose et al).

Približno polovica bolnikov z neodzivnim DVCLB doseže popolno remisijo s CAR T terapijo, pri nekaterih remisija traja > 3 leta. Potrebna pa je natančnejša opredelitev trajanja odgovora (Neelapu et al, Schuster et al).

Za zdravljenje kemosenzitivnih poznih ponovitev DVCLB je primernejša terapija avtologna PKMC, v primeru primarno neodzivnih, zgodnjih ponovitev ali ponovitev, ki so neodzivne na reševalno kemoterapijo, pa je terapija izbora glede na znane podatke CAR T terapija.

Literatura

1. Locke FL, et al. N Engl J Med 2022; 386:640.
2. Kamdar M, et al. [Abs_#91]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2021.
3. Bishop MR, et al. N Engl J Med 2022; 386:629.
4. Philip T et al. N Engl J Med 1995; 333:1540.
5. Terasawa T et al. Oncologist 2010; 15:750.
6. Armand P et al. Br J Haematol 2013; 160:608.
7. Roland V et al. Bone Marrow Transplant 2011; 46:393.
8. Filmont JE et al. Cancer 2007; 110:1361.
9. Dickinson M et al. Br J Haematol 2010; 150:39.
10. Sauter CS et al. Blood 2015; 125:2579.
11. Vose JM, et al. J Clin Oncol 2001; 19:406.
12. Neelapu SS et al. N Engl J Med 2017; 377:2531.
13. Schuster SJ et al. N Engl J Med 2017; 377:2545.

Kemosenzitivni ali neodzivni relaps difuznega velikoceličnega limfoma B: mesto PKMC in CAR T

Matjaž Sever
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

Z novimi pristopi zdravljenja s CAR-T celicami se je zdravljenje difuznega velikoceličnega B limfoma (DVCBL) v zadnjih letih spremenilo. Na razpolago imamo več CAR-T celičnih pripravkov z rezultati zdravljenj na različnih stopnjah bolezni.

DVCBL s kasnejšim relapsom ali rezistentno boleznijo

Tisagenlecleucel so preizkusili v raziskavi faze 2 na 93 bolnikih z R/R DVCBL po avtologni PKMC oz. če niso bili primerni za zdravljenje s PKMC. Dosegli so celokupen odgovor pri 52% bolnikov in popoln odgovor pri 40% bolnikov. Sindrom citokinskega sproščanja (CRS) se je pojavil pri 22% bolnikov, nevrotoksičnost pa pri 12% bolnikov (1).

Axicabtagen ciloleucel so preizkusili v raziskavi faze 2 na 111 bolnikih z R/R DVCBL, mediastinalnim DVCBL ali FL po transformaciji v DVCBL. Dosegli so celokupen odgovor pri 82% bolnikov in popoln odgovor pri 54% bolnikov. CRS stopnje 3 in več se je pojavil pri 13% bolnikov, nevrotoksičnost pa pri 28% bolnikov (2).

Lisocabtagene maraleucel so preizkusili v multicentrični raziskavi na 344 bolnikih z R/R DVCBL. Dosegli so celokupen odgovor pri 73% bolnikov in popoln odgovor pri 53% bolnikov. CRS se je pojavil pri 42% bolnikov, nevrotoksičnost pa pri 30% bolnikov (3).

DVCBL in zdravljenje drugega reda

Tisagenlecleucel so preizkusili pri bolnikih z DVCBL, ki niso bili odzivni na zdravljenje oz. je prišlo do napredovanja znotraj 12 mesecev po prvem zdravljenju. V raziskavi faze 3 so 322 bolnikov randomizirali v skupini s tisagenlecleucelom in standardno kemoterapijo, ki ji je sledila avtologna PKMC. Pri bolnikih, ki so zadostili pogojem raziskave so sledili odgovor pri 46,3% napram 42,5% z enakim časom do napredovanja bolezni 3 mesece. Tisagenlecleucel se ni izkazal kot bolj učinkovit v tej skupini bolnikov napram uveljavljenim pristopom (4).

Axicabtagen ciloleucel so preizkusili v raziskavi faze 3 na 359 bolnikih, polovica jih je prejela CAR-T, polovica pa standardno zdravljenje (kemoterapija in avtologna PKMC). Odgovor so sledili pri 83% napram 50%, čas do napredovanja 8,3 napram 2 meseca in celokupno preživetje po dveh letih 61% napram 52%. CRS st. 3 in več so sledili pri 6% in nevrotoksičnost pri 21% bolnikov (5).

Lisocabtagene maraleucel so preizkusili v raziskavi faze 3 na 184 bolnikih. Čas do napredovanja je znašal 10,1 napram 2,3 meseca in celokupno preživetje po dveh letih 61% napram 52%. CRS st. 3 in več so sledili pri 1% in nevrotoksičnost pri 4% bolnikov (6).

DVCBL in zdravljenje prvega reda

Axicabtagen ciloleucel pri bolnikih z DVCBL z visokim tveganjem so preizkusili v raziskavi faze 2 na 40 bolnikih. Celokupni odgovor so dosegli pri 89%, popolni pa pri 78% bolnikov. Po mediani 15,9 mesecih spremljanja je 73% bolnikov še vedno imelo odgovor. CRS st. 3 in več so sledili pri 8% in nevrotoksičnost pri 23% bolnikov (7).

Zdravljenje DVCBL v Sloveniji, kjer imamo na razpolago samo tisagenlecleucel od CAR-T celične terapije, poteka po že uveljavljenem algoritmu. S pridobitvijo novih CAR-T, tako komercialnih kot akademskih, se bo tovrstno zdravljenje prestavilo v zgodnejše rede terapij.

Literatura

1. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):45-56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30501490.
2. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017 Dec 28;377(26):2531-2544.
3. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet.* 2020 Sep 19;396(10254):839-852.
4. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022 Feb 17;386(7):629-639.
5. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ et al. Investigators and Contributing Kite Members. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022 Feb 17;386(7):640-654.
6. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2022 Jun 18;399(10343):2294-2308. 6. Erratum in: *Lancet.* 2022 Jul 16;400(10347):160. PMID: 35717989.
7. Neelapu SS, Dickinson M, Munoz J, Ulrickson ML, Thieblemont C et al. Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial. *Nat Med.* 2022 Apr;28(4):735-742. doi: 10.1038/s41591-022-01731-4.

Za pomoč pri izvedbi srečanja se zahvaljujemo pokroviteljem (našteto po abecednem seznamu):

Amgen

AptaMedica

Bauschhealth

Genesis

Krka

Lek

Lenis

Licentis

MSD

Novonordisk

Roche

Sobi

Stada

SWIXX BioPharma

Takeda

Teva



ZHS

Združenje hematologov
Slovenije