Novosti u liječenju hematoloških neoplazmi

Pahek, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:969053

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Pahek

Novosti u liječenju hematoloških neoplazmi

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom **prof. dr. sc. Vlatka Pejše** i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2107./2018.

KRATICE

ABVD – doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin

ALL – akutna limfoblastična leukemija

AML – akutna mijeloična leukemija

ATRA – sve-trans-retinoična kiselina

BEACOPP – bleomicin, etopozid, doksorubicin, ciklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon

BV – brentuximab vedotin

DLBCL – difuzni B - velikostanični limfom

FDG - PET – 18-fluorodeoksiglukoza pozitronska emisijska tomografija

HL – Hodgkinov limfom

HRS – Hodgkinove i Reed-Sternbergove stanice

IFRT – engl. involved field radiotherapy

kHL – klasični Hodgkinov limfom

KLL – kronična limfocitna leukemija

KML – kronična mijeloična leukemija

KR – kompletna remisija

MM – multipli mijelom

MPN – mijeloproliferativni zloćudni tumori

MRD (engl. mininal residual disease) – minimalna ostatna bolest

ORR (engl. overall response rate) – stopa ukupnog odgovora na liječenje

OS (engl. overall survival) – sveukupno preživljenje

PFS (engl. progression free survival) – preživljenje bez progresije bolesti

Ph – Philadelphia

PR – parcijalna remisija

Rd – lenalidomid, deksametazon

R/R – relapsna/refrakterna

RRMM – relapsni/refrakterni multipli mijelom

TKI (engl. tyrosine kinase inhibitors) – inhibitori tirozin kinaze

TKMS – transplantacija krvotvornih matičnih stanica

TTP (engl. time to progression) – vrijeme do progresije bolesti

VCD – bortezomib, ciklofosfamid, deksametazon

VRD – bortezomib, lenalidomid, deksametazon

VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon

SADRŽAJ

1. Sažetak
2. Summary
3. Uvod……1
4. Kronična limfocitna leukemija……2
   4.1. Liječenje……2
      4.1.1. Obinutuzumab……3
      4.1.2. Ibrutinib……4
      4.1.3. Idealisib……4
      4.1.4. Venetoclax……5
5. B - Akutna limfoblastična leukemija……6
   5.1. Liječenje……6
      5.1.1. Blinatumomab……6
      5.1.2. Inotuzumab ozogamicin……8
6. Akutna mijeloična leukemija……10
   6.1. Liječenje……10
      6.1.1. Venetoclax……11
   6.2. Akutna promijelocitna leukemija……11
      6.2.1. Liječenje……12
         6.2.1.1. ATRA……12
         6.2.1.2. Arsenov trioksid……13
7. Mijeloproliferativni zloćudni tumori……14
   7.1. Ph pozitivne MPN: Kronična mijeloična leukemija……14
      7.1.1. Liječenje……14
         7.1.1.1. Imatinib……15
         7.1.1.2. Dasatinib……15
         7.1.1.3. Nilotinib……16
         7.1.1.4. Bosutinib……17
         7.1.1.5. Ponatinib……17
   7.2. Ph negativne MPN: policitemija vera, esencijalna trombocitemija, primarna mijelofibroza……18
      7.2.1. Ruxolitinib……18
8. Multipli mijelom……20
   8.1. Liječenje……20
      8.1.1. Imunomodulatori……21
         8.1.1.1. Lenalidomid……21

8.1.1.2. Pomalidomid……22
8.1.2. Inhibitori proteasoma……22
8.1.2.1. Bortezomib……23
8.1.2.2. Karfilzomib……23
8.1.2.3. Ixazomib……24
8.1.3. Inhibitor deacetlaze histona: panobinostat……25
8.1.4. Monoklonska protutijela……26
8.1.4.1. Daratumumab……26
8.1.4.2. Elotuzumab……26
9. Hodgkinov limfom……28
9.1. Liječenje……28
9.1.1. Brentuximab vedotin……29
9.1.2. „Checkpoint inhibitori“: nivolumab i pembrolizumab……30
10. Non – Hodgkinovi limfomi……32
10.1. Difuzni B – velikostanični limfom……32
10.1.1. Liječenje……32
11. Zahvale……34
12. Literatura……35
13. Životopis……44

Novosti u liječenju hematoloških neoplazmi

Sažetak

Kristina Pahek

Hematologija je iznimno dinamično područje u medicini, posebno dio vezan za hematološke zloćudne tumore. Stalno se provode nova klinička ispitivanja kojima se sve više spoznaje o patogenezi i genetici zloćudnih hematoloških tumora. To je dovelo do razvoja brojnih novih „pametnih“, ciljanih lijekova, ali i efikasnijih kemoterapijskih protokola čime se značajno poboljšalo i produljilo preživljenje tih bolesnika. Ovaj će pregledni rad prikazati nove lijekove u hematološkim zloćudnim tumorima s naglaskom na B - stanične tumore. Kemoterapija, radioterapija i transplantacija matičnih stanica koštane srži standardni su pristup liječenja ove heterogene skupine bolesti. Novi lijekovi koji se koriste u liječenju B - staničnih neoplazmi su inhibitori tirozin kinaza, BCL-2 inhibitori, monoklonska protutijela, imunomodulatori, inhibitori proteasoma te tzv. „checkpoint“ inhibitori. Ovi lijekovi ciljano djeluju protiv nekog signalnog puta aktiviranog u tumorskoj stanici ili protiv neke molekule koja je izražena na zloćudnim stanicama, a neki od njih potiču imunološki sustav u borbi protiv tumorskih stanica. Zbog svog ciljanog mehanizma djelovanja, izazivaju manje nuspojava i lakše se podnose pa su pogodni za liječenje bolesnika s drugim pridruženim bolestima što se posebno odnosi na starije bolesnike.

Novel approaches in the treatment of hematologic neoplasms

Summary

Kristina Pahek

Hematology is a very dynamic part of medicine, especially the part which includes hematologic malignant tumors. New clinical trials are often performed, which lead to better understanding of the pathophisiology and genetics of hematologic malignant tumors. This has lead to the development of new, targeted drugs and also more efficient chemotherapy protocols, which significantly improved and prolonged survival of these patients. This review describes new drugs used in the treatment of hematologic malignant neoplasms with a higlight on B-cell neoplasms. Chemotherapy, radiotherapy, and stem cell transplantation are the standard therapeutic approach in the treatment of this hetergeneous group of diseases. New drugs which are used in the treatment of B-cell neoplasms are tyrosine kinase inhibitors, BCL-2 inhibitors, monoclonal antibody, immunomodulators, proteasome inhibitors and checkpoint inhibitors. These drugs have a targeted action against some signaling pathways activated in the tumor cells or against certain molecules expressed on malignant cells; some of them enhance the immune response against tumor cells. Because of the targeted mechanism of action these drugs cause fever side effects and they are much more easily tolerated, so they are eligible for the treatment of patients with other comorbidities, especially for older patients.

3. Uvod

Hematologija je iznimno dinamično područje u medicini, posebno dio vezan za hematološke zloćudne tumore. Stalno se provode nova klinička ispitivanja kojima se sve više spoznaje o patogenezi i genetici zloćudnih hematoloških tumora. To je dovelo do razvoja brojnih novih „pametnih“, ciljanih lijekova, ali i efikasnijih kemoterapijskih protokola čime se značajno poboljšalo i produljilo preživljenje tih bolesnika. Mnogi od tih lijekova ciljano djeluju protiv neke molekule izražene na malignoj stanici, signalnog puta ili genetske mutacije. Zbog tog svog ciljanog djelovanja, izazivaju i manje nuspojava i lakše se podnose. Za razliku od novih „pametnih“ lijekova, standardni kemoterapijski lijekovi djeluju neselektivno što znači da ubijaju maligne stanice, ali i zdrave stanice koje se brzo dijele, čime izazivaju puno više nuspojava i ponekad se ne mogu davati u punim terapijskim dozama jer bi izazvali preveliku toksičnost za pacijenta. To se posebno odnosi na starije bolesnike s drugim pridruženim bolestima, ali i općenito sve bolesnike s lošim psihofizičkim stanjem. Kako se većina hematoloških zloćudnih tumora javlja u starijoj životnoj dobi, ti bolesnici često, što zbog drugih pridruženih bolesti, što zbog općenito lošijeg psihofizičkog stanja, nisu podobni za liječenje agresivnim kemoterapijskim protokolima pa su se tu novi „pametni“, ciljani lijekovi pokazali korisnim i djelotvornim.

Ovaj će pregledni rad prikazati nove lijekove u hematološkim zloćudnim tumorima s naglaskom na B - stanične tumore.

4. Kronična limfocitna leukemija

Kronična limfocitna leukemija je B - stanični zloćudni tumor s različitim tijekom bolesti koji je još uvijek neizlječiv. Karakterizirana je proliferacijom i nakupljanjem monoklonalnih realtivno zrelih B - stanica u perifernoj krvi, koštanoj srži i limfnom tkivu (limfni čvorovi, jetra i slezena). Stanice KLL izražavaju B - stanične antigene na svojoj površini: CD19, CD20, CD23, a karakteristična oznaka KLL stanica je CD5 antigen (Vrhovac i sur., 2008). Signalizacija putem površine imunoglobulina koji čini najveći dio B - staničnog receptora i različite promjene u genomu najvažniji su patogenetski čimbenici u KLL. Interakcija KLL stanica i stanica mikrookoliša, koje luče različite citokine, kemokine i faktore rasta, pridonosi preživljenju KLL stanica (Kipps i sur., 2017). Nađene su brojne citogenetske i molekularne promjene koje su važne za prognozu i liječenje bolesti. U više od 50% bolesnika javlja se delecija dugog kraka kromosoma 13 (del 13q) uz koju se veže dobra prognoza i dugi medijan preživljenja. Najznačajnije su delecija dugog kraka kromosoma 11 (del 11q) gdje se nalazi *ATM* gen koji nosi uputu za popravak DNA te delecija kratkog kraka kromosoma 17 (del 17p) koja je često udružena s mutacijom *TP53* gena koji sudjeluje u regulaciji staničnog ciklusa. Obje genetske promjene povezane se s lošom prognozom (Bose & Gandhi, 2017 ; Hallek, 2017). Povećana ekspresija antiapoptotičkog BCL-2 proteina nađena je u više od 95% bolesnika s KLL. Povećana ekspresija može biti posljedica poremećaja na post-transkripcijskoj razini: hipometilacije *BCL-2* gena ili nedostatka mikroRNA (miRNA) 15 i 16 koje se nalaze na kromosomu 13 (13q14), a delecija kromosoma 13 nalazi se u više od 50% bolesnika s KLL. BCL-2 suprimira apoptozu što dovodi do preživljenja malignih stanica (Itchaki & Brown, 2016). Za prognozu bolesti još su važni status mutacije gena varijabilne regije teškog lanca imunogobulina (*IGVH*) te ekspresija molekula CD38 i ZAP70. Nemutirani *IGVH* povezan je s lošom prognozom, a ekspresija CD38 i ZAP70 često korelira s ekspresijom nemutiranog *IGVH* i povezana je s lošom prognozom (Chung i sur., 2017). U određivanju proširenosti bolesti koriste se Rai (niski rizik 0; srednji rizik 1-2; visoki rizik 3-4) i/ili Binet (A - C) klasifikacija (Hallek M. i sur., 2018).

4.1. Liječenje

Liječenje KLL napredovalo je zadnjih godina. Bolje razumijevanje patofiziologije bolesti omogućilo je razvoj novih lijekova pa se danas osim standardnog kemoterapijskog liječenja (alkilirajući lijekovi – klorambucil, analozi purina – fludarabin) i monoklonskih protutijela (rituximab i ofatumumab – usmjerena protiv CD20 antigena; alemtuzumab – usmjereno protiv CD52 antigena) u liječenju primjenjuju novi lijekovi, inhibitori kinaza, koji ciljaju signalizaciju putem B - staničnog receptora: ibrutinib, idealisib; inhibitori BCL-2 obitelji antiapoptotičkih proteina: venetoclax te novo, anti-CD20 monoklonsko protutijelo obinutuzumab (Petitjohn &

Ma, 2017). Kada se određuje plan liječenja, treba uzeti u obzir nekoliko čimbenika uključujući status mutacije gena varijabilne regije teškog lanca imunoglobulina (*IGVH*), promjene u genomu (prisutnost delecije 17p i/ili mutacije TP53), dob bolesnika i prisutne druge bolesti (Kipps i sur., 2017). Istraživanja su pokazala da liječenje u asimptomatskoj ili ranoj fazi KLL (Rai <3, Binet A i B) nije potrebno te se preporučuje praćenje bolesti. Aktivno liječenje potrebno je kod simptomatske ili uznapredovale KLL (Rai 3 i 4, Binet C). U prvoj liniji liječenja, za bolesnike mlađe od 65-70 godina s dobrim psihofizičkim statusom i bez pridruženih bolesti obično se primjenjuje kombinacija rituksimaba, fludarabina i ciklofosfamida (R - FC) koja se pokazala efikasnom kod bolesnika s mutiranim *IGVH*, dok bolesnici s delecijom 17p često razvijaju rezistenciju. Uz liječenje R - FC protokolom zabilježena je značajna neutropenija te veća učestalost infekcija pa taj protokol nije pogodan za starije bolesnike s pridruženim bolestima. Kod njih se mogu primijeniti kombinacije rituksimaba i bendamustina (RB), klorambucila i rituksimaba (CR) te ofatumumaba i klorambucila. Danas je prva linija liječenja za starije bolesnike s KLL i one s izraženijim komorbiditetima kombinacija obinutuzumaba i klorambucila jer je značajno učinkovitija od kombinacije rituksimaba i klorambucila. Kod bolesnika s delecijom 17p te kod relapsne ili refrakterne KLL učinkoviti su inhibitori tirozin kinaza i venetoclax (Hallek M. i sur., 2018).

4.1.1. Obinutuzumab

Obinutuzumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo, tip II, usmjereno protiv CD20 molekule. Protutijelo ima dodatne strukturne promjene koje omogućuju bolju aktivnost lijeka. Selektivnije se veže za ekstracelularnu domenu CD20 molekule, sa smanjenom internalizacijom što omogućuje bolju ADCC (stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima) reakciju čvršćim vezanjem na Fcγ receptor tipa III na efektornim stanicama. Također, modifikacija u zglobnoj regiji protutijela omogućuje direktnu citotoksičnost. Te modifikacije povezane su s većom efikasnošću lijeka u usporedbi s rituximabom u pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima (Goede, Klein & Stilgenbauer, 2015). U fazi III CLL-11 ispitivanja njemačke CLL grupe (GCLLSG) uspoređivane su kombinacije klorambucila, obinutuzumaba i klorambucila te rituximaba i klorambucila. U ispitivanje su uključeni novodijagnosticirani bolesnici (medijan godina - 73) sa značajnim komorbiditetima. Kombinacija obinutuzumaba i klorambucila pokazala se superiornom u odnosu na kombinaciju rituksimaba i klorambucila u ukupnom odgovoru na liječenje (ORR), duljini PFS te većem postotku KR i većem negativnom postotku MRD, no OS je bilo podjednako za kombinacije obinutuzumaba i klorambucila te rituksimaba i klorambucila, ali značajno veće u odnosu na grupu koja je primala samo klorambucil (Goede V. i sur., 2015). Na temelju rezultata te studije kombinacija obinutuzumaba i klorambucila odobrena je kao prva linija liječenja starijih bolesnika s KLL sa zanačajnim komorbiditetima (Goede, Klein & Stilgenbauer, 2015). Obinutuzumab se dobro podnosi, no često se javljaju

infuzijske reakcije, posebno prilikom prve primjene lijeka. Također, često se javljaju hematološke nuspojave: neutropenija i trombocitopenija (Chung & Lee, 2014).

4.1.2. Ibrutinib

Ibrutinib je mala molekula koja inhibira BTK enzim (Brutonova tirozin-kinaza). Stvara kovalentnu vezu s cisteinskim ostatkom enzima, ireverzibilno ga inhibira i prekida signale preživljenja posredovane receptorom B - stanica. Osim BTK, inhibira i druge kinaze (Lee, Rattu & Kim, 2016). U multicentričnu fazu III RESONATE studije uključeni su bolesnici s R/R KLL koji su primali ibrutinib ili ofatumumab. U skupini bolesnika koja je primala ibrutinib PFS nije postignut, dok je za ofatumumab iznosio 8.1 mjeseci u medijanu praćenja od 9.4 mjeseci. OS u vremenu praćenja za skupinu koja je primala ibrutinib bio je značajno veći (90%) u odnosu na skupinu koja je primala ofatumumab (81%) (Byrd i sur., 2014). U fazi II RESONATE-17 studije ibrutinib je ispitivan u skupini bolesnika s R/R KLL s delecijom 17p. Za vrijeme praćenja od 13 mjeseci postignut je ORR 82.6%, dok medijan PFS-a nije postignut (O'Brien i sur., 2015). Na temelju tih studija ibrutinib je odobren za liječenje bolesnika s KLL nakon prethodno jedne linije liječenja te kao bilo koja linija liječenja u bolesnika s delecijom 17p (Pettijohn & Ma, 2017). U fazi III RESONATE-2 studije uspoređivani su ibrutinib i klorambucil u bolesnika mlađih od 65 godina s prethodno neliječenom KLL. U vremenu praćenja od 24 mjeseci ibrutinib je doveo do značajnog poboljšanja u PFS koji za ibrutinib nije dosegnut (18.9 mjeseci za klorambucil) te OS (86% ibrutinib, 35% klorambucil) (Burger i sur., 2015). Ova studija doprinjela je odobrenju ibrutiniba kao prve linije liječenje kod svih bolesnika s KLL (Pettijohn & Ma, 2017). Ibrutinib je oralni lijek koji se primjenjuje u dozi od 420 mg/dan sve do progresije bolesti. U početku liječenja ibrutinibom može doći do povećanja u apsolutnom broju limfocita što nije znak progresije bolesti i obično je prisutno nekoliko tjedana (Wierda i sur., 2017). Najčešće nuspojave koje se javljaju uz liječenje ibrutinibom su umor, proljev, krvarenje, osip, artralgije, mialgije, povišeni krvni tlak te atrijska fibrilacija (Pettijohn & Ma, 2017). Mutacija u veznom mjestu ibrutiniba za BTK enzim te mutacija enzima fosfolipaza Cγ2 (PLC γ2), kinaze koja je sljedeća u kaskadi signalizacije BTK enzima, najčešći su mehanizmi rezistencije ibrutiniba (Pettijohn & Ma, 2017).

4.1.3. Idealisib

Idealisib je mala molekula koja inhibira delta izoformu enzima fosfoinozitol-3 kinaze (PIK3δ), koji sudjeluje u signalizaciji putem B - staničnog receptora (BCR). PI3K (fosfoinoinozitil-3 kinaza) obitelj enzima uključena je u brojne stanične funkcije uključujući rast stanica, proliferaciju, diferencijaciju, preživljenje te intracelularnu signalizaciju. Idealisib djeluje i na mikrookoliš KLL stanica tako što ometa signale putem citokina i kemokina, koji imaju važnu ulogu u preživljenju malignih KLL stanica (Shustik i sur., 2017). U fazi III multicentrične

randomizirane studije, u koju je uključeno 220 bolesnika s relapsnom KLL i prisutnim drugim bolestima, ispitivane su kombinacije idealisiba i rituksimaba te rituksimaba i placeba. U palcebo grupi medijan PFS postignut je za 5.5 mjeseci, dok u idealisib grupi nije postignut, a OS u razdoblju od 12 mjeseci za idelaisib grupu bilo je 92% u usporedbi s 80% za placebo grupu. Najčešće nuspojave koje su se javile u liječenju kombinacijom idealisiba i rituksimaba su umor, mučnina, zimica, proljev, anemija i neutropenija, dok su od težih zabilježene pneumonija, pireksija i febrilna neutropenija. Liječenje idealisibom dovodi do povišenja jetrenih transaminaza (Furman i sur., 2014). Na temelju rezultata te studije idealisib u kombinaciji s rituksimabom odobren je za liječenje bolesnika s relapsnom KLL i drugim pridruženim bolestima (Pettijohn & Ma, 2017). Idealisib je oralni lijek koji se primjenjuje u dozi od 150 mg/dan. Ozbiljne nuspojave koje se mogu javiti u liječenju s idealisibom su toksičnost jetre, teški proljev i kolitis, pneumonitis i perforacija crijeva (Wierda i sur., 2017).

4.1.4. Venetoclax

Venetoclax je visoko selektivni inhibitor BCL-2 antiapoptotičkog proteina. U fazu I multicentrične studije uključeno je 116 bolesnika s R/R KLL koji su primali venetoclax. Bolesnici su podijeljeni u skupine s eskalcijom doze te skupinu koja je primala venetoclax u dozi od 400 mg/dan. ORR u svih bolesnika iznosio je 79%. KR je zabilježena u 20% bolesnika (Roberts i sur., 2016). U fazu II multicentrične studije uključeno je 107 bolesnika su s R/R KLL s delecijom 17p. U medijanu praćenja od 12.1 mjeseci ORR je postignut u 79% bolesnika, a 8% postiglo je kompletnu remisiju. PFS u razdoblju od 12 mjeseci iznosio je 72%, a OS 87% (Stilgenbauer i sur., 2016). Na temelju te studije venetoclax je odobren za liječenje bolesnika s delecijom 17p koji su prethodno liječeni najmanje jednom linijom. Istraživanja koja još traju pokazala su da je venetoclax siguran i efikasan u kombinaciji s rituximabom ili obinutuzumabom. Također, venetoclax je efikasan u liječenju bolesnika koji su razvili rezistenciju na ibrutinib ili idealisib. Nuspojave koje se javljaju pri primjeni venetoclaxa su neutropenija, anemija, trombocitopenija i sindrom lize tumora. Sindrom lize tumora posljedica je brzog uništenja tumorskih stanica i otpuštanja staničnih komponenti u krv, a obično se javlja na početku liječenja venetoclaxom ili pri povišenju doze lijeka (Petitjohn & Ma, 2017). Zbog toga se liječenje započinje niskim dozama (20 mg/dan) koje se povećavaju svaki tjedan tokom 5 tjedana, do doze od 400 mg/dan (Wierda i sur., 2017). Venetoclax je danas vjerojatno najpotentinji lijek u terapiji KLL.

5. B - Akutna limfoblastična leukemija

Akutna limfoblastična leukemija maligna je zloćudna klonska bolest koja zahvaća prethodnu nezrelu stanicu B ili T loze limfocita. U većini slučajeva javlja se u dječjoj dobi, a kada se javi u odrasloj dobi, povezana je s lošom prognozom. Karakteristična oznaka bolesti su brojne kromosomske promjene (Terwilliger T, 2017).

5.1. Liječenje

ALL se standardno liječi kombinacijom različitih kemoterapeutika. Kemoterapijsko liječenje sastoji se od uvodne terapije, konsolidacije i terapije održavanja te profilakse središnjeg živčanog sustava (SŽS). Cilj uvodne terapije je postići kompletnu remisiju bolesti. Uvodna terapija obično uključuje antracikline, vinkristin, ciklofosfamid, L-asparaginazu i kortikosteroide. Nakon uvodnog liječenja, kod podobnih bolesnika liječenje se nastavlja alogeničnom TKMS, a kod ostalih terapija konsolidacije pa terapija održavanja koja obično taje 2-3 godine. Iako mnogi bolesnici postignu remisiju bolesti uvodnom terapijom, mali dio bolesnika ne odgovara na inicijalno liječenje. Također, većina bolesnika koja postigne remisiju bolesti, razvije relaps. Daljnje mogućnosti liječenja sastoje se od primjene pojačanih kemoterapijskih „salvage“ programa, no njihova primjena je kod višestrukih relapsa ograničena (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017). Slab odgovor na liječenje kemoterapijom relapsne ili refraktorne ALL, potaknuo je na razvoj novih strategija liječenja koji uključuje monoklonska protutijela i imunoterapiju. Protutijelo blinatumomab pokazalo je dobar terapijski odgovor u liječenju relapsne ALL (Le Jeune & Thomas, 2016).

U procjeni odgovora na liječenje, danas sve važniju ulogu ima određivanje MRD, tj. prisutnost ostatnog leukemijskog klona primjenom molekularnih tehnika - protočnom citometrijom ili PCR metodom. Prisutnost pozitivne MRD nakon kemoterapijskog liječenja povezana je s lošom prognozom, refrakternom bolešću te velikom vjerojatnošću relapsa (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

5.1.1. Blinatumomab

Blinatumomab je bispecifični aktivator T limfocita u obliku protutijela koje se specifično veže na CD19 antigen koji se nalazi na površini stanica B linije i CD3 antigen koji se nalazi na površini T limfocita. CD19 je pan - B stanični biljeg izražen na gotovo svim linijama B - stanica, osim zrelih plazma stanica, a izražava ga i preko 90% B - staničnih tumora. Blinatumomab aktivira endogene T limfocite povezivanjem CD3 u receptorskom kompleksu T limfocita i CD19 na benignim i malignim B limfocitima. Stvara se citolitička sinapsa među tim stanicama, aktivirane T - stanice otpuštaju proteolitičke enzime koji uzrokuju citolizu tumorskih stanica. Aktivirane T - stanice također luče citokine koji dovode do aktivacije i proliferacije T - stanica,

koja je poliklonska (Le Jeune & Thomas, 2016 ; Zhu i sur., 2016). Najviše dokaza o efikasnosti blinatumomaba pokazano je u studijama u koje su uključeni bolesnici s relapsnom ili refrakternom B-ALL. U fazama II kliničkih studija u kojima se blinatumomab primjenjivao u liječenju odraslih bolesnika s relapsnom ili refraktornom ALL postignuti su zadovoljavajući rezultati u postizanju kompletne ili parcijalne hematološke remisije. 80% bolesnika koji su postigli kompletnu ili parcijalnu hematološku remisiju, imali su negativnu MRD što se povezuje su dužim preživljenjem. Bolesnici s manjom tumorskom masom (< 50% blasta u koštanoj srži) imali su veći ORR u odnosu na bolesnike s većom tumorskom masom. U svim studijama prosječni medijan preživljenja (OS) bio je 6-7 mjeseci. Provedena je i studija u koju su uključeni bolesnici s Ph(+) B-ALL koji su rezistentni na liječenje inhibitorima tirozin kinaze. Postignuti su slični rezultati kao i za Ph(-) B-ALL, 36% bolesnika postiglo je kompletnu/parcijalnu hematološku remisiju, a 88% imalo je negativnu MRD. Medijan OS iznosio je 7.1 mj. Također, provedene su studije u kojima se ispitivala primjena blinatumomaba kod bolesnika koji su postigli kompletnu remisiju kemoterapijskim liječenjem, ali imaju pozitivnu MRD, tj. prisutnost ostatnih stanica leukemijskog klona. Većina bolesnika postigla je negativnu MRD i imali su značajno duži medijan preživljenja (OS ~ 30 mj.) u usporedbi s bolesnicima s R/R ALL (medijan OS 6-7 mj.). Postizanje kompletne remisije većini bolesnika omogućava nastavak liječenja alogenom TKMS. Blinatumomab se pokazao kao dobra terapijska opcija u premoštavanju vremena do alogenične TKMS (Wilke & Gökbuget, 2017). U multicentričnoj randomiziranoj fazi III studije uspoređivani su blinatumomab i kemoterapijsko liječenje (nekoliko različitih „najboljih“ protokola) u bolesnika s relapsnom ili refrakternom Ph(-) B-ALL. Više kompletnih/parcijalnih hematoloških remisija postignuto je u skupini koja je primala blinatumomab (46% naprema 28%). Također, u skupini koja je primala blinatumomab postignut je dulji medijan OS (7.7 mj. naprema 4 mj.) (Wilke & Gökbuget, 2017).

Blinatumomab je odobren za liječenje relapsne ili refrakterne B-ALL. Primjenjuje se u kontinuiranoj infuziji tokom 4 tjedana, nakon čega slijedi dva tjedna pauze, u dozi od 9-28 μg/kg. Obično se primjenjuje 1-2 ciklusa liječenja. Najčešće nuspojave koje se javljaju u liječenju blinatumomabom su pireksija, umor, glavobolja, tremor, periferni edemi, mučnina i povraćanje. Od hematoloških nuspojava javljaju se neutropenija, anemija i hipogamaglobulinemija. Najteže nuspojave su neurološke (encefalopatija, konvulzije, afazija, dezorijentacija) koje zahtjevaju prekid liječenja te sindrom oslobađanja citokina koji se može prevenirati premedikacijom deksametazonom (Wilke & Gökbuget, 2017).

5.1.2. Inotuzumab ozogamicin

Inotuzumab ozogamicin je konjugat protutijela i lijeka. Sastoji se od humaniziranog IgG4 monoklonskog protutijela usmjerenog protiv CD22 molekule koje je kovalentno vezano s citotoksičnom tvari N-acetil-gama-kalikeamicin. Vezanjem na CD22 pozitivne stanice dolazi do internalizacije lijeka, otpuštanja kalikeamicina u citosol stanice i njegove aktivacije. Kalikeamicin ulazi u jezgru stanice gdje uzrokuje dvostruke lomove DNA molekule, zastoj staničnog cilusa i aopotozu stanice. CD22 je transmembranski glikoprotein koji se nalazi na površini B - stanica, od ranih stadija pro B - stanica pa do stadija plazma stanica. Ne nalazi se na hematopoetskim matičinim stanicama niti mijeloidnim stanicama. Eksprimiran je i u većine B - staničnih tumora uključujući ALL. CD22 je eksprimiran na leukemijskim blastima u više od 90% bolesnika s ALL (Paul, Rausch, Kantarjian & Jabbour, 2017). Pretklinička istraživanja pokazala su efikasnost inotuzumaba ozogamicina na staničnim linijama ALL. U različitim studijama faze II ispitivala se efikasnost i sigurnost inotuzumab ozogamicina u monoterapiji u bolesnika s relapsnom ili refrakternom CD22 pozitivnom B-ALL. Inotuzumab ozogamicin primjenjivao se jednokratno u dozi 1.3 – 1.8 mg/m^2 po ciklusu ili u tjednim primjenama: 0.8 mg/m^2 1. dana ciklusa i 0.5 mg/m^2 tokom 8. i 15. dana ciklusa. Ciklus se ponavlja svakih 21-28 dana. Postignute su zadovoljavajuće stope KR i ORR s medijanom OS približno 7 mjeseci. Lošiji rezultati liječenja postignuti su u skupinama bolesnika koje su primile inotuzumab ozogamicin kao drugu ili nakon više linija „salvage“ liječenja. U skupinama bolesnika koje su primale inotuzumab ozogamicin na tjednoj bazi doziranja zabilježeno je manje nuspojava, nego kod skupina koje su primale dozu inotuzumab ozogamicina jednokratno (Tvito & Rowe, 2017).

Faza III INO-VATE studije uspoređivala je liječenje inotuzumab ozogamicinom sa standardnim intenzivnim kemoterapijskim liječenjem. U studiju je uključeno 326 bolesnika s relapsnom ili refrakternom CD22 pozitivnom B-ALL. 109 bolesnika primalo je inotuzumab ozogamicin po shemi: 0.8 mg/m^2 tokom 1. dana ciklusa te 0.5 mg/m^2 tokom 8. i 15. dana ciklusa, svakih 21-28 dana, a drugih 109 bolesnika standardni intenzivni kemoterapijski program (FLAG-fludarabin, citarabin i faktore stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF); visoke doze citarabina ili mitoksantron i citarabin). U skupini bolesnika koji su primali inotuzumab ozogamicin u usporedbi sa skupinom koja je primala standardno kemoterapijsko liječenje postignute su veće stope ORR, KR, dulje trajanje remisije bolesti te duže OS i PFS. Također, više bolesnika iz skupine koja je primala inotuzumab ozogamicin dalje je liječenje nastavilo transplantacijom matičnih stanica. Rezultati te studije doprinijeli su odobrenju lijeka. U tijeku su studije u kojima s inotuzumab ozogamicin ispituje u kombinacijama s kemoterapijskim lijekovima te kao monoterapija u novodijagnosticiranih bolesnika s CD22 pozitivnom B-ALL (Uy, Nadeau, Stahl & Zeidan, 2018).

Inotuzumab ozogamicin koristi se u liječenju relapsne ili refrakterne CD22 pozitivne B-ALL. Najčešće nuspojave koje se javljaju u liječenju inotuzumab ozogamicinom su vrućica, hipotenzija, trombocitopenija, neutropenija, infekcije, a od težih venookluzivna bolest (VOD). Lijek uzrokuje povišenje jetrenih transaminaza i hiperbilirubinemiju (Paul, Rausch, Kantarjian & Jabbour, 2017).

6. Akutna mijeloična leukemija

Akutna mijeloična leukemija je heterogena skupina bolesti koju karakteriziraju brojne citogenetske promjene. To je klonska zloćudna bolest koja zahvaća nezrele krvotvorne stanice usmjerene u mijeloidnu lozu. Nastaje zbog brojnih genskih promjena u tim stanicama što dovodi do poremećaja rasta i diferencijacije stanica krvotvornog sustava. Posljedično, velik broj nezrelih i nefunkcionalnih stanica nakuplja se u koštanoj srži i perifernoj krvi. AML bolest je starije životne dobi, 65% oboljelih stariji su od 60 godina (Kaushansky i sur., 2015).

6.1. Liječenje

Standardna uvodna terapija sastoji se od visokih doza citarabina u kombinaciji s daunorubicinom, tzv. „3+7" protokol. Ako se ne postigne remisija, može se primijeniti još jedan ciklus ove terapije, a ako se nakon dva ciklusa uvodne terapije ne postigne remisija, bolest je refrakterna. Kad se postigne remisija, potrebno je provesti terapiju konsolidacije, obično kombinacijom visokih doza citarabina uz eventualno antraciklinski kemoterapeutik. Kod bolesnika s povoljnom prognozom obično se primjeni do 4 ciklusa konsolidacijske terapije nakon čega slijedi autologna TKMS, a kod bolesnika srednje i nepovoljne prognoze potrebno je provesti alogenu TKMS. Ovakvo liječenje provodi se kod mlađih bolesnika (< 60 godina) (Kaushansky i sur., 2015).

Bolesnici starije životne dobi (> 65 godina) teže podnose kemoterapijsko liječenje pa je prije početka liječenja potrebno procijeniti zdravstveno stanje bolesnika (pridružene bolesti i psihofizičko stanje) i prognostički rizik. Kod onih dobrog zdravstvenog stanja primjenjuje se standardna uvodna terapija – visoke doze citarabina i daunorubicin, „3+7" protokol. U bolesnika s pridruženim bolestima te općenito lošijeg psihofizičkog stanja koji nisu podobni za kemoterapijsko liječenje prognoza je vrlo loša. Kod njih se mogu se primijeniti niske doze citarabina, hipometilirajući lijekovi (azacitidin, decitabin) ili samo potporno liječenje. Hipometilirajući lijekovi – azacitidin i decitabin, pokazali su se kao dobra terapijska opcija za liječenje starijih bolesnika nepodobnih za liječenje standardnom uvodnom terapijom. U AZA-AML-001 studiju uključeni su stariji bolesnici s novodijagnosticiranom AML ili sekundarnom AML sa 30% blasta u koštanoj srži. Bolesnici su podijeljeni u skupine koje su primale azacitidin te „najbolju terapiju po izboru liječnika" koja je uključivala suportivno liječenje, niske doze citarabina te standardnu indukcijsku terapiju (tzv. „3+7" protokol). Medijan OS iznosio je 10.4 mjeseci za skupinu koja je primala azacitidin te 6.5 mjeseci za skupinu koja je primala „najbolju standardnu terapiju". Detaljnije analize pokazale su da se OS značajno ne razlikuje među bolesnicima koji su primali azacitidin, niske doze citarabina te standardnu indukcijsku terapiju. Ipak, azacitidin se pokazao kao dobra terapijska opcija u bolesnika s visokorizičnim citogenetskim promjenama i znakovima mijelodisplazije (Huls, 2015).

6.1.1. Venetoclax

Istraživanja su pokazala da je prekomjerna ekspresija BCL-2 molekule u AML povezana s rezistencijom na kemoterapijsko liječenje te lošim ukupnim preživljenjem. Također, prekomjerna ekspresija drugih antiapoptotičkih molekula BCL-X2 i MCL-1 povezana je s rezistencijom na kemoterapijsko liječenje. Smatra se da rezistencija na kemoterapijsko liječenje i relaps AML mogu biti dijelom zbog mirujućih leukemijskih matičnih stanica koje prekomjerno izražavaju antiapoptotičku BCL-2 molekulu te tako prežive pri primjeni standardnog kemoterapijskog liječenja (Yogarajah & Stone, 2018). Inhibicijom BCL-2 mogu se eliminirati leukemijske matične stanice rezistentne na kemoterapiju uz poštedu zdravih hematopoetskih matičnih stanica. Venetolclax, visokoselektivni BCL-2 inhibitor, pokazao se efikasnim u pretkliničkim istraživanjima na staničnim linijama AML (Naqvi, Konopleva & Ravandi, 2017). Konopleva i sur. proveli su kliničku studiju u kojoj su primjenjivali venetoclax u monoterapiji. U studiju je uključeno 32 bolesnika s visokorizičnom relapsnom ili refrakternom AML koji nisu bili podobni za liječenje intenzivnom kemoterapijom. Bolesnici su primali 800 mg/dan venetoclaxa tokom 4 tjedana. Postignut je ORR 19%, 6% bolesnika postiglo je KR, a 13% nepotpunu KR. Od nuspojava zabilježene su mučnina, povraćanje, proljev, febrilna neutropenija i hipokalemija. Ovo istraživanje pokazalo je da je venetoclax aktivan u R/R AML s prihvatljivim profilom nuspojava (Konopleva i sur., 2016). Studije koje su ispitivale venetoclax u kombinaciji s azacitidinom/decitabinom te niskim dozama citarabina kod novodijagnosticiranih bolesnika starijih od 65 godina s lošim prognostičkim faktorima, pokazale su veći ORR u odnosu na primjenu tih lijekova samih. Venetoclax se pokazao kao obećavajući terapijski pristup u liječenju bolesnika s AML (Yogarajah & Stone, 2018).

6.2. Akutna promijelocitna leukemija

Akutna promijelocitna leukemija je akutna leukemija poznata još kao AML-M3, prema FAB klasifikaciji. Za bolest je karakterističan nalaz translokacije t(15;17). Rezultat translokacije je nastanak dvaju recipročnih fuzijskih gena *RARα-PML* i *PML-RARα*, koji ima onkogeni potencijal. Postoje i druge citogenetske promjene koje zahvaćaju *RARα* gen. Nastali fuzijski protein PML-RARα blokira diferencijaciju stanica u stadiju promijelocita koji se nakupljaju u koštanoj srži. Također, za bolest je karakteristična pojava diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) koja može uzrokovati teško krvarenje pa je već pri sumnji na bolest, prije citogenetske potvrde bolesti, potrebno započeti liječenje ATRA-om (Kaushansky i sur., 2015).

6.2.1. Liječenje

Otkrićem ATRE (sve-trans retiniočna kiselina) i arsenovog trioksida te njihovom primjenom u liječenju akutne promijelocitne leukemije značajno se povećalo preživljenje tih bolesnika. Tim lijekovima u kombinaciji s kemoterapijom postiže se KR u 90-100% bolesnika te dugi medijan preživljenja (McCulloch, Brown & Iland, 2017). Standardna uvodna terapija sastoji se od kombinacija ATRA-e s idarubicinom ili daunorubicinom i citarabinom. Kod bolesnika koji nisu pogodni za liječenje kemoterapeuticima, posebno stariji bolesnici, primjenjuju se ATRA ili arsenov trioksid. Novija istraživanja pokazala su da je kombinacija ATRA-e i arsenovog trioksida kao uvodna terapija jednako ili čak učinkovitija u postizanju KR u usporedbi s kombinacijom ATRA-e i kemoterapeutika (idarubicina), ali kod bolesnika s niskim i srednjim rizikom, dok je kod bolesnika s visokim rizikom toj kombinaciji potrebno dodati kemoterapeutik (McCulloch, 2017). Nakon postizanja remisije nastavlja se s terapijom konsolidacije, obično primjenom ATRA-e i daunorubicina, a kod bolesnika s visokim rizikom može se dodati arsenov trioksid ili citarabin (Kaushansky i sur., 2015). Kod starijih bolesnika obično se primjenjuje samo ATRA. U terapiji održavanja koja obično traje godinu dana primjenjuje se ATRA. Kod bolesnika koji razviju relaps u liječenju se koristi arsenov trioksid, a KR se obično postigne u 60-70% bolesnika. Ako se postigne molekularna kompletna remisija, liječenje se može nastaviti autolognom TKMS (Labar, 2017).

6.2.1.1. ATRA

ATRA ili sve-trans-retinoična kiselina je analog vitamina A. Potiče sazrijevanje leukemijskih promijelocita, a njihova apoptoza dovodi do ponovne uspostave normalne hematopoeze. Također, potiče sintezu proteina koji uzrokuju degradaciju PML-RARα proteina. Nuspojave koje se javljaju u većine bolesnika su mučnina, povraćanje, proljev, pancitopenija, blagi stomatitis te suhoća kože i sluznica. Uzrokuje povišenje jetrenih enzima i hipertrigliceridemiju. U nekih bolesnika, posebno onih s visokim brojem leukocita pri dijagnozi, u početku liječenja ATRA-om može se javiti tzv. sindrom diferencijacije koji može dovesti do smrtnog ishoda. Karakteriziraju ga vrućica, periferni edemi, plućni infiltrati, hipoksemija, respiratorni distresni sindrom, pleuralni i perikardijalni izljevi, hipotenzija te jetreno ili bubrežno zatajenje. Liječi se primjenom glukokortiokoida (Kaushansky i sur., 2015).

6.2.1.2. Arsenov trioksid

Arsenov trioksid potiče apoptozu leukemijskih stanica putem aktivacije enzima kaspaza. Također, oštećuje fuzijski PML-RARα protein te tako potiče sazrijevanje promijelocita i njihovu apoptozu. Najčešće nuspojave su osip, lagana glavobolja, umor i bol u mišićima. Sindrom diferencijacije javlja se podjednako kao i u liječenju ATRA-om. Arsenov trioksid može uzrokovati prolongaciju QT intervala u EKG zapisu (Kaushansky i sur., 2015).

7. Mijeloproliferativni zloćudni tumori

Mijeloproliferativni zloćudni tumori (MPN) heterogena su skupina bolesti za koju je karakterteristističan klonski poremećaj krvotvorne matične stanice što uzrokuje pojačano stvaranje i nakupljanje stanica mijeloidne loze (eritrocita, trombocita i granulocita) u koštanoj srži i perifernoj krvi. Kronična mijeloična leukemija (KML), policitemija vera (PV), esencijalna trombocitemija (ET) i primarna mijelofibroza (PMF) ubrajaju se u klasične MPN, dok prema klasifikaciji SZO postoje i drugi, rjeđi, entiteti. Mijeloproliferativni zloćudni tumori mogu se podijeliti i s obzirom na prisutnost tzv. Philadelphia kromosoma na Philadelphia pozitivne (KML) te Philadelphia negativne MPN (PV, ET i PMF) (Pinilla-Ibarz i sur., 2016).

7.1. Ph pozitivne MPN: Kronična mijeloična leukemija

Kronična mijeloična leukemija (KML) klonska je zloćudna bolest hematopoetske matične stanice koja zahvaća jednu ili više loza mijeloidnih stanica te dovodi do nakupljanja zrelih i nezrelih stanica mijeloidne loze u koštanoj srži, perifernoj krvi, jetri i slezeni. Temeljno obilježje bolesti je recipročna translokacija genskog materijala između kromosoma 9 i 22, tzv. Philadelphia (Ph) kromosom pri čemu nastaje, novi, fuzijski gen *BCR-ABL* koji ima onkogeni potencijal. Ta mutacija prisutna je u više od 95% bolesnika s KML. *BCR-ABL* gen stalno potiče aktivnost enzima tirozin-kinaze koji dalje aktivira različite signalne puteve što dovodi do stanične proliferacije i uzrok je ekspanzije mijeloidnih tumorskih stanica. Klinički, KML se najprije razvija kao kronična faza koja može prijeći u ubrzanu fazu ili blastičnu fazu, tj. akutnu leukemiju (Kaushansky i sur., 2015).

7.1.1.Liječenje

Standardni pristup u liječenju KML danas je primjena „molekularno“ ciljane terapije – inhibitora tirozin kinaze (TKI). Tirozin-kinaze su enzimi koji potiču aktivaciju brojnih proteina prijenosom fosfatne skupine ATP-a na tirozinski ostatak proteina, tj. supstrata. Inhibitori tirozin kinaza (TKI) vežu se za vezno mjesto ATP-a na BCR-ABL proteinu (tirozin-kinaza) te je tako onemogućen prijenos fosfatne skupine na tirozinski ostatak supstrata. Time se prekida daljnje slanje signala u jezgru za nekontroliranu diobu stanica (Kaushansky i sur., 2015). Efikasnost liječenja inhibitorima tirozin kinaze procjenjuje se trima mjerilima: kao hematološki (HR), citogenetski (minimalni – miniCyR, mali - mCyR, parcijalni – pCyR, veliki - MCyR i kompletni – CcyR) i molekularni (veliki – MMR i kompletni – CMR) odgovor (Kaushansky i sur., 2015).

7.1.1.1. Imatinib

Imatinib se koristi u liječenju novodijagnosticiranih bolesnika u kroničnoj fazi KML u dozi od 400 mg. Doza od 400 mg na dan daje se tako dugo, sve dok bolesnik ima kontinuirano smanjenje u broju leukemijskog klona praćeno citogenetskim ili molekularnim analizama. Ukoliko dođe do prestanka odgovora na liječenje prije postizanja citogenetske ili molekularne remisije, doza imatiniba može se povisiti na 600-800 mg na dan ili u liječenje uvesti inhibitor tirozin kinaze druge generacije. Različita ispitivanja početne doze imatiniba u liječenju novodijagnosticiranih bolesnika pokazala su da je doza od 400 mg/dan efikasna, s prihvatljivim nuspojavama. Većina nuspojava imatiniba dobro se podnosi te se rijetko događa da ga je potrebno trajno prekinuti. Često se javlja mijelosupresija, a ostale nuspojave koje se još javljaju su umor, edemi, mučnina, proljev, grčevi mišića i osip (Kaushansky i sur., 2015). IRIS studija je najznačajnija studija vezana uz primjenu TKI u liječenju KML. Studija je obuhvaćala bolesnike u kroničnoj fazi KML koji su podijeljeni u skupinu koja je primala imatinib te skupinu koja je primala interferon u kombinaciji s citarabinom. U vremenu praćenja od 19 mjeseci postignut je značajan kompletni citogenetski odgovor (74% naprema 9%) u skupini koja je primala imatinib (Jabbour & Kantarijan, 2018).

Unatoč dobrim rezultatima liječenja, 20-30% bolesnika koji postignu kompletnu hematološku remisiju ili kompletnu citogenetsku remisiju razvije rezistenciju na imatinib. 40-70% imatinib rezistentnih bolesnika razvije sekundarnu rezistenciju koja je rezultat mutacija u BCR-ABL kinaznoj domeni. Najznačajnija je mutacija T315I koja mijenja konformaciju BCR-ABL te tako onemogućuje vezanje imatiniba za ATP vezno mjesto. Zapravo svi TKI, osim ponatiniba, pokazuju rezistenciju na T315I mutaciju. Postoje i drugi mehanizmi rezistencije na imatinib neovisni o BCR-ABL kao što su povećana ekspresija P - glikoproteina čime se povećava izbacivanje imatiniba iz stanice i povećana ekspresija Src kinaza. Zbog toga su razvijeni inhibitori tirozin kinaza druge i treće generacije (Kaushansky i sur., 2015).

7.1.1.2. Dasatinib

Dasatinib je TKI druge generacije koji je potentniji od imatiniba te može inaktivirati neke imatinib-rezistentne forme mutacije BCR-ABL-a, s izuzećem T315I. Dasatinib inhibira i Src obitelj tirozin kinaza koje također pridonose razvoju rezistencije na imatinib mehanizmom neovisnim o BCR-ABL. Faza II START-C kliničkog ispitivanja, u kojoj se dasatinib primjenjivao u dozi od 70 mg 2x dnevno u bolesnika s kroničnom fazom KML koji su razvili rezistenciju ili intoleranciju na imatinib, rezultirala je trajnom hematološkom i kompletnom citogenetskom remisijom. Nuspojave 3 i 4 stupnja koje su se javile su mijelosupresija, pleuralni izljev i dispneja. Sljedeća, faza III te studije uspoređivala je 4 različite doze dasatiniba. Doza dasatiniba od 100 mg 1x dnevno pokazala se jednako efikasnom i s manje nuspojava te je

odabrana kao početna doza i odobrena je za liječenje bolesnika s kroničnom fazom KML koji su razvili rezistenciju ili intoleranciju na imatinib (Jabbour & Kantarijan, 2018). DASSION studija uspoređivala je imatinib i dasatinib u bolesnika s novodijagnosticiranom KML. Odgovor na liječenje bio je veći i prije se pojavio u ispitanika koji su primali dasatinib. Značajno više bolesnika liječenih dasatinibom postiglo je CCyR (77% naprema 66%) ili MMR (46% naprema 28%) u razdoblju od 12 mjeseci. Također, bilo je manje progresija bolesti u bolesnika liječenih dasatinibom. Na temelju tih istraživanja dasatinib je odobren kao prva linija liječenja u bolesnika s novodijagnosticiranom KML. U 4-godišnjem praćenju, dasatinib je i dalje pokazivao veću i bržu citogenetsku i molekularnu remisiju u usporedbi s imatinibom, no nisu zabilježene značajnije dugotrajne razlike u OS i PFS (Pinilla-Ibarz i sur., 2016).

7.1.1.3. Nilotinib

Nilotinib je TKI druge generacije. Čvršće se veže za BCR-ABL te inhibira većinu klinički značajnih mutacija BCR-ABL s izuzećem T315I. U fazi II ispitivanja u koje je uključeno 280 bolesnika s kroničnom fazom KML koji su razvili rezistenciju ili intoleranciju na imatinib, nilotinib se primjenjivao u dozi od 400 mg. U razdoblju od 6 mjeseci MCyR je postignuta u 48%, a CCyR u 31% bolesnika. Ukupno preživljenje za razdoblje od 48 mjeseci iznosilo je 78% i bilo je u pozitivnoj korelaciji s većom razinom molekularnog odgovora u razdoblju od 3-6 mjeseci. Nilotinib se pokazao efikasnim i u liječenju bolesnika rezistentnih ili intolerantnih na imatinib u ubrzanoj fazi KML. Najčešće nuspojave trećega stupnja bile su trombocitopenija, neutropenija i povišenje bilirubina i lipaza (Pinilla-Ibarz i sur., 2016). Rezultati ENESTnd studije, u koju su uključeni novodijagnosticirani bolesnici s KML, pokazali su da nilotinib u usporedbi s imatinibom postiže veće razine CCyR (80% naprema 65%) te MMR (44% naprema 22%). Također, kod bolesnika liječenih nilotinibom bilo je manje progresija bolesti u usporedbi s imatinibom. U četverogodišnjem praćenju, liječenje nilotinibom povezano je sa značajnim MMR i bez progresije bolesti u ubrzanu fazu ili blastičnu fazu u usporedbi s imatinibom, ali OS i PFS za nilotinib i imatinib bili su slični. Koristi se kao prva ili druga linija liječenja bolesnika s KML (Jabbour & Kantarijan, 2018).

U ranim fazama kliničkih ispitivanja zabilježeno je da nilotinib izaziva produljenje QT intervala u EKG zapisu, no otkako je odobren nisu zabilježene aritmije povezane s produljenjem QT intervala. Kasnije faze istraživanja pokazale su da liječenje nilotinibom izaziva kardiovaskularne nuspojave koje uključuju ishemijsku bolest srca, ishemijske cerebrovaskularne događaje te okluzivnu bolest perifernih arterija, posebno donjih ekstremiteta. Liječenje nilotinibom izaziva povišenje glukoze i lipida (kolesterola i triglicerida) u krvi. Smatra se da može pogoršati postojeću aterosklerotsku bolest. Tokom i nakon liječenja

nilotinibom preporučaju se redovne kontrole glukoze i lipida te praćenje i liječenje kardiovaskularnog rizika (Moslehi & Deininger, 2015).

Iako su dasatinib i nilotinib pokazali dobre rezultate, nijedan od njih nije efikasan protiv T315I mutacije te također nijedan nije pokazao značajniji OS u usporedbi s imatinibom. Neki bolesnici razvili su rezistenciju ili intoleranciju na te lijekove (Jabbour & Kantarijan, 2018).

7.1.1.4. Bosutinib

Bosutinib je treća generacija TKI. Inhibira BCR-ABL tirozin-kinazu i Src obitelj kinaza. Djelotvoran je protiv mnogih mutacija BCR-ABL rezistentnih na imatinib, dasatinib i nilotinib s izuzetkom T315I. U fazi I/II studije koja je provedena na 288 bolesnika s KML rezistentnih ili intolerantnih na liječenje imatinibom, u liječenju bosutinibom postignuta je CHR u 86%, MCyR u 53% i CCyR u 41% bolesnika u medijanu praćenja od 24.2 mjeseci. Bosutinib se uglavnom dobro podnosio, a od nuspojava zabilježene su prolazna mijelosupresija, toksičnost gastrointestinalnog sustava i osip. U drugom dijelu te studije, u skupini od 118 bolesnika prethodno liječenih imatinibom, a zatim dasatinibom i/ili nilotinibom, procjenjivan je odgovor na liječenje s 500 mg/dan bosutiniba. U liječenju bosutinibom kao treća ili četvrta linija liječenja postignute su CHR 73%, MCyR 32% i CCyR u 24% bolesnika. Liječenje bosutinibom pokazalo se efikasnim i u ubrzanoj i blastičnoj fazi KML u bolesnika koji su razvili intoleranciju ili rezistenciju na imatinib zbog čega je odobren za liječenje svih faza KML kod bolesnika koji su rezistentni ili intolerantni na prethodne linije liječenja inhibitorima tirozin kinaze. BELA studija uspoređivala je bosutinib i imatinib u bolesnika s novodijagnosticiranom KML. Nije bilo značajnije razlike u CCyR u 12 mjeseci liječenja (bosutinib 70%, imatinib 68%) pa bosutinib nije odobren za liječenje novodijagnosticiranih bolesnika s KML (Pinilla-Ibarz i sur., 2016). Koristi se kao druga linija liječenja kod bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje prethodnim TKI (Jabbour & Kantarijan, 2018).

7.1.1.5. Ponatinib

Ponatinib je BCR-ABL tirozin-kinazni inhibitor koji je indiciran u liječenju bolesnika s KML kod kojih je prisutna T315I mutacija. Djeluje protiv svih oblika BCR-ABL mutacija uključujući i T315I mutaciju na koju su rezistentni svi ostali BCR-ABL tirozin kinazni inhibitori. U fazi II PACE kliničkog ispitivanja ispitivalo se liječenje ponatinibom kod bolesnika s kroničnom, ubrzanom ili blastičnom fazom KML koji su razvili rezistenciju ili intoleranciju na dasatinib ili nilotinib ili koji imaju T315I mutaciju. U medijanu praćenja od 15 mjeseci MCyR je postignuta u 56%, CCyR u 46% i MMR u 34% bolesnika. Također, 57% bolesnika u ubrzanoj fazi i 32% bolesnika u blastičnoj fazi KML postigli su veliki hematološki odgovor, a 34% i 18% postiglo je MCyR te je ponatinib odobren u liječenju svih triju faza KML. Prema podacima iz ranijih faza kliničkih

ispitivanja, zabilježene su kardiovaskularne nuspojave (okluzija krvnih žila, zatajenje srca) te hepatotoksičnost (Pinilla-Ibarz i sur., 2016). Preporučuje u liječenju bolesnika koji imaju T315I mutaciju ili koji nisu odgovorili na liječenje s 2 ili više TKI (Jabbour & Kantarijan, 2018).

7.2. Ph negativne MPN: policitemija vera, esencijalna trombocitemija i primarna mijelofibroza

Policitemija vera, esencijalna trombocitemija i primarna mijelofibroza su Ph negativne maligne bolesti hematopoetske matične stanice. Nazivaju se Philadelphia negativnim jer u njihovim stanicama nema Philadelphia kromosoma, tj. karakteristične translokacije t(9;22) (Pinilla-Ibarz i sur., 2016). PV, ET i PMF su različite bolesti, ali imaju zajedničku patofiziologiju: hiperaktivaciju JAK-STAT signalnog puta. U svima trima Philadelphia negativnim MPN dokazana je mutacija *JAK2* gena (*JAK2V61F* mutacija) koji kontrolira sintezu citoplazmatske tirozin-kinaze, Janus kinaze 2. Ova mutacija omogućuje da je taj enzim stalno aktivan, stalno fosforilira STAT signalni put čime se stalno šalje poruku za diobu stanice (Kaushansky i sur., 2015). Osim te mutacije postoje i brojne druge koje dovode do hiperaktivacije JAK-STAT signalnog puta u Ph-negativnim MPN. Otkriće *JAK2V61F* mutacije u bolesnika s Philadelphia negativnim MPN omogućila je razumijevanje patogeneze tih bolesti te razvoj inhibitora tirozin kinaze usmjerenih protiv JAK kinaze (Pinilla-Ibarz i sur., 2016).

7.2.1. Ruxolitinib

Ruxolitinib je oralni JAK1/JAK2 inhibitor koji se veže za citoplazmatske JAK1 i JAK2 kinaze te inhibira njihovu aktivnost. U studijama faze III, COMFORT-1 i COMFORT-2 ispitivala se primjena ruxolitiniba u bolesnika s primarnom mijelofibrozom srednjeg ili visokog rizika. COMFORT-1 studija uspoređivala je liječenje ruxolitinibom s placebom, a COMFORT-2 studija uspoređivala je liječenje ruxolitinibom i „najboljom dostupnom terapijom“. Obje studije pokazale su da je ruxolitinib efikasniji u usporedbi s kontrolama u smanjenju veličine slezene, smanjenju simptoma povezanih s bolešću te pridonosi poboljšanju kvalitete života. Također, liječenje ruxolitinibom u odnosu na kontrole povezano je s duljim OS (Verstovsek S., Mesa R.A. i sur., 2017). Analize provedene pet godina nakon provođenja COMFORT-1 i COMFORT-2 studije pokazale su da je rizik od smrti smanjen za 30% u skupinama koje su primale ruxolitinib. Svi bolesnici koji su inicijalno primali placebo ili „najbolju dostupnu terapiju“ kasnije su liječeni ruxolitinibom. Bolesnici koji su inicijalno liječeni ruxolitinibom imali su značajno dulje OS u odnosu na kontrolne skupine (5.3 godine naprema 3.8 godina), a također i u usporedbi s bolesnicima koji su inicijalno primali placebo ili „najbolju dostupnu terapiju“, a kasnije su liječeni ruxolitinibom (Verstovesek S., Gotlib A. i sur., 2017).

RESPONSE studija uspoređivala je primjenu ruxolitiniba u odnosu standardno liječenje u bolesnika s policitemijom verom (PV) koji su razvili intoleranciju na hidroksiureju. U skupini s ruxolitinibom postignuto je veće smanjenje hematokrita i slezene te značajno poboljšanje općih simptoma. Provedene su i studije u kojima se ruxolitinib primjenjivao u bolesnika s esencijalnom trombocitemijom rezistentnom na hidroksiureju. U jednoj studiji doveo je do značajnog smanjenja općih simptoma, ali ne i trombocitoze, dok je u drugoj doveo do smanjenja i općih simptoma i trombocitoze (Vainchenker i sur., 2018). Najčešće nuspojave u liječenju ruxolitinibom su anemija i trombocitopenija. Odobren je za liječenje bolesnika s primarnom mijelofibrozom srednjeg i visokog rizika te bolesnika s policitemijom verom koji su rezistentni na liječenje hidroksiurejom (Bose & Verstovsek, 2017).

8. Multipli mijelom

Multipli mijelom je maligna bolest plazma stanica koja je uzrokovana nekontroliranom proliferacijom monoklonalnih plazma stanica u koštanoj srži. Obilježja bolesti su prisutnost monoklonalnog imunoglobulina te lakih lanaca u serumu i/ili urinu, litičke lezije kostiju, anemija, hiperkalcemija, a može doći i do zatajenja bubrega (Kaushansky i sur., 2015). MM se najčešće razvija iz premalignog stanja koje se naziva monoklonalana gamapatija neodređenog značaja (MGUS) (Rajkumar & Kumar, 2016). Otkrivene su brojne citogenetske promjene koje imaju utjecaj na tijek bolesti, odgovor na liječenje te na prognozu bolesti. Primarne citogenetske promjene koje uzrokuju nastanak klona plazma stanica su trisomije ili translokacije koje zahvaćaju lokus gena za teški lanac imunoglobulina smještenog na dugom kraku kromosoma 14. Sekundarne citogenetske promjene koje uzrokuju transformaciju bolesti u MM su adicija 1q, delecija 1p, delecija 17p, delecija 13, mutacije protoonkogena RAS te sekundarne translokacije na kromosomu 14 koje zahvaćaju *MYC* gen. Mutacije povezane s visokorizičnim MM su t(14;16), t(14;20) te delecija 17p (Rajkumar S.V., 2016).

8.1. Liječenje

Sveukupno preživljenje bolesnika s MM značajno se poboljšalo u zadnjih 10 godina zbog otkrića i uporabe talidomida, bortezomiba i lenalidomida u liječenju MM. U zadnjih nekoliko godina, razvijeni su novi lijekovi iz skupine imunomodulatora: pomalidomid, inhibitora proteasoma: karfilzomib i ixazomib, inhibitor deacetilaze histona panobinostat te monoklonska protutijela daratumumab i elotuzumab koji se koriste u liječenju svih stadija bolesti, a posebno su zančajni u liječenju relapsa MM (Rajkumar S.V., 2016). Prije početka liječenja potrebno je odrediti je li bolesnik podoban za liječenje autolognom transplantacijom matičnih stanica što se određuje na temelju psihofizičkog stanja te pridruženih drugih bolesti, dok dob bolesnika ima sve manju ulogu. Kod podobnih bolesnika nakon obično 4 ciklusa liječenja, liječenje se nastavlja autolognom TKMS. U početnom liječenju obično se koriste bortezomib i deksametazom u kombinaciji s ciklofosfamidom (VCD), talidomidom (VTD) ili lenalidomidom (VRD). Autologna TKMS također se može provesti nakon postizanja parcijalne remisije i tada se izvodi tandem autologna TKMS (prva nakon inicialnog liječenja, a druga najčešće nakon 3 mjeseca). Bolesnici koji nisu podobni za autolognu TKMS obično se liječe kombinacijama bortezomiba, ciklofosfamida i deksametazona (VCD) ili melfalana i prednizona s talidomidom (MPT) ili bortezomibom (MPV) u trajanju od 12-18 mjeseci. Kod obje skupine bolesnika može se nastaviti liječenje terapijom održavanja, najčešće lenalidomidom ili bortezomibom. Unatoč napretku u liječenju, mnogi bolesnici razviju relaps. I nakon relapsa moguće je provesti liječenje autolognom TKMS, ukoliko je bolesnik pogodan. Novi lijekovi u kombinacijama s

bortezomibom ili lenalidomidom značajno poboljšavaju preživljenje i trajanje remisije kod bolesnika s RRMM (Rajkumar S.V., 2016).

8.1.1. Imunomodulatori: lenalidomid; pomalidomid

Imunomudulatori djeluju putem različitih mahanizama, od kojih neki još nisu razjašnjeni. Najvažniji su antiangiogenetski i imunomdulatorni učinak te smanjenje lučenja različitih citokina. Talidomid je prvi iz skupine imunomodulatora koji se koristi u liječenju MM, a lenalidomid i pomalidomid su analozi talidomida koji su manje teratogeni, ali sa sličnim profilom nuspojava kao talidomid (Katzung & Trevor, 2015).

8.1.1.1. Lenalidomid

Lenalidomid je analog talidomida koji se koristi u različitim kombinacijama za početno liječenje MM, u terapiji održavanja te u liječenju relapsnog MM. Početno su provedena klinička ispitivanja koja su uključivala bolesnike s RRMM. U dvjema internacionalnim studijama, MM-009 i MM-010, ispitivane su kombinacije lenalidomida i deksametazoma te lenalidomida i placeba. U obje studije uključeni su bolesnici s RRMM, od kojih je polovica prethodno liječena autolognom TKMS, a trećina talidomidom. U obje studije, kombinacija lenalidomida i deksametazona u usporedbi s deksametazonom pokazala je veći ORR, TTP i OS (Falco i sur., 2008). Kombinacija lenalidomida i deksametazona odobrena je 2007. godine za liječenje bolesnika s RRMM koji su prethodno liječeni jednom linijom liječenja (Sonneveld, De Wit & Moreau, 2017). Kasnije su provedena klinička ispitivanja s lenalidomidom u liječenju novodijagnosticiranih bolesnika s MM. U studiji lenalidomida s visokim dozama deksametazona u novodijagnosticiranih bolesnika s MM postignut je značajan ORR te manja toksičnost u odnosu na liječenje kombinacijom talidomida i deksametazona. U studiju koja je uspoređivala kombinacije lenalidomida s visokim i niskim dozama deksametazona uključeni su bolesnici s novodijagnosticiranim MM. Početno, ORR nakon 4 mjeseca liječenja bio je veći u skupini koja je primala visoke doze deksametazona, no jednogodišnje i dvogodišnje OS (96% i 87% za niske doze deksametazona u usporedbi s 87% i 75% za visoke doze deksametazona) bilo je značajno veće u grupi koja je primala niske doze deksametazona. Također, liječenje lenalidomidom i niskim dozama deksametezona manje je toksično. Kombinacija lenalidomida i niske doze deksametazona pokazala se efikasnom u liječenju bolesnika s novodijagnosticiranim MM (Rajkumar i sur., 2010). Lenalidomid je 2015. godine odobren za liječenje novodijagnosticiranih bolesnika s MM (Sonneveld, De Wit & Moreau, 2017). Najčešće hematološke nuspojave koje se javljaju u liječenju lenalidomidom su neutropenija i trombocitopenija. Lenalidomid sam ne povećava incidenciju tromboembolijskih događaja, no u kombinaciji s deksametazonom ili kemoterapeticima incidencija je povećana, posebno u liječenju novodijagnosticiranih bolesnika s MM. Preporuča se profilaktičko liječenje aspirinom,

niskomolekularnim heparinom ili varfarinom, ovisno o procjeni kod pojedinog bolesnika (Falco i sur., 2008). Iako je kombinacija lenalidomida i niskih doza deksametazona učinkovita u liječenju novodijagnosticiranih bolesnika s MM podobnih i nepodobnih za liječenje TKMS, u našoj zemlji koristi se samo za bolesnike s RRMM. Također, kombinacija lenalidomida, deksametazona i karfilzomiba ili ixazomiba koristi se u liječenju bolesnika s RRMM (Kumar S.K. i sur., 2017).

8.1.1.2. Pomalidomid

Pomalidomid je oralni lijek, analog talidomida. U fazi II randomizirane studije pomalidomd se primjenjivao kao monoterapija ili u kombinaciji s niskim dozama deksametazona, a u fazi III studije ispitivane su kombinacije pomalidomida s visokim i niskim dozama deksametazona. U obje studije uključeni su bolesnici s RRMM koji su prethodno liječeni s barem 2 linije liječenja, uključujući lenalidomid i bortezomib. Liječenje kombinacijom pomalidomida i niske doze deksametazona pokazalo se efikasnim u usporavanju progresije bolesnika s RRMM koji su primili nekoliko linija liječenja, uključujući i one refrakterne na liječenje lenalidomidom ili bortezomibom ili oboje te u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom i u onih sa visokorizičnim citogenetskim promjenama. Liječenje kombinacijom pomalidomida i niskih doza deksametazona dovelo je do značajnog poboljšanja u PFS, OS i TTP te ORR u usporedbi s kombinacijom s visokim dozama deksametazona. Svi bolesnici liječeni pomalidomidom primili su tromboprofilaksu. Najčešće nuspojave u liječenju su hematološke: neutropenija, anemija i trombocitopenija, a ostalih nuspojava zabilježene su infekcije, pneumonija, periferna neuropatija, bol u kostima i umor. Pojavnost tromboembolijskih događaja je niska kada se primjeni tromboprofilaksa (Donk & Lokhorst, 2013). Odobren je u kombinaciji s deksametazonom u liječenju bolesnika s RRMM koji su prethodno bili liječeni najmanje dvjema linijama liječenja uključujući lenalidomid i bortezomib i kod kojih je bolest progredirala u zadnjoj liniji liječenja (Scott, 2014).

8.1.2. Inhibitori proteasoma: bortezomib, karfilzomib, ixazomib

Ova skupina lijekova djeluje na ubikvitin - proteasomski sustav. To je složeni regulatorni sustav putem kojeg se razgrađuju krivo formirani proteini, ali i mnogi drugi proteini koji sudjeluju u regulaciji rasta, diferencijacije i proliferacije stanica, prijenosa signala i apoptoze te tako doprinose nastanku tumora. Razgradnja proteina odvija se u dva koraka: vezanjem molekula ubikvitina za ciljani protein te degradacija ubikvitiranog proteina putem 26S proteasoma. Brojna istraživanja pokazala su da je aktivnost proteasoma povećana u malignim stanicama u odnosu na zdrave stanice te da su inhibitori proteasoma aktivniji u proliferirajućim malignim tumorima u odnosu na benigna stanja. To se osobito odnosi na tumore koji sintetiziraju bjelančevine, kao što je u MM. Farmakološka inhibicija proteasoma povezana je s povećanjem

proapoptotičkih proteina i smanjanjem antiapototičkih proteina što dovodi do apopzoze malignih stanica (Chen i sur., 2011).

8.1.2.1. Bortezomib

Bortezomib je prvi lijek iz skupine inhibitora proteasoma. Djeluje kao reverzibilni inhibitor 26S proteasoma (Chen i sur., 2011). Studije faze II, SUMMIT i CREST, pokazale su efikasnost bortezomiba u liječenju bolesnika s RRMM te je od 2003. godine odobren za liječenje bolesnika s MM. U fazi III APEX studije uspoređivalo se liječenje bortezomibom s liječenjem visokim dozama deksametazona kod bolesnika s RRMM. Bortezomib se pokazao superiornim u odnosu na liječenje visokim dozama deksametazona (ORR 38% naprema 18%, TTP 6.2 mj. naprema 3.5 mj. te jednogodišnje OS 80% naprema 66%) kod bolesnika s RRMM. Također, u studijama koje su uspoređivale kombinaciju bortezomiba i deksametazona s deksamtazonom, pokazale su veću efikasnost kombinacije bortezomiba i deksametazona (Chen i sur., 2011). Provedene su brojne studije koje su ispitivale efikasnost bortezomiba u kombinaciji s drugim lijekovima. U fazi III multicentrične SWOG S077 studije uspoređivani su VRD i Rd protokoli kod bolesnika s novodijagnosticiranim MM koji su podobni za autolognu TKMS. U liječenju VRD protokolom postignut je veći ORR (82% naprema 72%), dulji medijan PFS (40 mj. naprema 33 mj.) te dulji OS (75 mj. naprema 64 mj.) u odnosu na Rd protokol. U fazi II EVOLUTION studije uspoređivani su VRD i VCD protokoli. U liječenju VRD protokolom postignut je veći ORR (85% naprema 75%), ali kraće jednogodišnje OS (83% naprema 93%) u usporedbi s VCD protokolom. U fazi III IFM 2013-04 studije uspoređivani su VTD i VCD protokoli u novodijagnosticiranih bolesnika podobnih za autolognu TKMS. U liječenju VTD protokolom postignut je veći ORR (93.2%) u usporedbi s VCD protokolom (84%). VCD, VRD i VTD protokoli vrlo su efikasni u liječenju novodijagnosticiranih bolesnika s MM te se preferiraju kao prva linija liječenja (Kumar S.K. i sur., 2017). Najčešće nuspojave koje su zabilježene u liječenju bortezomibom su umor i slabost, gastrointestinalne nuspojave (mučnina, povraćanje, proljev), hematološke nuspojave (trombocitopenija i anemija) i periferna neuropatija koju karakterizira smanjenje osjeta te trnci u rukama i nogama te velik postotak pojavnosti herpesa zostera (Chen i sur., 2011). Najveći problem u liječenju bortezomibom je periferna neuropatija, koja može biti jako bolna. Smanjenje doze lijeka, primjena lijeka jednom tjedno, umjesto dvaput te supkutana primjena bortezomiba značajno smanjuju pojavu periferne neuropatije (Dou & Zonder, 2014).

8.1.2.2. Karfilzomib

Karfilzomib je druga generacija inhibitora proteasoma. Lijek se ireverzibilno veže i inhibira ß5 kimotripsinsku domenu proteasoma 20S (Khan & Stewart, 2011). U Fazi II studije 003-A1 karfilzomib se primjenjivao u bolesnika s RRMM koji su prethodno bili liječeni najmanje dvjema

linijama liječenja. Postignut je ORR 23.7% s prosječnim trajanjem odgovora na liječenje 7.8 mjeseci. Na temelju te studije odobren je 2012. godine za liječenje bolesnika s RRMM koji su prethodno bili liječeni najmanje dvjema linijama liječenja uključujući bortezomib i imunomodulatore. Također, u brojnim studijma ispitivane su kombinacije karfilzomiba s drugim lijekovima. U fazi III ENDEVOR studije uspoređivane su kombinacije karfilzomiba i deksametazona s bortezomibom i deksametazonom kod bolesnika s relapsnim MM koji su prethodno primili jednu do tri linije liječenja. U skupini koja je primala karfilzomib i deksametazon postignut je značajno dulji medijan PFS (18.7 mj. naprema 9.4 mj.) te veći ORR (77% naprema 63%). U fazi III ASPIRE studije uspoređivane su kombinacije karfilzomiba, lenalidomida i niske doze deksametazona s lenalidomidom i niskom dozom deksametazona kod bolesnika s RRMM. U skupini s karfilzomibom postignut je dulji medijan PFS (26.3 mj. naprema 17.6 mj.) te veći ORR (87.1% naprema 66.7%). Karfilzomib može uzrokovati plućnu i srčanu toksičnost. U skupinama koje su primale karfilzomib zabilježene su dispneja, hipertenzija, ishemijska bolest srca te kongestivno zatajenje srca. Ostale česte nuspojave koje se javljaju su umor, mučnina, a od hematoloških: anemija, trombocitopenija i neutropenija. Za razliku od bortezomiba, periferna neuropatija javlja se rijetko i uglavnom je blagog stupnja (Sonneveld, De Wit & Moreau, 2017 ; Mushtaqa A i sur., 2018). Kombinacije karfilzomiba i deksametazona te karfilzomiba, lenalidomida i deksametazona pokazale su se vrlo efikasnim i koriste se u liječenju bolesnika s RRMM. Provedeno je i nekoliko studija u kojima se ispitivala kombinacija karfilzomiba, lenalidomida i deksametazona (KRd) u liječenju novodijanosticiranih bolesnika. Rezultati studija pokazali su dugi PFS pa je kombinacija KRd odobrena i za prvu liniju liječenja, ovisno o smjernicama i odobrenjima regulatornih tijela pojedinih zemalja (Kumar S.K. i sur., 2017).

8.1.2.3. Ixazomib

Ixazomib je oralni lijek koji selektivno i reverzibilno inhibira 20S jedinicu proteasoma. U fazama I/II kliničkih studija ispitivana je efikasnost i sigurnost ixazomiba u monoterapiji u bolesnika s RRMM. Postignuti ORR i medijan PFS nisu bili veliki. U fazi III randomizirane TOURMALINE-MM1 studije uspoređivale su se kombinacije ixazomiba, lenalidomida i deksametazona te lenalidomida i deksametazona. U studiju su uključeni bolesnici s RRMM koji su prethodno primili najmanje jednu liniju liječenja. U medijanu praćenja od 14.8 mjeseci postignut je značajno dulji PFS (20.6 mj. naprema 14.7 mj.) u skupini koja je primala ixazomib. Također, u podgrupi bolesnika sa visokorizičnim citogenetskim promjenama koji su primali ixazomib postignut je dulji PFS (21.5 mj. naprema 9.7 mj.) Veći ORR i KR postignuti su u skupini koja je primala ixazomib. Najčešće nuspojave koje su se javile u obje skupine su anemija, trombocitopenija, osip, gastrointestinalne nuspojave te periferna neuropatija. Trombocitopenija i gastrointestinalne nuspojave češće su se javile i bile su težeg stupnja u

skupini koja je primala ixazomib. Periferna neuropatija se javila u puno manje slučajeva i u blagom obliku u usporedbi s liječenjem bortezomibom. Na temelju te studije ixazomib je odobren u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom u liječenju bolesnika s RRMM koji su prethodno liječeni jednom linijom liječenja. Ovo istraživanje također je pokazalo da je ixazomib koristan u liječenju bolesnika s visokorizičnim citogenetskim promjenama jer značajno produljuje preživljenje do progresije bolesti (Al-Salama, Garnock-Jones & Scott, 2017 ; Touzeau & Moreau, 2017).

8.1.3. Inhibitor deacetilaze histona: panobinostat

Panobinostat je pan-inhibitor deacetilaze histona. Deacetilaze su skupina enzima koja regulira aktivnost proteina na posttranslacijskoj razini i ima važnu ulogu u ekspresiji gena i degradaciji proteina. Panobinostat modulira ekspresiju gena na epigeneskoj razini. U fazama I/II studija koje su ispitivale efikasnost i sigurnost panobinostata u monoterapiji kod bolesnika s RRMM, učinak lijeka bio je skroman, mali broj bolesnika postigao je parcijalni ili minimalni odgovor na liječenje. Predklinička istraživanja pokazala su da primjena panobinostata u kombinaciji s bortezomibom ima sinergistički učinak. Bortezomib inhibira proteasome te pridonosi stvaranju agregasoma, a panobinostat inhibira formulaciju agregasoma koji su alternativni mehanizam degradacije proteina. U fazi II, PANORAMA 2 studije ispitivana je kombinacija panobinostata, bortezomiba i deksametazona u bolesnika (n=55) s RRMM koji su refrakterni na liječenje bortezomibom. ORR je postignut u 35% bolesnika, a 53% bolesnika imalo je koristi od liječenja. Također u skupini bolesnika s visokorizičnim citogenetskim promjenama (n=14) postignut je ORR 38%. Medijan PFS iznosio je 5.7 mj., a medijan OS 17.5 mj. (Laubach i sur., 2015). U multicentričnoj, randomiziranoj fazi III PANORAMA 1 studije uspoređivane su kombinacije panobinostata, bortezomiba i deksametazona s bortezomibom i deksametazonom. U studiju su uključeni bolesnici s RRMM koji su prethodno primili jednu do tri linije liječenja, ali nisu razvili rezistenciju na bortezomib. U skupini koja je primala panobinostat postignuto je značajno dulje PFS, dok je ORR u obje skupine bio sličan. Najčešće nuspojave koje se javljaju u liječenju panobinostatom su trombocitopenija, anemija, neutropenija i proljev. Na temelju te studije kombinacija panobinostata, bortezomiba i deksametazona odobrena je za liječenje bolesnika s MM koji su prethodno liječeni s najmanje dvije linije liječenja uključujući bortezomib i imunomodulatore (Richardson i sur., 2015).

8.1.4. Monoklonska protutijela

8.1.4.1. Daratumumab

Daratumumab je monoklonsko protutijelo usmjereno protiv CD38 molekule. CD38 molekula je glikoprotein koji je u velikoj mjeri eksprimiran na stanicama multiplog mijeloma, a sudjeluje u adheziji stanica, staničnoj signalizaciji i enzimskoj aktivnosti (Blair, 2017). Daratumumab djeluje putem nekoliko mehanizama: stanične citotoksičnosti posredovane protutijelima (ADCC), citotoksičnosti posredovane komplementom (CDC), fagocitoze ovisne o protutijelima (ADCP) te direktno, izazivanjem apoptoze vezanjem na Fcγ receptor na ciljnoj stanici (Afifi, Michael & Lesokhin, 2017). Ima i imunomodulacijske učinke: uzrokuje imunomodulaciju mikrookoliša tumorskih stanica, depleciju imunosupresivnih stanica te poboljšan odgovor T-stanica. Direktno djelovanje protiv tumorskih stanica povezuje se s brzim odgovorom na liječenje, a imunomodulatorni učinak s dugim trajanjem odgovora na liječenje (Blair, 2017). U kliničkim studijama koje su ispitivale daratumumab u monoterapiji kod bolesnika s RRMM koji su prethodno liječeni s više linija liječenja uključujući imunomodulatore i inhibitore proteasoma, ukupni odgovor na liječenje postignut je u trećine bolesnika, a odgovor na liječenje bio je brz i dugotrajan. U fazama III kliničkih studija CASTOR i POLLUX uspoređivane su kombinacija daratumumaba, bortezomiba i deksametazona s bortezomibom i deksametazonom te kombinacija daratumumaba, lenalidomida i deksametazona s lenalidomidom i deksametazonom. U kombinacijama s daratumumabom postignut je veći ORR te dulji PFS i TTP. Najčešće nuspojave zabilježene u liječenju daratumumabom su infuzijske reakcije, koje se najčešće javljaju u početku liječenja. Od hematoloških nuspojava najčešće su anemija, trombocitopenija i neutropenija (Blair, 2017). Daratumumab se koristi kao monoterapija u liječenju bolesnika s MM koji su prethodno bili liječeni trima linijama liječenja, uključujući imunomodulatore, inhibitore proteasoma ili oboje. Također, odobren je i u kombinacijama s bortezomibom i deksametazonom te lenalidomidom i deksametazonom u liječenju bolesnika s MM koji su prethodno liječeni jednom linijom liječenja (Köhler M. i sur., 2018).

8.1.4.2. Elotuzumab

Elotuzumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo koje je usmjereno protiv SLAMF7 molekule. SLAMF7 je glikoprotein koji se nalazi na površini plazma stanica/stanica MM, ali i na i NK stanicama, a ima važnu ulogu u regulaciji imunološkog odgovora, adheziji stanica te preživljenju stanica MM (Köhler M. i sur., 2018). Elotuzumab djeluje dvostruko: indirektno vezanjem na NK stanice te posljedično njihovom aktivacijom te direktno obilježavanjem mijelomske stanice. Oba mehanizma uzrokuju degranulaciju aktivnih NK stanica i otpuštanje citotoksičnih granula što dovodi do smrti malignih mijelomskih stanica. U kliničkim ispitivanjima gdje se primjenjivao samo elotuzumab, nije se pokazao efikasnim. Elotuzumab se također

ispitivao u kombinacijama s bortezomibom, bortezomibom i dekasmetazonom te lenalidomidom i deksametazonom u bolesnika s RRMM. U kombinacijama s elotuzumabom postignut je veći ORR i dulje PFS u odnosu na kombinacije lijekova bez elotuzumaba. U fazi III ELOQUENT-2 studije ispitivane su kombinacije elotuzumaba s lenalidomidom i deksametazonom te samo kombinacija lenalidomida i dekasmatazona. U istraživanje je uključeno 646 bolesnika s RRMM koji su prethodno primili jednu do tri linije liječenja. U skupini koja je primala elotuzumab, lenalidomid i deksametazon (n=321) postignut je ORR 79% u usporedbi s ORR 66% u skupini (n=325) koja je primala Rd. U medijanu praćenja od 25 mjeseci u Elo-Rd grupi PFS je iznosio 19.4 mjeseci, a u Rd grupi 14.9 mjeseci. Najčešće nuspojave u liječenju elotuzumabom su limfocitopenija i neutropenija te umor, proljev i pireksija. Infuzijske reakcije najčešće su u početku liječenja, ali mogu se dobro kontrolirati premedikacijom. Na temelju ELOQUENT studije, elotuzumab je odobren za liječenje MM u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom kod bolesnika koji su prethodno primili jednu do tri linije liječenja (Magen & Muchtar, 2016).

9. Hodgkinov limfom

Hodgkinov limfom (HL) rijetka je maligna B - stanična neoplazma limfnog tkiva (Kaushansky i sur., 2015). Smatra se izlječivom bolešću jer se danas izliječi više od 80% bolesnika, a više od 90% živi dulje od 5 godina. Patohistološki, bolest se dijeli u dva entiteta: klasični Hodgkinov limfom (kHL) koji se pojavljuje u 95% slučajeva te nodularna limfocitna predominacija (NLPHL) koja se javlja u preostalih 5% slučajeva (Ansel S.M., 2015). Najvažnija metoda za dijagnosticiranje bolesti je histološka analiza limfnog čvora dobivenog ekstirpacijom cijelog čvora, a koriste se još imunohistokemijske metode kojima se dokazuju karakteristični biljezi CD15+, CD30+, CD45-, CD20-, laboratorijski testovi i radiološke metode od kojih su najznačajnije CT i FDG-PET. Uz dijagnozu bolesti, važnu ulogu u odabiru najoptimalnijeg liječenja imaju određivanje kliničkog stadija bolesti („staging“) te prognostičkih faktora. U određivanju kliničkog stadija bolesti koristi se modificirana Ann Arbor klasifikacija pomoću koje se HL dijeli na stadije I-IV, a uključuje i prisutnost B simptoma (gubitak >10% tjelesne mase unutar 6 mjeseci prije dijagnoze, vrućica > 38°C, noćno znojenje), ekstranodalnu bolest (E) i prisutnost masivne bolesti (X). Prognostički, HL se dijeli u 3 skupine: rani povoljan stadij (stadij I i II bez nepovoljnih čimbenika), rani nepovoljan stadij (stadij I i II uz postojanje nepovoljnih čimbenika) te uznapredovali stadij (stadij IIB - IV). Danas sve važniju ulogu u određivanju stadija bolesti, ali i ranog odgovora na liječenje ima FDG-PET (Ansell S.M., 2016).

9.1. Liječenje

ABVD (doksorubicin, bleomicin, vinblastin i dakarbazin) kemoterapijski protokol je standardno liječenje kod svih stadija HL u novodijagnosticiranih bolesnika. U liječenju ranog povoljnog stadija HL obično se daju 3-4 ciklusa ABVD ili 2 ciklusa ABVD iza kojeg slijedi zračenje zahvaćenih regija (IFRT) u dozi od 20 Gy, dok je u liječenju ranog nepovoljnog HL standard 4-6 ciklusa ABVD, nakon čega obično slijedi zračenje zahvaćenih regija (IFRT) u dozi od 30 Gy. U liječenju uznapredovalog stadija HL standard je 6 ciklusa ABVD (Watkins, Fanale & Bartlett, 2018). Alternativni protokoli koji se još koriste u liječenju uznapredovalog stadija HL su Stanford V (mekloretamin, doksorubicin, vinblastin, vinkristin, bleomicin, etopozid, prednizon) i BEACOPP/ eskalirani BEACOPP (bleomicin, etopozid, doksorubicin, ciklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon). U kliničkim ispitivanjima koja su uspoređivala eskalirani BEACOPP, BEACOPP, ABVD i kombinacije pokazala su da je eskalirani BEACOPP efikasniji u odnosu na ABVD kod bolesnika s lošijim prognostičkim faktorima, s duljim preživljenjem bez progresije (PFS) i sličnim ukupnim preživljenjem (OS), ali uz teže akutne nuspojave i kasnu toksičnost. Uz BEACOPP protokol kasnije se češće javlja mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija (Ansel S.M., 2016). Prvom linijom liječenja izliječi se 70-75% bolesnika (Khan & Moskowitz, 2017). Unatoč visokom postotku izlječenja prvom

linijom liječenja, 5-10% bolesnika refrakterno je na inicijalno liječenje, a u 10-30% bolesnika javlja se relaps bolesti. Standardni način liječenja tih bolesnika su visoke doze kemoterapije nakon koje slijedi autologna transplantacija matičnih stanica. Među tim bolesnicima, nisu svi pogodni za ovakav način liječenja, posebno stariji bolesnici kod kojih je povećan mortalitet uzrokovan ovim načinom liječenja (Ansel S.M., 2016). Bolesnici koji razviju relaps nakon autologne transplantacije matičnih stanica imaju lošu prognozu. Daljnje mogućnosti liječenja su alogenična transplatacija matičnih stanica ili primjena novih, ciljanih, lijekova. Bolje razumijevanje patofiziologije HL dovelo je do razvoja novih, ciljanih, lijekova za liječenje refrakternog i relapsnog HL. Najdjelotvornijim su se pokazali brentuximab vedotin te nivolumab i pembrolizumab, koji su odobreni za liječenje relapsnog ili refrakternog HL, a njihova primjena ispituje se i u kombinacijama s citostaticima kao prva linija liječenja (Karantanos, Politikos & Boussiotis, 2017).

9.1.1. Brentuximab vedotin

Brentuksimab vedotin je monoklonsko protutijelo protiv CD30 molekule, koje je stabilnom peptidnom vezom vezano za citostatik monometil auristatin (MMAE) koji djeluje kao otrov diobenog vretena (Deng, Pan & O'Connor, 2012). CD30 je transmembranski glikoprotein koji pripada TNF superobitelji i nalazi se na Reed-Sternbergovim stanicama u kHL. Signalizacija putem CD30 uključena je u preživljenje stanica, diferencijaciju i aktivaciju limfocita (Diefenbach & Steidl, 2013). Vezanjem lijeka na CD30 antigen dolazi do internalizacije lijeka, otpuštanja citostatika MMAE u citosol tumorske stanice gdje se veže na tubulin i dovodi do uništenja mreže mikrotubula u stanici, zaustavljanja G2/M faze staničnog ciklusa, apoptoze i stanične smrti (Deng, Pan & O'Connor, 2012). BV pokazuje izrazitu toksičnost na CD30 pozitivne stanice, dok je oko 300 puta manje učinkovit na stanice koje ne izražavaju CD30 (Diefenbach & Steidl, 2013).

U fazu II kliničkog ispitivanja uključeno je 102 bolesnika s refrakternim ili relapsnim HL nakon autologne TKMS. Brentuximab vedotin primjenjivao se u dozi od 1.8 mg/kg svaka 3 tjedna do maksimalno 16 ciklusa. Medijan praćenja bio je 18.5 mjeseci. ORR iznosio je 75%, KR (34%) postignuta je za 12 tjedana, a PR (41%) postignuta je za 5.7 tjedana. Medijan PFS za bolesnike koji su postigli KR bio je 21.5 mjeseci, dok je za one koji su postigli PR bio 5.2 mjeseci (Younes i sur., 2012). Nakon trogodišnjeg praćenja OS iznosio je 58%, a nakon petogodišnjeg 41% (Gopal i sur., 2015 ; Chen i sur., 2016). U fazi III AETHERA studije BV se ispitivao kao terapija održavanja nakon autologne TKMS. U studiju je uključeno 329 bolesnika s refrakternim/relapsnim HL koji su randomizirani u 2 skupine: BV i placebo i ukupno su primili do 16 ciklusa. U liječenju BV-om postignuta je značajna dvogodišnja PFS (63%) u odnosu na placebo (51%) (Moskowitz i sur., 2015). Najčešća nuspojava koja se javlja u liječenju BV-om

je periferna neuropatija. Ostale česte nuspojave su neutropenija, umor, pireksija, proljev, mučnina, artralgija, periferna motorna neuropatija i alopecija. U istraživanjima gdje se BV kombinirao s kemoterapijskim protokolima koji sadrže bleomicin, uočena je povećana plućna toksičnost pa se preporučuje izostaviti bleomicin iz protokola (Gimelius & Diepstra, 2017). U liječenju BV zabilježena su i 3 slučaja multifokalne leukoencefalopatije (Deng, Pan & O'Connor, 2012). Odobren je za liječenje kHL nakon neuspjeha autologne transplantacije matičnih stanica te za liječenje relapsa nakon prethodog liječenja dvjema različitim kemoterapijskim linijama u onih bolesnika koji nisu podobni za autolognu TKMS. Također, odobren je kao terapija konsolidacije iza autologne TKMS u bolesnika s visokim rizikom za relaps bolesti (Gimelius & Diepstra, 2017).

9.1.2. „Chekpoint" inhibitori: nivolumab i pembrolizumab

Za klasični Hodgkinov limfom karakterističan je mali broj malignih Hodgkinovih i Reed - Sternbergovih (HRS) stanica koje su okružene obilnim, ali neefikasnim upalnim infiltratom. Klinička ispitivanja pokazala su da PD-1/PD-L signalni put značajno doprinosi imunosupresivnom mikrookolišu u kHL (Hude i sur., 2017). Česta genetska promjena nađena u kHL-u je amplifikacija regije kromosoma 9p24.1 gdje se nalaze geni za PD ligande: PD-1 i PD-2 što dovodi do pojačane ekspresije tih molekula na malignim HRS stanicama. PD-1 molekula nalazi se na T limfocitima koji se nalaze u mikrookolišu malignih stanica. Aktivacija PD-1/PD-L signalnog puta dovodi do supresije T limfocita. Nivolumab i pembrolizumab su monoklonska protutijela usmjerena protiv PD-1 molekule (engl. programmed death 1 protein). Nazivaju se još „chekpoint" inhibitori. Djelovanjem protutijela broj limfocita T se ne smanjuje, već dolazi do njihove aktivacije i vezanja za maligne HRS stanice te posljedično njihovog uništenja (Gay, Okada, Chen & Scott, 2017).

U fazu II kliničke studije koja je ispitivala efikasnost nivolumaba uključeno je 80 bolesnika sa R/R HL nakon neuspjeha autologne TKMS i liječenja brentuksimab vedotinom. Nivolumab se primjenjivao u dozi od 3 mg/kg u ciklusima od dva tjedna. Medijan praćenja bolesnika bio je 8.9 mjeseci, ukupni odgovor na liječenje zabilježen je u 53 od 80 pacijenata (66.3%), a 9% postiglo je kompletnu remisiju (Younes i sur., 2016). Na temelju tog istraživanja nivolumab je odobren za liječenje relapsnog/refrakternog HL nakon neuspjeha autologne TKMS i liječenja brentuximab vedotinom (Khan & Moskowitz, 2017). Najčešće nuspojave koje se javljaju u liječenju nivolumabom su imunološki posredovani pneumonitis, pankreatitis, stomatitis i kolitis. Ostale nuspojave koje se mogu javiti su svrbež, osip i proljev (Gimelius & Diepstra, 2017).

Pembrolizumab je drugo monoklonsko protutijelo usmjereno protiv PD-1 molekule. U fazu II KEYNOTE-087 studije uključeni su bolesnici s relapsnim/refrakternim HL nakon neuspjeha autologne TKMS, liječenja brentuksimab vedotinom ili oboje. U studiju je uključeno 210

bolesnika podijeljenih u 3 skupine: 69 bolesnika koji su prethodno liječeni autolognom TKMS i BV, 81 bolesnik nepodoban za autolognu TKMS, ali liječen BV te 60 bolesnika liječeno autolognom TKMS koji nisu liječeni BV. Pembrolizumab se primijenjivo u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna. ORR u svim skupinama iznosio je 69%, a KR 22.4% U skupini bolesnika (n=69) liječenih autolognom TKMS te BV, ORR je postignut u 74% bolesnika, a 15% bolesnika postiglo je KR. Najčešće nuspojave koje su se javile u liječenju pembrolizumabom su hipotiroidizam i pireksija te infuzijske reakcije (Chen i sur., 2017). Na temelju tih rezultata pembrolizumab je odobren u 3 mj. 2017. za liječenje bolesnika s relapsnim/refrakternim HL koji su razvili relaps nakon 3 ili više linija liječenja (Khan & Moskowitz, 2017).

10. Non-Hodgkinovi limfomi

Non-Hodgkinovi limfomi su vrlo raznolika skupina nodalnih ili ekstranodalnih tumora T i B loze. Prema tijeku bolesti svi zreli zloćudni tumori T i B loze mogu se podijeliti na indolentne, agresivne i vrlo agresivne limfome (Kaushansky i sur., 2015).

10.1. Difuzni B - velikostanični limfom

Difuzni B - velikostanični limfom agresivni je limfom i na njega otpada 30-40% svih limfoma. To je zapravo heterogena skupina limfoma koji se razlikuju prema patofiziološkim, morfološkim, genetskim i kliničkim značajkama. Analizom genskog izražaja (engl. gene - expression profiling, GEP) DLBCL se može podijeliti u tri skupine, prema porijeklu stanica: DLBCL porijekla germinalnog centra - GCB, DLBCL porijekla aktiviranih B - stanica - ABC te primarni medijastinalni B - stanični limfom - PMBL. Svaka od ovih skupina ima različite genetske promjene i različitu prognozu. ABC ima lošiju prognozu od GCB DLBCL. U liječenju standardnom imunokemoterapijom (R - CHOP) ABC difuzni B - velikostanični limfomi pokazuju lošiji odgovor na liječenje i imaju veći rizik za relaps bolesti (Roschewski, Staudt & Wilson, 2014). Tradicionalno, u određivanju prognoze bolesti koristi se Međunarodni prognostički indeks (IPI) prema kojem se DLBCL svrstava u bolest niskog (0-1), umjereno niskog (2), umjereno visokog (3) i visokog rizika (4-5) (Kaushansky i sur., 2015).

10.1.1. Liječenje

Dugi niz godina, standardno početno liječenje DLBCL-a sastoji se od primjene imunokemoterapijskog protokola R - CHOP (rituximab, ciklofosfamid, doxorubicin, vinkristin i prednizon) (Roschewski, Staudt & Wilson, 2014). EPOCH je noviji kemoterapijski protokol koji su razvili američki znanstvenici s NCI (National Cancer Institute) instituta. Sastoji se od etopozida, prednizona, vinkristina, ciklofosfamida i doksorubicina. Etopozid, doksorubicin i vinkristin primjenjuju se u kontinuiranoj infuziji tokom 96 sati (1. - 4. dan), prednizon se primjenjuje peroralno 1. - 5. dan, a ciklofosfamid 5. dan intravenski. Ciklus se ponavlja svakih 21 dana. Varijacije protokola su DA - EPOCH gdje DA označava prilagodbu doze, ovisno o broju neutrofila te kombinacija s rituximabom: R - DA - EPOCH. Rituximab se primjenjuje intravenski prvi dan ciklusa. Inicijalno su proveli dvije studije s DA - EPOCH i R - DA - EPOCH protokolom kod bolesnika s novodijagnosticiranim DLBCL, koje su pokazale dobre rezultate u ukupnom odgovoru na liječenje i ukupnom preživljenju (OS) (Kaushansky i sur., 2015). CALGB istraživačka skupina provela je multicentričnu studiju faze II u kojoj je ispitivala efikasnost R - DA - EPOCH protokola. U studiju je uključeno 69 bolesnika s novodijagnosticiranim DLBCL, od kojih je 40% bolesnika je imalo umjereno visoki ili visoki rizik prema IPI. 84% bolesnika postiglo je KR, a 15% PR. U medijanu praćenja od 5 godina postignuti su TTP 81% i OS 84%.

Svi bolesnici s non-GCB DLBCL-om imali su značajno lošije parametre preživljenja u odnosu na GCB DLBCL (5-godišnji OS 68% naprema 94%). Nijedan od bolesnika s GCB DLBCL nije razvio progresiju bolesti. Ova studija pokazala je da je R - DA - EPOCH protokol efikasan u liječenju novodijagnosticiranih bolesnika s DLBCL, posebno za skupinu GCB DLBCL-a (Wilson i sur., 2012.). Hrvatska retrospektivna studija provedena u Kliničkoj bolnici Dubrava također je pokazala da je R - DA - EPOCH efikasan kao prva linija liječenja DLBCL. Studija je retrospektivno analizirala 75 bolesnika s novodijagnosticiranim DLBCL s nepovoljnim prognostičkim značajkama (Ki-67+ ≥ 80%, IPI ≥ 2). 17 bolesnika dalje je liječeno autolognom TKMS. Postignuti su ORR 80%, KR 55% i PR 25%. Trogodišnje i petogodišnje OS iznosilo je 75% i 70% te trogodišnje i petogodišnje PFS 61%. Studija je pokazala da je R - DA - EPOCH protokol efikasan kao prva linija liječenja u bolesnika s novodijagnosticiranim DLBCL s nepovoljnim prognostičkim značajkama, neovisno o njihovoj dobi. Također, u skupini koja je nastavila liječenje autolognom TKMS, transplantacija se pokazala korisnom (Pejša i sur., 2017).

Ranije studije pokazale su da preživljenje bolesnika nije bolje ako se liječe autolognom TKMS nakon prve remisije, no novije studije pokazuju benefit autologne TKMS u prvoj remisiji, posebno kod bolesnika s nepovoljnim prognostičkim značajkama (Kaushansky i sur., 2015). Bolesnici koji razviju relaps nakon prve linije liječenja, obično se liječe agresivnijim kemoterapijskim protokolima 2 linije (DHAP, ICE, ESHAP). U bolesnika koji dobro odgovore na drugu liniju liječenja, dalje se može provesti liječenje autolognom TKMS (Kaushansky i sur., 2015).

Provode se i brojne studije u kojima se ispituju novi, ciljani, lijekovi u liječenju relapsnog DLBCL. U jednoj studiji ispitivala se primjena lenalidomida u liječenju bolesnika s relapsnim ili refrakternim DLBCL. Lenalidomid je imunomodulatorni lijek koji djeluje putem različitih mehanizama. Jedan od mehanizama je i modulacija NF-κB signalnog puta koji je aktivan u ABC grupi DLBCL. Studija je pokazala da je lenalidomid efikasan u ABC grupi difuznog B - velikostaničnog limfoma (Roschewski, 2014). Jedna od značajki ABC DLBCL-a je i ovisnost o signalizaciji putem B - staničnog receptora. Nađene su mutacije koje uzrokuju stalnu aktivnost Brutonove tirozin-kinaze pa bi inhibitori BTK mogli biti efikasni u liječenju ABC DLBCL. Ta hipoteza potvrđena je u maloj studiji faze II u koju je uključeno 29 bolesnika s relapsnim DLBCL. U skupini ABC DLBCL postignut je ORR 35% (10/29 bolesnika), dok je u skupini GCB DLBCL samo jedan bolesnik odgovorio na liječenje (Jerkman i sur., 2017).

11. Zahvale

Najprije se želim zahvaliti mentoru, prof. dr. sc. Vlatku Pejši na ustupljenom vremenu i stručnim savjetima tokom pisanja ovog diplomskog rada. Želim se zahvaliti i članovima komisije prof. dr. sc. Rajku Kušecu i prof. dr. sc. Nikoli Đakoviću na uloženom vremenu tokom ocjenjivanja ovoga rada.

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na podršci i razumijevanju tokom studiranja.

12. Literatura

1. Afifi S., Michael A., Lesokhin A. (2016). The new era of immunotherapy in multiple myeloma: daratumumab and elotuzumab. *Annals of Pharmacotherapy*, *50(7),* 555–568. doi:10.1177/1060028016642786
2. Al-Salama Z.T., Garnock-Jones K.P., Scott L.J. (2017). Ixazomib: A Review in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Targeted Oncology, 12(4),* 535-542. doi:10.1007/s11523-017-0504-7
3. Ansell S.M. (2016). Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology, 91,* 435–442. doi:10.1002/ajh.24272
4. Ansell S.M. (2015). Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings, 90(11),* 1574-1583. http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.07.005
5. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I., Halwani A., Scott E.C., Gutierrez M., i sur. (2015). PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine, 372(4),* 311–319. doi:10.1056/NEJMoa1411087
6. Blair H.A. (2017). Daratumumab: A Review in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Drugs, 77(18),* 2013-2024. doi:10.1007/s40265-017-0837-7
7. Bose P., Gandhi V. (2017) Recent therapeutic advances in chronic lymphocytic leukemia. *F1000Research, 6,* 1-12. doi:10.12688/f1000research.11618.1
8. Bose P., Verstovsek S. (2017). JAK2 inhibitors for myeloproliferative neoplasms: what is next? *Blood, 130(2),* 115-125. doi:10.1182/blood-2017-04-742288
9. Byrd J.C., Brown J.R., O'Brien S., Barrientos J.C., Kay N.E., Reddy N.M., i sur. (2014). Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine, 371(3),* 213–223. doi:10.1056/NEJMoa1400376
10. Burger J.A., Tedeschi A., Barr P.M., Robak T., Owen C., Ghia P., i sur. (2015). Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine, 373(25),* 2425–2437. doi:10.1056/NEJMoa1509388
11. Chen D., Frezza M., Schmitt S., Kanwar J., Dou Q.P. (2011). Bortezomib as the First Proteasome Inhibitor Anticancer Drug: Current Status and Future Perspectives. *Current Cancer Drug Targets, 11(3),* 239–253. doi:10.2174/156800911794519752
12. Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A., Armand P., Johnson N.A., Brice P. i sur. (2017). Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology, 35(19),* 2125-2132. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1316

13. Chen R., Gopal A.K., Smith S.E., Ansell S.M., Rosenblatt J.D., Savage K.J, i sur. (2016). Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood, 128,* 1562–1566. https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-699850
14. Chen R., Chen B. (2015). Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Drug Design, Development and Therapy, 9,* 1729–1733. doi:10.2147/DDDT.S82007
15. Chen R., Wang F., Zhang H, Chen B. (2015). Brentuximab vedotin for treatment of relapsed or refractory malignant lymphoma: results of a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Drug Design, Development and Therapy, 9,* 2277–2283. doi:10.2147/DDDT.S83592
16. Chung C., Lee R. (2014). Ibrutinib, Obinutuzumab, Idelalisib, and Beyond: Review of Novel and Evolving Therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Pharmacotherapy, 34(12),* 1298–1316. doi:10.1002/phar.1509
17. Claro R.A., McGinn K., Kwitkowski V., Bullock J., Khandelwal A., Habtemariam B., i sur. (2012). U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: Brentuximab Vedotin for the Treatment of Relapsed Hodgkin Lymphoma or Relapsed Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Clinical Cancer Research, 18(21),* 5845–5849. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-1803
18. Deng C., Pan B., O'Connor O.A. (2012). Brentuximab vedotin. *Clinical Cancer Research, 19(1),* 22–27. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0290
19. Diefenbach C., Steidl C. (2013). New strategies in Hodgkin lymphoma: better risk profiling and novel treatments. *Clinical Cancer Research, 19(11),* 2797-2803. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3064
20. Donk N.W.J.C., Lokhorst H.M. (2013). New developments in the management and treatment of newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy, 14(12),* 1569-1573. doi:10.1517/14656566.2013.805746
21. Dou Q.P., Zonder J.A. (2014). Overview of Proteasome Inhibitor-Based Anti-cancer Therapies: Perspective on Bortezomib and Second Generation Proteasome Inhibitors versus Future Generation Inhibitors of Ubiquitin-Proteasome System. *Current Cancer Drug Targets, 14(6),* 517–536. doi:10.2174/1568009614666140804154511
22. Falco P., Cavallo F., Larocca A., Liberatti M.A., Musto P., Boccadoro M., Palumbo A. (2008). Lenalidomide and its role in the management of multiple myeloma. *Expert Review of Anticancer Therapy, 8(6),* 865-874. doi:10.1586/14737140.8.6.865

23. Furman R.R., Sharman J.P., Coutre S.E., Cheson B.D., Pagel J.M., Hillmen P., i sur. (2014). Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine, 370(11),* 997–1007. doi:10.1056/NEJMoa1315226
24. Gallamini A., Di Raimondo F., La Nasa G., Romano A., Borra A., Grecoc M. (2013). Standard therapies versus novel therapies in Hodgkin lymphoma. *Immunology Letters, 155,* 56–59. doi:10.1016/j.imlet.2013.09.011
25. Gay N.D., Okada C.Y., Chen A.I., Scott E.C. (2017) Targeting the programmed cell death 1 pathway in Hodgkin lymphoma: the place of nivolumab. *Therapeutic Advances in Hematoogy, 8(5),* 175–180. https://doi.org/10.1177/2040620717695723
26. Glimelius I., Diepstra A. (2017). Novel treatment concepts in Hodgkin lymphoma. *Journal of Internal Medicine, 281(3),* 247-260. doi:10.1111/joim.12582
27. Goede V., Fischer K., Engelke A., Schlag R., Lepretre S., Montero L.F., i sur. (2015). Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: Updated results of the CLL11 study. *Leukemia, 29(7),* 1602-1604. doi:10.1038/leu.2015.14
28. Goede V., Klein C., Stilgenbauer S. (2015). Obinutuzumab (GA101) for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Other B-Cell Non-Hodgkin's Lymphomas: A Glycoengineered Type II CD20 Antibody. *Oncology Research and Treatment, 38,* 185–192. doi:10.1159/000381524
29. Gopal A.K., Chen R., Smith S.E., Ansell S.M., Rosenblatt J.D., Savage K.J., i sur. (2015). Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood, 125,* 1236–1243. https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-595801
30. Gravanis I., Tzogani K., Van Hennik P., De Graeff P., Schmitt P., Mueller-Berghaus J., i sur. (2016). The European Medicines Agency Review of Brentuximab Vedotin (Adcetris) for the Treatment of Adult PatientsWith Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee For Medicinal Products for Human Use. *The Oncologist, 21,* 102–109. http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0276
31. Hallek M. (2017). Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American Journal of Hematology, 92,* 946–965. doi:10.1002/ajh.24826
32. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Döhner H., i sur. (2018). Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* [pristupljeno 20.4.2018.] Dostupno na: https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398

33. Hude I., Sasse S., Engert A., Bröckelmann P.J. (2017). The emerging role of immune checkpoint inhibition in malignant lymphoma. *Hematologica, 102(1),* 30-42. doi:10.3324/haematol.2016.15065
34. Huls G. (2015). Azacitidine in AML: a treatment option? *Blood, 26,* 283-284. doi:10.1182/blood-2015-06-648071
35. Itchaki G., Brown J.R. (2016). The potential of venetoclax (ABT-199) in chronic lymphocytic leukemia. *Therapeutic Advances in Hematology, 7(5),* 270–287. doi:10.1177/2040620716655350
36. Jabbour E., Kantarijan H. (2018). Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American Journal of Hematology, 93,* 442-459. doi:10.1002/ajh.25011
37. Jerkeman M., Hallek M., Dreyling M., Thieblemont C., Kimby E., Staud L. (2017). Targeting of B-cell receptor signalling in B-cell malignancies. *Journal of Internal Medicine, 282,* 415–428. doi:10.1111/joim.12600
38. Karantanos T., Politikos I., Boussiotis V.A. (2017). Advances in the pathophysiology and treatment of relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma with an emphasis on targeted therapies and transplantation strategies. *Blood and Lymphatic Cancer, 7,* 37–52. doi:10.2147/BLCTT.S105458
39. Kasamon Y.L., De Claro A., Wang Y., Shen Y.L.,Farrell A.T., Pazdur R. (2017). FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Relapsed or Progressive Classical Hodgkin Lymphoma. *The Oncologist, 22,* 585–591. http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0004
40. Katzung B.G., Trevor A.J. (2015). Basic & Clinical Pharmacology, 13 izd. New York. McGraw-Hill Education
41. Kaushansky K., Lichtman M.A., Parchal J.T., Levi M.M., Press O.W., Burns L.J., Caliguri M.A. (2015). Williams Hematology. 9 izd. New York. McGraw-Hill Education
42. Khan M.L., Stewart A.K. (2011). Carfilzomib: a novel second-generation proteasome inhibitor. *Future Oncology, 7(5),* 607–612. doi:10.2217/fon.11.42
43. Khan N., Moskowitz A.J. (2017). Where do the new drugs fit in for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma? *Current Hematologic Malignancy Report, 12,* 227–233. doi:10.1007/s11899-017-0384-z
44. Kipps T.J., Stevenson F.K., Wu C.J., Croce C.M., Packham G., Wierda W.G., i sur. (2017). Chronic lymphocytic leukaemia. *Nature Reviews Disease Primers, 3,* 1-53. doi:10.1038/nrdp.2016.96

45. Konopleva M., Pollyea D.A., Potluri J., Chyla B., Hogdal L., Busman T., i sur. (2016). Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase 2 Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discovery, 6(10),* 1106–1117. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0313
46. Köhler M., Grei C., Hudecek M., Lonial S., Raje N., Wäsch R., Engelhardt M. (2018). Current Developments in Immunotherapy in the Treatment of Multiple Myeloma. *Cancer* [pristupljeno 21.4.2018.] Dostupno na: https://doi.org/10.1002/cncr.31243
47. Kumar S.K., Callander N.S., Alsina M., Atanackovic D., Biermann J.S., Chandler J.C., i sur. (2017). Multiple myeloma, version 3.2017: NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of Nationall Comprehensive Cancer Network, 15(2),* 230–269. doi:10.6004/jnccn.2017.0023
48. Labar B. i sur. (2017). Hematologija. Zagreb: Školska knjiga
49. Laubach J.P., Moreau P., San-Miguel J.F., Richardson P.G. (2015). Panobinostat for the Treatment of Multiple Myeloma. *Clinical Cancer Research, 21(21),* 4767-4773. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0530
50. Le Jeune C., Thomas X. (2016). Potential for bispecific T-cell engagers: role of blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia. *Drug Design, Development and Therapy, 10,* 757-765. doi:10.2147/DDDT.S83848
51. Lee C-S., Rattu M.A., Kim S.S. (2016). A review of a novel, Bruton's tyrosine kinase inhibitor, ibrutinib. *Journal of Oncology Pharmacy Practice, 22(1),* 92–104. doi:10.1177/1078155214561281
52. Magen H., Muchtar E. (2016). Elotuzumab: the first approved monoclonal antibody for multiple myeloma treatment. *Therpeutic Advnces in Hematology, 7(4),* 187–195. doi:10.1177/2040620716652862
53. McCulloch D., Brown C., Iland H. (2017). Retinoic acid and arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia:current perspectives. *OncoTargets and Therapy, 10,* 1585–1601. http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S100513
54. Medina P.J., Adams V.R. (2016). PD-1 Pathway Inhibitors: Immuno-Oncology Agents for Restoring Antitumor Immune Responses. *Pharmacotherapy, 36(3),* 317–334. doi:10.1002/phar.1714
55. Moskowitz C.H., Nademanee A., Masszi T., Agura E., Holowiecki J., Abidi M.H., i sur. (2015). Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet, 385,* 1853–1862. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60165-9

56. Moslehi J.J., Deininger M. (2015) Tyrosine Kinase Inhibitor–Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology, 33,* 4210-4218. doi:10.1200/JCO.2015.62.4718
57. Mushtaq A., Kapoor V., Latif A., Iftikhar A., Zahid U., McBridec A., i sur. (2018). Efficacy and toxicity profile of carfilzomib based regimens for treatment of multiple myeloma: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology / Hematology, 125,* 1–11. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.02.008
58. Naqvi K., Konopleva M., Ravandi F. (2017). Targeted therapies in Acute Myeloid Leukemia: a focus on FLT-3 inhibitors and ABT199. *Expert Review of Hematology, (10)10,* 863-874. http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2017.1366852
59. O'Brien S.M., Lamanna N., Kipps T.J., Flinn I., Zelenetz A.D., Burger J.A., i sur. (2015). A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Boood, 126,* 2686-2694. https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-630947
60. Paul S., Rausch C.R., Kantarjian H., Jabbour E.J. (2017). Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with inotuzumab ozogamicin. *Future Oncology, 13(25),* 2233-2242. doi:10.2217/fon-2017-0233.
61. Pettijohn E.M., Ma S. (2017). Targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Current Hematologic Malignant Report, 12*, 20–28. doi:10.1007/s11899-017-0358-1
62. Pejša V., Prka Ž., Lucijanić M., Mitrović Z., Piršić M., Jakšić O., Ajduković R., Kušec R. (2017). Rituximab with dose-adjusted EPOCH as first-line treatment in patients with highly aggressive diffuse large B-cell lymphoma and autologous stem cell transplantation in selected patients. *Croatian Medical Journal, 58,* 40-48. https://doi.org/10.3325/cmj.2017.58.40
63. Pinilla-Ibarz J., Sweet K.L., Corrales-Yepez G.M., Komrokoji R.S. (2016). Role of tirosine-kinase inhibitors in myeloproliferative neoplasms: comparative lessons learned. *OncoTargets and Therapy, 9,* 4937-4957. doi:10.2147/OTT.S102504
64. Rajkumar S.V. (2016). Multiple Myeloma: 2016 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *American Journal of Hematology, 91(7),* 719–734. doi:10.1002/ajh.24402
65. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S., Fonseca R., Vesole D.H., Williams M.E., i sur. (2010). Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: An open-label randomised controlled trial. *The Lancet Oncolology, 1(1),* 29-37. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70284-0
66. Rajkumar SV, Kumar S. (2016). Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings, 91(1),* 101–119. doi:10.1016/j.mayocp.2015.11.007

67. Richardson P.G., Laubach J.P., Lonial S., Moreau P., Yoon S.S., Hungria V.T. (2015). Panobinostat: a novel pan-deacetylase inhibitor for the treatment of relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Expert Review of Anticancer Therapy, 15(7),* 737-748. doi:10.1586/14737140.2015.1047770
68. Roberts A.W., Davids M.S., Pagel J.M., Kahl B.S., Puvvada S.D.,Gerecitano J.F. (2016). Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine, 374,* 311-322. doi:10.1056/NEJMoa1513257
69. Roschewski M., Staudt L.M., Wilson W.H. (2014). Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. *Nature Reviews Clinical Oncology, 11(1),* 12-23. doi:10.1038/nrclinonc.2013.197
70. Scott L.J. (2014) Pomalidomide: A Review of Its Use in Patients with Recurrent Multiple Myeloma. *Drugs, 74,* 549–562. doi:10.1007/s40265-014-0196-6
71. Shustik C., Bence-Bruckler I., Delage R., Owen C.J., Toze C.L., Coutre S. (2017). Advances in the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Annals of Hematology, 96,* 1185–1196. doi:10.1007/s00277-017-2982-1
72. Sonneveld P., De Wit E., Moreau P. (2017). How have evolutions in strategies for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma translated into improved outcomes for patients? *Critical Reviews in Oncology/Hematology, 112,* 153–170. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.02.007
73. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J., Coutre S., Seymour J.F., Munir T., i sur. (2016). Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology, 17(6),* 768-778. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30019-5
74. Terwilliger T, Abdul-Hay M. (2017). Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal, 7(6),* 1-12. doi:10.1038/bcj.2017.53.
75. Touzeau C., Moreau P. (2018). Ixazomib in the management of relapsed multiple myeloma. *Future Oncolology* [pristupljeno 2.5.2018.] Dostupno na: https://doi.org/10.2217/fon-2017-0710
76. Tvito A., Rowe J.M. (2017). Inotuzumab ozogamicin for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opinion on Biological Therapy, (12),* 1557-1564. http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2017.1387244
77. Uy N., Nadeau M., Stahl M., Zeidan A.M. (2018). Inotuzumab ozogamicin in the treatment of relapsed/refractory acute B cell lymphoblastic leukemia *Journal of Blood Medicine, 9,* 67–74. doi:10.2147/JBM.S136575
78. Vainchenker W., Leroy E., Gilles L., Marty C., Plo I., Constantinescu S.N. (2018). JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders. *F1000Research, 7,* 1-19. doi:10.12688/f1000research.13167.1

79. Verstovsek S., Gotlib J., Mesa R.A, Vannucchi A.M., Kiladjian J-J., Cervantes F., i sur. (2017). Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *Journal of Hematology & Oncology, 10(1),* 156-162. doi:10.1186/s13045-017-0527-7
80. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J., Gupta V., DiPersio J.F., Catalano J.V. , i sur. (2017). Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *Journal of Hematology & Oncology, 10(1),* 55-69. doi:10.1186/s13045-017-0417-z
81. Vrhovac B., Jakšić B., Reiner Ž., Vucelić B. (2008). Interna medicina. 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak
82. Watkins M.P., Fanale M.A., Bartlett N.L. (2018). SOHO State of the Art Updates and Next Questions: Hodgkin Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 18(2),* 81-90. doi:10.1016/j.clml.2018.01.001
83. Wierda, W.G., Zelenetz A.D., Gordon L.I., Abramson J.S., Advani R.H., Andreadis B., i sur. (2017). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia, Version 1.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 15(3),* 293–311. doi:10.6004/jnccn.2017.0030
84. Wilke A.C., Gökbuget N. (2017). Clinical applications and safety evaluation of the new CD19 specific T-cell engager antibody construct blinatumomab. *Expert Opinion on Drug Safety, 16(10),* 1191-1202. doi:10.1080/14740338.2017.1338270
85. Wilson W.H., Jung S-H., Porcu P., Hurd D., Johnson J., Martin S.E., i sur. (2012). A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica, 97(5),* 758-765. doi:10.3324/haematol.2011.056531
86. Yogarajah M., Stone R.M. (2018). A concise review of BCL-2 inhibition in acute myeloid leukemia. *Expert Review of Hematology, 11(2),* 145-154. https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1420474
87. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E., Ansell S.M., Rosenblatt J.D., Savage K.J., i sur. (2012). Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology, 30,* 2183–2189. doi:10.1200/JCO.2011.38.0410
88. Younes A., Santoro A., Shipp M., Zanzani P.L., Timmerman J.M., Ansell S., i sur. (2016). Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stemcell ransplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncolology, 17,* 1283–1294. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30167-X

89. Zhu M., Wu B., Brandl C., Johnson J., Wolf A., Chow A., Doshi S. (2016). Blinatumomab, a Bispecific T-cell Engager (BiTE(®)) for CD-19 Targeted Cancer Immunotherapy: Clinical Pharmacology and Its Implications. *Clinical Pharmacokinetis, 55(10),* 1271-1288. doi:10.1007/s40262-016-0405-4

13. Životopis

Rođena sam 24.02.1992. u Čakovcu.
Osnovnu školu Goričan pohađala sam od 1999. do 2007. godine, a od 2007. do 2011. godine Gimnaziju Josipa Slavenskog u Čakovcu. Tokom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja sudjelovala sam na brojnim županijskim natjecanjima iz biologije, povijesti i geografije te državnim natjecanjima iz hrvatskog jezika od čega bih istaknula 3. mjesto u 1. razredu srednje škole.
Medicinski fakultet upisala sam 2012. godine. Tokom studija dvije akademske godine bila sam demonstrator iz kliničke propedeutike pri Katedri za internu medicinu.
Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.
U slobodno vrijeme treniram boks.