

A CASE OF FLT3-ITD POSITIVE B- ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (B-ALL)

Željka Tkalčić Švabek, KB Merkur, Zagreb 10000 Hrvatska, zeljka.tkalcic@gmail.com; Martina Horvat, KB Merkur, Hrvatska; Zoran Šiftar, KB Merkur, Hrvatska; Inga Mandac Smoljanović, KB Merkur, Hrvatska; Slavko Gašparov, KB Merkur, Hrvatska; Mirjana Mariana Kardum Paro, KB Merkur, Hrvatska

Background: Mutations of the FLT3 gene, which encodes the FLT3 receptor (FMS-like tyrosine kinase 3), are often (in almost 30%) present in acute myeloid leukemia (AML). In contrary, FLT3 gene mutations are extremely rare (1- 8%) in B- acute lymphoblastic leukemias (B-ALL) and their presence is associated with recurrence and poor prognosis. Aim: To present the case of an 75-yearold man hospitalized in June 2022 at the Department of Hematology, Merkur University Hospital, Zagreb due to the presence of pancytopenia in the complete blood count (CBC). Methods: CBC parameters were determined on a blood cell counter (Sysmex XN-1000,Siemens, Japan). To analyze the FLT3-ITD (internal tandem duplication) mutation after isolation of RNA from a bone marrow (BM) sample (Trizol reagent) reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) with allele-specific primers (Applied Biosystems, USA) was used. FLT3-ITD mutation is confirmed by agarose gel electrophoresis. Cytological puncture and immunophenotyping of the BM sample were also performed. Results: In the CBC leukopenia (leukocytes 1.39 x10⁹/L), normocytic anemia, (erythrocytes 2.49 x10¹²/L with hemoglobin level 69 g/L and MCV 80 fL) and thrombocytopenia (23 x10⁹/L) were found. In differential blood count there was 88 % of lymphocytes. Cytological puncture of the BM showed infiltration with immature cells immunocytochemically positive of the lymphoblast type, while immunophenotyping of BM showed only immature B cells found in the blast area. RT-PCR analysis of BM samle with allele-specific primers confirmed the presence of the FLT3-ITD mutation. Conclusion: Through detailed diagnostic processing, the patient was diagnosed with B-ALL, but in spite of this, a FLT3-ITD mutation was also confirmed by routine molecular screening for acute leukemias. Although in this case the FLT3-ITD mutation did not show aggressiveness in the course of B-ALL (patient is in remission after prednisone and vancristine treatment), this case demonstrates the importance of molecular screening for the FLT3-ITD mutation in patients with ALL because of the impact on the disease course and the choice of treatment therapy.

ISKUSTVA KBC SESTRE MILOSRDNICE U LIJEČENJU BOLESNIKA S AKUTNOM MIJELOIČNOM LEUKEMIJOM KOMBINACIJOM AZACITIDINA I VENETOKLAKSA

Tomislav Brblić, KBC Sestre Milosrdnice, Zagreb 10000 Hrvatska, tbrblic91@gmail.com; Iva Ivanko, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska; Goran Rinčić, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska; Andrija Agejev, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska; Petar Gaćina, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska; Klara Brčić, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska; Dajana Deak, KBC Sestre Milosrdnice, Hrvatska

UVOD: Kombinacija azacitidina i venetoklaksa odobrena je od strane HZZO-a u listopadu 2022. godine kao prva linija liječenja bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) koji nisu pogodni za intenzivnu kemoterapiju, odnosno transplantaciju krvotvornih matičnih stanica. CILJ: Analiza učinkovitosti i sigurnosnog profila navedene kombinacije. METODE: Retrospektivno smo analizirali bolesnike s AML-om liječene kombinacijom azacitidina i venetoklaksa u KBC-u Sestre Milosrdnice, u periodu od listopada 2022. do kraja srpnja 2023. Prikupljeni su podatci o dobi, spolu, te relevantni nalazi (laboratorijski i citološki) u različitim fazama liječenja. REZULTATI: Ukupno je liječeno 12 bolesnika s dijagnozom AML-a (9 muškaraca i 3 žene, omjer 3:1). Kod 33.33% (4) bolesnika, AML je nastala iz MDS-a ili MPN-a (2 bolesnika imalo je ranije dijagnosticiran MDS, a 2 MPN). Kod 25% (3) bolesnika venetoklaks je dodan već ranije započetom azacitidinu, a kod ostalih 75% (9) bolesnika oba lijeka su započeta istodobno. Od pacijenata sa zabilježenim odgovorom na liječenje (8), stopa ukupnog odgovora bila je 87.5%, a njih 50% (4) postiglo je kompletnu remisiju. Prema obrnutoj Kaplan-Meierovoj metodi, medijan praćenja iznosio je 8 mjeseci. Ukupno preživljenje nakon 3 mjeseca iznosilo je 70.13%. Nuspojave su zabilježene kod 83.33% (10) pacijenata, od čega je neutropenija zabilježena kod 91.67% (11) pacijenata (gradus III 9.09%, gradus IV 91.91%), febrilna neutropenija je zabilježena kod 41.67% (5) pacijenata. Antifungalna profilaksa aplicirana je kod 58.33% (7) bolesnika. Kod svih bolesnika ona je prekinuta po oporavku broja neutrofila. Redukciju doze venetoklaksa zahtijevalo je 58.33% (7) bolesnika, kod svih je razlog bio konkomitantna primjena posakonazola ili flukonazola i/ili neutropenija. Privremeni prekid terapije dogodio se u 81.33% (10) naših bolesnika, zbog teške neutropenije ili infektivnih komplikacija. Do dana praćenja, 41.67% (5) bolesnika je preminulo – 3 zbog infektivnih komplikacija, 1 zbog subarahnoidalnog krvarenja i 1 zbog progresije bolesti. Dob (>80 godina), spol, nuspojave, dodatak venetoklaksa već započetom azacitidinu, prekid terapije i redukcija doze venetoklaksa nisu imali utjecaj na ishode. ZAKLJUČAK: Dodatak venetoklaksa hipometilirajućem agensu (azacitidinu) pokazao je jasan benefit u liječenju netransplantabilnih bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom. Ipak, kao što i naša iskustva pokazuju, konkomitantna primjena oba lijeka nosi rizik ozbiljnih nuspojava i zahtijeva učestali nadzor bolesnika.

PRIMJENA VENETOKLAKS AZACITIDIN PROTOKOLA KOD BOLESNIKA S NOVODIJAGNOSTICIRANOM AKUTNOM MIJELOIČNOM LEUKEMIJOM KOJI NISU KANDIDATI ZA INTENZIVNO LIJEČENJE - PRIKAZ ISKUSTAVA KB MERKUR

Karla Mišura Jakobac, KB Merkur, Zagreb 10000 Hrvatska, karlamisura@gmail.com; Viktor Zatezalo, KB Merkur, Hrvatska; Inga Mandac Smoljanović, KB Merkur, Hrvatska; Marin Kursar, KB Merkur, Hrvatska; Tihana Friščić Mutić, OB Karlovac, Hrvatska; Dora Dragčević, KB Merkur, Hrvatska; Ana Bojanić, KB Merkur, Hrvatska; Marko Martinović, KB Merkur, Hrvatska; Slobodanka Ostojić Kolonić, KB Merkur, Hrvatska; Delfa Radić-Krišto, KB Merkur, Hrvatska

Uvod: akutna mijeloična leukemija (AML) najčešća je leukemija odraslih karakterizirana klonalnom ekspanzijom nezrelih stanica u koštanoj srži i perifernoj krvi što rezultira neučinkovitom hematopoezom. Unatoč napretku u liječenju, prognoza kod starijih od 60 godina je i dalje loša. Venetoklaks (VEN) pripada klasi BH3-mimetika koji selektivno cilja BCL-2, aktivirajući apoptozu. Kombinacija VEN i azacitidina (AZA) promijenila je paradigmu liječenja bolesnika s novodijagnosticiranom AML nepodobnih za intenzivnu kemoterapiju. Cilj: prikazati iskustva KB Merkur u liječenju VEN AZA protokolom. Rezultati: od listopada 2022. do kolovoza 2023. godine VEN AZA protokolom smo liječili 11 bolesnika s novodijagnosticiranom AML, 7 žena i 4 muškarca. Medijan dobi pri dijagnozi bio je 74, 6 godina. U 5 bolesnika se radilo o sekundarnoj AML (sAML), 3 iz prethodnog MDS-a, 1 iz PMF i 1 povezan s prethodnom kemoradioterapijom. Nepovoljnu citogenetiku imala su 3 bolesnika. Prema ELN-2017 stratifikaciji rizika 4 bolesnika su bila visokorizična, ostali intermedijarni rizik. Nismo zabilježili ni jedan slučaj tumor lize sindroma. Dva bolesnika sa sAML i visokorizičnom citogenetikom preminula su tijekom 1. ciklusa liječenja pod kliničkom slikom sepse. Jedan bolesnik preminuo je posljedično progresiji bolesti nakon 3 ciklusa terapije. Kompletna remisija (KR) s djelomičnim oporavkom hematopoeze i negativizacijom minimalne ostatne bolesti prema nalazu protočne citometrije postignuta je kod 5 bolesnika nakon prvog, a kod 4 nakon drugog ciklusa liječenja. Vrijeme do postizanja KR bilo je 1,5 mjeseci. Zabilježena su 2 slučaja nekompliciranog infektivnog zbivanja i jedna febrilna neutropenija. Jedna bolesnica razvila je subakutni tireoiditis. Najčešća nuspojava za vrijeme liječenja bila je neutropenija 3. ili 4. stupnja koja je zahtjevala privremeni prekid terapije i prilagođavanje duljine ciklusa i doze lijekova. Medijan preživljenja bez progresije u trenutku analize bio je 6,7 mjeseci. U medijanu praćenja od 5,3 mjeseca (raspon od 1 do 10 mjeseci) ukupno preživljenje je 72,7 % (N=8). Zaključak: kombinacija VEN AZA predstavlja značajan napredak u liječenju bolesnika s AML nepodobnih za intenzivnu kemoterapiju, obzirom na visoke stope KR te dobru podnošljivost. Bolesnici liječeni ovim protokolom zahtijevaju pažljivo praćenje i prilagođavanje doze i duljine trajanja ciklusa s ciljem što boljeg ishoda liječenja. Potreban je duži period praćenja radi stjecanja boljeg uvida u rezultate našeg liječenja.

DOKAZIVANJE DUPLIKACIJE FLT3 ITD U ERI FLT3 INHIBITORA – ZAŠTO JE VAŽAN ODABIR PRAVE METODE?

Margareta Radić Antolic, KBC Zagreb, Zagreb 10000 Hrvatska, mradic@kbc-zagreb.hr; Monika Kolundžić, KBC Zagreb, Hrvatska; Ivana Horvat, KBC Zagreb, Hrvatska; Ivana Lapić, KBC Zagreb, Hrvatska; Antonio Vrselja, KBC Zagreb, Hrvatska; Katja Puljčan, KBC Zagreb, Hrvatska; Dunja Rogić, KBC Zagreb, Hrvatska

UVOD: Dokazivanje interne tandemske duplikacije (ITD) u FLT3 genu datira još iz 90-ih godina prošlog stoljeća, prvenstveno u svrhu stratifikacije rizika bolesnika s dijagnozom akutne mijeloične leukemije (AML), a njihova je važnost potvrđena i aktualnim preporukama Europske Leukemijske mreže (ELN2022). Pojavom FLT3 inhibitora dokazivanje mutacija u FLT3 genu postala je obaveza svakog molekularnog dijagnostičkog laboratorija u svrhu prepoznavanja kandidata za specifičnu terapiju. Pritom je neophodno poznavati tip mutacija, njihovu lokalizaciju u genu te metodu koja se koristi u dijagnostici. FLT3 ITD u 2/3 slučajeva nalazi se u jukstamembranskoj domeni (JMD) kodiranoj eksonom 14, a ostatak u tirozinkinaznoj domeni (TKD) koju kodira ekson 15. Obje duplikacije jednako su osjetljive na terapiju FLT3 inhibitorima što iziskuje primjenu odgovarajuće metode za njihovo dokazivanje. CILJ: Ispitati učinkovitost dokazivanja FLT3 ITD dvjema rutinski najčešće korištenim analitičkim metodama. MATERIJALI I METODE: U periodu od 1.3.2020. do 31.3.2023. uzeto je 432 uzorka koštane srži bolesnika s AML pri dijagnozi iz kojih su rutinskim laboratorijskim postupkom izdvojene nukleinske kiseline. Za dokazivanje duplikacije ITD u genu za FLT3 korištena je metoda analize fragmenata s dvije vrste početnica; početnice dizajnirane prema Thiede C i sur, Blood 2002;99:4326-35. te početnice prema Nakao M i sur, Leukemia 1996;10:1911-18. REZULTATI: Od 432 analizirana uzorka bolesnika s AML, 61 bolesnik (14%) imao je dokazanu duplikaciju FLT3 ITD metodom prema Thiede C i sur, koja obuhvaća eksone 14 i 15 dok je metodom prema Nakao M i sur. (samo ekson 14), bilo pozitivno 53 (12%) bolesnika. Ukupno 8 bolesnika što čini 2% u analiziranom uzorku, a 13% u uzorku pozitivnih na duplikaciju FLT3 ITD nije bilo dokazano metodom po Nakao M i sur. Iz prikazanog možemo pretpostaviti da je kod ovih 8 bolesnika duplikacija bila u TKD što bi trebalo potvrditi sekvenciranjem. Obje metode jednako su učinkovite kad se radi o duplikaciji u JMD. ZAKLJUČAK: Ovim istraživanjem je pokazano da dokazivanje FLT3 ITD ovisi o izboru dijagnostičke metode. Detaljno poznavanje ispitivane mutacije, njezine lokalizaciju u genu te učestalost u ciljanoj populaciji kao i ograničenja odabrane metode ključno je u prepoznavanju kandidata za terapiju FLT3 inhibitorima.

UČESTALOST IDH1/2 MUTACIJA U BOLESNIKA S DIJAGNOZOM AKUTNE MIJELOIČNE LEUKEMIJE - PILOT STUDIJA KBC ZAGREB

Margareta Radić Antolic, KBC Zagreb, Zagreb 10000 Hrvatska, mradic@kbc-zagreb.hr; Ivana Horvat, KBC Zagreb, Hrvatska; Ivana Lapić, KBC Zagreb, Hrvatska; Jadranka Jerković, KBC Zagreb, Hrvatska; Dunja Rogić, KBC Zagreb, Hrvatska

UVOD: Izocitrat dehidrogenaze (IDH) su enzimi uključeni u metabolizam stanica te u regulaciju staničnih procesa, a pojava mutacija u genima IDH1 i IDH2 dovodi do promjene u njihovoj aktivnosti. Nakupljanje metabolita 2-hidroksiglutarata dovodi do niza promjena u regulaciji staničnog ciklusa što objašnjava njihovu ulogu u onkogenezi. Mutacije IDH1/2 dokazane su u 20% bolesnika s dijagnozom akutne mijeloične leukemije (AML), najčešće u kombinaciji s mutacijama u NPM1 genu. Njihovo dokazivanje je neophodno zbog stratifikacije rizika te terapije sve dostupnijim IDH inhibitorima. CILJ: Uspostaviti rutinski dijagnostički postupak za dokazivanje najčešćih mutacija u genima IDH1 i IDH2 te ispitati učestalost mutacija u navedenim genima u skupini bolesnika s AMLom. MATERIJALI I METODE: Odabrano je 40 uzoraka bolesnika s dijagnozom AML kojima je prethodno dokazana NPM1 mutacija. Za analizu IDH1/2 mutacija korišten je komercijalni komplet reagensa EasyPGX ready IDH1/2 (Diatech Pharmacogenetics, Italija) koji uz liofilizirani reagens (IDH1 za kodone 105, 132 te IDH2 za kodone 140 i 172) sadrži i pozitivnu kontrolu te programsku podršku (software) za obradu podataka. Dio rezultata potvrđen je metodom sekvenciranja sljedeće generacije (Agilent Technologies, SAD). REZULTATI: U uzorcima 19 bolesnika dokazane su ukupno 22 mutacije u genima IDH1 (12/22) i IDH2 (10/22) dok kod 21 bolesnika nije dokazana niti jedna ispitivana mutacija. Od 12 mutacija u IDH1 genu, 7 ih je bilo na kodonu 132 (5/7 R132H, 2/7 R132C) te 5 varijanti G105G. Ostalih 10 mutacija dokazano je u IDH2 genu, od čega je 7/10 bilo na kodonu R140 te 3 mutacije R172K. Tri bolesnika imala su po dvije mutacije, prvi IDH1 G105G i IDH1 R132H, drugi IDH1 G105G i IDH2 R140 te treći bolesnik IDH1 R132H i IDH2 R140. Dokazivanje IDH1 G105G varijante, iako istoznačna (sinonimna), značajno je u kontekstu predviđanja preživljenja u odnosu na bolesnike s drugim IDH mutacijama. Usporedbom rezultata za 10 uzoraka (9 mutiranih i 1 nemutiranih) s metodom sekvenciranja sljedeće generacije dobiveno je 100% slaganje. ZAKLJUČAK: Korišteni komercijalni komplet reagensa je zadovoljio temeljne kriterije za upotrebu u rutinskoj laboratorijskoj dijagnostici, te je analizom rezultata utvrđena očekivana učestalost IDH mutacija u skupini bolesnika s dijagnozom AML i mutiranim NPM1.

PROGNOSTIČKI ZNAČAJ RAZINE C-REAKTIVNOG PROTEINA I IMUNOFENOTIPA KOD NOVODIJAGNOSTICIRANIH BOLESNIKA S AKUTNOM MIJELOIČNOM LEUKEMIJOM LIJEČENIH INTENZIVNOM KEMOTERAPIJOM

Inga Mandac Smoljanović, Klinička bolnica Merkur, Medicinski fakultet u Zagrebu, Zagreb 10000 Hrvatska, imandac@yahoo.com;

David Glavaš Weinberger, Medicinski fakultet u Zagrebu, Hrvatska; Mihael Grzelja, Medicinski fakultet, Hrvatska; Viktor Zatezalo, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Delfa Radić Krišto, Klinička bolnica Merkur, Medicinski fakultet u Zagrebu, Hrvatska; Martina Bogeljić Patekar, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Biljana Jelić Puškarić, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Dora Dragčević, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Zoran Šiftar, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Milan Milošević, Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar", Medicinski fakultet u Zagrebu, Hrvatska

Uvod Kod bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) koji su kandidati za uvodnu intenzivnu kemoterapiju, ključan je odgovor na prvu liniju liječenja jer utječe na ukupno preživljenje. Cilj U ovom radu analizirali smo razinu C-reaktivnog proteina (CRP) i izražaj klastera diferencijacije 15 (CD15) uz pretpostavku da oba imaju prognostičku važnost i koreliraju s odgovorom na uvodnu intenzivnu kemoterapiju u AML. Metode U retrospektivno istraživanje uključeno je 17 konsekutivnih bolesnika (14 žena, 3 muškarca) s novodijagnosticiranom AML u Kliničkoj bolnici Merkur (KBM), u razdoblju od 1. siječnja 2019. godine do 31. prosinca 2022. godine. Medijan dobi pri dijagnozi bio je 61 (50-66) godina ukupno. Bolesnici su liječeni indukcijskom kemoterapijom AML 3+7, a kod 4 bolesnika je radi pozitivne FLT3 mutacije uveden midostaurin. Analizirana je razina CRP jedan do tri dana, te nakon medijana od 28 dana (23-33) od početka primjene indukcijske kemoterapije, odnosno pri prvoj evaluaciji koštane srži. Razina CRP je definirana kao visoka ako ≥ 20 mg/L, odnosno niska ako < 20 mg/L. Nakon prosječno 28,4 ($\pm 7,6$) dana svim bolesnicima je učinjena kontrolna analiza punktata koštane srži uz protočnu citometriju (CD 15 biljeg pozitivan ako je izražen na $\geq 20\%$ stanica). Rezultati Medijan preživljenja pacijenata s razinom $CD15 \geq 20\%$ kod dijagnoze iznosio je 447 dana, dok je medijan preživljenja pacijenata s razinom $CD15 < 20\%$ iznosio 186 dana. Log-rank test je pokazao da pacijenti s AML i vrijednostima CRP-a ≥ 20 mg/L jedan do tri dana nakon početka primjene indukcijske kemoterapije imaju duže preživljenje (medijan 456 dana) u odnosu na skupinu pacijenata koja je imala vrijednost CRP-a < 20 mg/L (medijan 186 dana) ($p=0,016$). Pacijenti iz skupine $CD15 \geq 20\%$ imali su znatno višu vrijednost CRP-a pri početku primjene indukcijske kemoterapije (medijan 34,5 mg/L, 95% CI: 21,9-101,2 mg/L) u odnosu na skupinu sa $CD15 < 20\%$ (medijan 16,2 mg/L, 95% CI: 8,8-22,4 mg/L). Fischerov test pokazao je značajnu povezanost između skupine pacijenata s $\geq 20\%$ CD15 stanica i skupine pacijenata s razinom CRP ≥ 20 mg/L ($p=0,044$). Zaključak Razina izražaja CD15 kod dijagnoze AML i razina CRP u ranom razdoblju primjene intenzivne indukcijske kemoterapije ima prognostički značaj povezan s ukupnim preživljenjem. Vrijedno bi bilo istražiti navedene rezultate na većem uzorku bolesnika.

PREŽIVLJENJE BOLESNIKA S AKUTNOM MIJELOIČNOM LEUKEMIJOM KOJI NISU KANDIDATI ZA INTENZIVNU KEMOTERAPIJU: VIDI LI SE SVJETLO NA KRAJU TUNELA?

Inga Mandac Smoljanović, KB Merkur, Zagreb 10000 Hrvatska, imandac@yahoo.com; Viktor Zatezalo, KB Merkur, Hrvatska; Martina Bogeljić Patekar, KB Merkur, Hrvatska; Dora Dragčević, KB Merkur, Hrvatska; Biljana Jelić Puškarić, KB Merkur, Hrvatska; Mirjana Mariana Kardum Paro, KB Merkur, Hrvatska; Bojana Ačamović Stipinović, KB Merkur, Hrvatska; Delfa Radić Krišto, KB Merkur, Hrvatska

Uvod: Manje od 50% bolesnika s novodijagnosticiranom AML su kandidati za intenzivnu kemoterapiju. Prema literaturnim podacima, preživljenje AML bolesnika koji nisu kandidati za intenzivnu kemoterapiju u prvoj liniji je oko 21mj ukoliko se liječe hipometilirajućim lijekovima i postignu odgovor, a 3 do 6 mjeseci ako se liječe najboljom potpornom terapijom. Cilj: Cilj ovog rada bio je analizirati preživljenje u skupini bolesnika s AML koji nisu kandidati za intenzivnu kemoterapiju. Metode Između veljače 2013. i srpnja 2021, ukupno 73 bolesnika kod kojih je postavljena dijagnoza AML u KB Merkur, nisu bili kandidati za liječenje intenzivnom kemoterapijom. U odabranoj skupini bilo je 37 muškaraca i 36 žena, medijan dobi kod dijagnoze bio je 73,5 godina (raspon 59 do 89 godina). Kod 22 bolesnika (30%) u prvoj liniji liječenja primjenjen je 5-azacitidin. Medijan primijenjenih ciklusa iznosio je 7,7 (raspon 1-23), a medijan dobi kod početka primjene 71 godina. Kod 29 bolesnika (39%) primjenjena je u prvoj liniji citoreduktivna terapija hidroksiurejom, tiogvaninom ili niskim dozama citarabina. Medijan dobi u toj skupini bio je 82 godine. Rezultati: Od analizirana 73 bolesnika, njih 42 (57,5%), umrlo je unutar 3 mjeseca, a ukupno 52 (70%) unutar 6 mjeseci od dijagnoze AML. U skupini bolesnika liječenih 5-azacitidinom, kod 12 bolesnika (54%), došlo je do smrtnog ishoda unutar prvih 6 ciklusa liječenja, dok je 10 bolesnika dobilo više od 6 ciklusa 5-azacitidina te je njihov medijan preživljenja iznosio 18 mjeseci. Među bolesnicima koji su dobili više od 6 ciklusa 5-azacitidina, kod 2 je postignuta KR (OS 15 i 24mj), dok je 8 bolesnika postiglo PR ili imalo stabilnu bolest (medijan OS 11,8 mj). Medijan preživljenja bolesnika liječenih citoreduktivnom terapijom iznosio je 3,1 mjesec. Medijan preživljenja svih 73 bolesnika iznosio je 5,5 mjeseci. Zaključak Prikazani rezultati odgovaraju literaturnim podacima i potvrđuju poražavajuće niske postotke preživljenja bolesnika s AML koji nisu kandidati za intenzivnu kemoterapiju. Vrijeme će pokazati koliko će novi ciljani lijekovi u kombinaciji s hipometilirajućim lijekovima pomaknuti krivulje preživljenja uz očuvanu kvalitetu života ove ranjive skupine AML bolesnika.

REZULTATI LIJEČENJA BOLESNIKA SA AKUTNOM MIJELOIČNOM LEUKEMIJOM PODOBNIH ZA INTENZIVNU KEMOTERAPIJU - ISKUSTVO KB MERKUR

Inga Mandac Smoljanović, KB Merkur, Zagreb 10 000 Hrvatska, imandac@yahoo.com; Viktor Zatezalo, KB Merkur, Hrvatska; Martina Bogeljić Patekar, KB Merkur, Hrvatska; Dora Dragčević, KB Merkur, Hrvatska; Biljana Jelić Puškarić, KB Merkur, Hrvatska; Mirjana Mariana Kardum Paro, KB Merkur, Hrvatska; Anita Škrtić, KB Merkur, Hrvatska; Slobodanka Ostojić Kolonić, KB Merkur, Hrvatska; Delfa Radić Krišto, KB Merkur, Hrvatska

Uvod: U zadnjih nekoliko godina u akutnoj mijeloičnoj leukemiji (AML) napravljeni su pomaci u uvođenju novijih dijagnostičkoprognostičkih biljega, a koji su rezultirali i boljim stratificiranjem rizika i novijim klasifikacijama. Pomakli smo se i u području pronalaska novijih ciljanih lijekova, uključili neke od njih u standardne kemoterapijske protokole. Ali, intenzivna indukcijska kemoterapija uz konsolidaciju, ostala je i dalje zlatni standard, a dodatnu prednost u preživljenju donijela je transplantacija alogeničnih krvotvornih matičnih stanica (ATKMS). Cilj: Prikazati rezultate liječenja bolesnika s novodijagnosticiranom AML, a koji su podobni za liječenje intenzivnom kemoterapijom u Kliničkoj bolnici Merkur. Metode Od veljače 2013.godine do srpnja 2022, kod 176 bolesnika je postavljena dijagnoza AML. Kriterije za liječenje indukcijskom intenzivnom kemoterapijom zadovoljio je 91 bolesnik (51%), dok su ostali liječeni terapijom nižeg intenziteta. Rezultati U odabranoj skupini bilo je više muškaraca (53%), u odnosu na žene (47%). Medijan dobi bio je 57 godina. Prema WHO klasifikaciji iz 2016. godine, najviše je bilo akutne mijelomonocitne leukemije (21%), potom AML sa sazrijevanjem (18,4%) i sa MDS povezanim promjenama (18,4%). Medijan broja leukocita u perifernoj krvi iznosio je 29, 68 x10⁹/L (raspon 0,66 do 204,5 x10⁹/L), dok je medijan postotka blasta u koštanoj srži iznosio 56% (raspon 20 do 97%). Kod 20 bolesnika (21%) kod dijagnoze je bila pozitivna FLT3 mutacija, kod 13 (14%) NPM1, a kod 6 FLT3 i NPM1 (6%). Prognostički rizik prema ELN 2017 bilo je moguće izračunati kod 45 bolesnika (49%). Najviše je bolesnika bilo u grupi visokog rizika (53%), potom srednjeg rizika (35%), dok je 11% imalo niski rizik. Kod 23 bolesnika (25%) provedena je ATKMS. Medijan ukupnog preživljenja grupe iznosio je 29,45 mjeseci (raspon 0 do 96 mjeseci). Unutar 6 mjeseci od dijagnoze umrlo je 25 bolesnika (27%), najvećim dijelom zbog komplikacija liječenja ili progresije bolesti. U trenutku završetka praćenja do srpnja 2023, živo je 20 (21,9%) bolesnika od kojih je 11 transplantiranih (47% od ukupno transplantiranih). Zaključak Iako izlječenje treba biti cilj u liječenju AML bolesnika koji su kandidati za intenzivnu kemoterapiju, još smo daleko od zadovoljavajućih rezultata liječenja. Konsolidacija ATKMS postiže dodatni antileukemijski učinak i produljuje preživljenje.

KOMBINACIJA VENETOKLAKSA I AZACITIDINA U LIJEČENJU NOVODIJAGNOSTICIRANIH I RELAPSNOL/REFRAKTORNIH AKUTNIH MIJELOIČNIH LEUKEMIJA: ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

Željko Prka, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb 10000 Hrvatska, zeljkoprka82@gmail.com; Anamarija Vrkljan Vuk, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; David Čičić, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Ena Sorić, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Ozren Jakšić, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska

Uvod: Venetoklaks pripada skupini BH3-mimetika, inhibira bcl-2 protein i time aktivira apoptozu. Kombinacija azacitidina i venetoklaks promjenila je paradigmu liječenja novodijagnosticiranih bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) i postala standard za ovu grupu bolesnika. Međutim, podaci o učinkovitosti ove kombinacije u relapsno/refraktornoj AML su znatno oskudniji. Cilj: Prikazati naše rezultate liječenja kombinacijom azacitidina i venetoklaks (AZA-VEN) u bolesnika s novodijagnosticiranom (ND AML) i refraktorno/relapsnom akutnom mijeloičnom leukemijom (RR-AML) Metode: Retrospektivno je analiziran ukupno 31 bolesnik s AML, liječen kombinacijom AZA-VEN u našem centru od 08/2018 do 09/2023. Kod ukupno 15 bolesnika radilo se o ND-AML, dok je 16 bolesnika imalo RR-AML. Od njih 16, 8 je u 1. liniji primilo standardnu intenzivnu terapiju (IC; 3+7), dok je kod preostalih 8 bolesnika terapija izbora u 1. liniji bio azacitidin. Medijan dobi ND-AML bolesnika bio je 69 godina (41-79), uz više muškaraca (11/4). Kod bolesnika za koje imamo podatke kompleksni kariotip nađen je u 6/14 (43%). U RR-AML kohorti bolesnike smo analizirali u 2 grupe, one prethodno liječene IC (RR-IC), te one prethodno liječene azacitidinom (RR-AZA). Medijan dobi bolesnika liječenih IC u 1. liniji bio je 57 godina (42-62); 4 muškarca i 4 žene. U grupi bolesnika liječenih s AZA u 1. liniji medijan dobi bio je 75 (56-81), 5 muškaraca i 3 žene. Rezultati Od svih bolesnika pogodnih za analizu ukupna stopa odgovora u ND-AML, RR-IC i RR-AZA bila je 36% (4/11), 63% (5/8) te 75% (6/8). Medijan preživljenja ND-AML bolesnika bio je 4 mjeseca, kao i RR-IC bolesnika, dok je kod RR-AZA bolesnika iznosio oko 11 mjeseci. Ukupno je transplantirano 5 bolesnika, od toga 4 iz RR-IC grupe. Zaključak: U našoj kohorti NDAML bolesnika rezultati liječenja slabiji su od publiciranih. Činjenica je da se radilo o izrazito non-fit bolesnicima od kojih je skoro polovica imala nepovoljnu citogenetiku, a i da je ukupan broj bolesnika premali za analizu i usporedbe. Naši rezultati upućuju na to da je VEN-AZA potencijalno vrlo učinkovita opcija za "bridging" prema alotransplantaciji, kod bolesnika koji nisu adekvatno odgovorili na intenzivnu terapiju. Također, suudruživanje venetoklaks azacitidinu i kod neadekvatnog odgovora na isti može pružiti klinički smislen odgovor.