Akutna mijeloična leukemija starije životne dobi

Juriša, Antonija

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:105:045662

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Antonija Juriša

Akutna mijeloična leukemija starije životne dobi

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Antonija Juriša

Akutna mijeloična leukemija starije životne dobi

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb, pod vodstvom doc.dr.sc. Nadire Duraković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Mentor rada: doc.dr.sc. Nadira Duraković

Popis i objašnjene kratica korištenih u radu:

ALL	akutna limfocitna leukemija, engl. *acute lymphocytic leukemia*
AMkL	akutna megakarioblastična leukemija, engl. *acute megakaryoblastic leukemia*
AML	akutna mijeloična leukemija, engl. *acute myeloid leukemia*
AMoL	akutna monocitna leukemija, engl. *acute monocytic leukemia*
BMI	indeks tjelesne mase, engl. *body mass index*
CBFB	engl. *core-binding factor subunit beta*
DIK	diseminirana intravaskularna koagulacija
ELN	engl. *European LeukemiaNet*
FLT3	engl. *fms like tyrosine kinase 3*
HIV	virus humane imunodeficijencije, engl. *human immunodeficiency virus*
KBC	klinički bolnički centar
KML	kronična mijeloična leukemija, engl. *chronic myeloid leukemia*
KR (CR)	kompletna remisija, engl. *complete remission*
LMS	leukemijska matična stanica
MDS	mijelodisplastični sindrom, engl. *myelodysplastic syndrome*
MLL	engl. *mixed lineage leukemia*
nCR	bez kompletne remisije, engl. *non complete remission*
OS	sveukupno preživljenje, engl. *overall survival*
PAS	engl. *periodic-acid-schiff*
PML	engl. *promyelocytic leukemia*
RARα	engl. *retinoic acid receptor alpha*
RIC	kondicioniranje smanjenog intenziteta, engl. *reduced intensity conditioning*
RUNX1	engl. *runt-related transcription factor 1*
RUNX1T1	engl. *RUNX1 translocation partner 1*
sAML	sekundarna akutna mijeloična leukemija, engl. *secondary acute myeloid leukemia*
SEER	engl. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*
SMMHC	sinonim za *MYH11*, engl. *myosin heavy chain 11*
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *WHO, World Health Organization*)
TKI	inhibitor tirozin kinaze, engl. *tyrosine kinase inhibitor*
TLV1	humani T-limfotropni virus 1, engl. *human T-lymphotropic virus 1*
TRM	mortalitet u vezi s terapijom, engl. *treatment related mortality*
FISH	fluorescentna *in situ* hibridizacija
PCR	lančana reakcija polimerazom, engl. *polymerase chain reaction*
ROC	engl. *receiver operating characteristic curve*

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Epidemiologija 1
1.2. Etiologija i patogeneza 2
1.3. Podjela akutnih mijeloičnih leukemija – podjela prema SZO 4
1.4. Klinička slika 5
1.5. Dijagnoza i prognoza 6
1.6. Terapijske opcije i osobitosti AML-a starije životne dobi 9
2. HIPOTEZA 11
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 12
4. ISPITANICI I METODE 13
4.1. Ispitanici 13
4.2. Statistička analiza 13
5. REZULTATI 15
5.1. Izbor terapije 15
5.2. Kompletna remisija i odgovor na terapiju 15
5.3. Preživljenje 19
6. RASPRAVA 24
7. ZAKLJUČAK 31
8. ZAHVALE 32
9. LITERATURA 33
10. ŽIVOTOPIS 37

SAŽETAK

Akutna mijeloična leukemija starije životne dobi

Antonija Juriša

UVOD: Akutna mijeloična leukemija (AML) je najčešća akutna leukemija odrasle dobi. Više od 65% pacijenata s AML-om starije je od 60 godina. Liječenje AML-a u osoba starije životne dobi (≥ 60 godina) znatno se razlikuje od liječenja mlađih bolesnika. Čimbenici kao što su dobno specifična fiziologija, prisutnost komorbiditeta i biološka svojstva leukemijske stanice (nepovoljne citogenetske i molekularne promjene), utječu na sposobnost starijih pacijenata da podnesu terapiju i pridonose lošijim ishodima liječenja.

METODE: Provedena je retrospektivna analiza podataka za 90 pacijenata u dobi od 60 godina ili starijih, kojima je na Odjelu za hematologiju KBC-a Zagreb, u razdoblju između 2013. i 2016.godine, postavljena dijagnoza AML-a. Prikupljeni su i analizirani podaci o prezentaciji (prisustvo blasta, broj leukocita i trombocita, hemoglobin, prognostički rizik), primijenjenoj terapiji (intenzivna kemoterapija, neintenzivna terapija, alogenična transplantacija) i ishodima liječenja (učestalost kompletne remisije, medijan sveukupnog preživljenja).

REZULTATI: Standardna indukcijska kemoterapija primijenjena je u 34 (37,8%) pacijenata, dok je 56 (62,2%) pacijenata liječeno terapijom manjeg intenziteta (potporna i palijativna terapija). Alogeničnom transplantacijom liječeno je 12 (13,3%) pacijenata. Kompletna remisija postignuta je u sveukupno 34,6% pacijenata. Medijan dobi je u skupini pacijenata koji su postigli KR iznosio 62,0 godine. Visoki prognostički rizik dodijeljen je 51,6% (16/31) pacijenata unutar skupine koja je postigla KR. KR postignuta je u 10/12 (83%) pacijenata liječenih indukcijskom kemoterapijom i alogeničnom transplantacijom, dok je ona postignuta u samo 7/56 (12,5%) pacijenata liječenih manje intenzivnom, ambulantnom terapijom. Medijan sveukupnog preživljenja cijele kohorte ispitanika iznosio je 5,6 mjeseci. Medijan dužine preživljenja razlikovao se prema postizanju KR (12,5 mj. u skupini s postignutom KR, vs 3,0 mj. u skupini koja nije postigla KR), i prema intenzitetu primijenjene terapije (9,2 mj. vs 3,8 mj.; intenzivna kemoterapija vs terapija manjeg intenziteta, 16,2 mj. vs 6,8 mj. vs 3,6 mj.; alogenična

transplantacija vs intenzivna kemoterapija vs terapija manjeg intenziteta). Prema rezultatima multivarijatne analize, samo se postizanje KR pokazalo značajnim.

ZAKLJUČAK: Liječenje bolesnika starije životne dobi s AML-om jest veoma zahtjevno i izazovno. Liječnicima je često teško procijeniti koji pacijenti su prikladni za primjenu intenzivne kemoterapije. Naše je istraživanje pokazalo da su ishodi (preživljenje, postizanje KR) bolji kad se primijeni intenzivna kemoterapija. Navedeni ishodi još su bolji ako se u bolesnika koji mogu izdržati takvo liječenje, primijeni alogenična transplantacija nakon provedene indukcijske kemoterapije.

Ključne riječi: AML, starija životna dob, liječenje, ishodi

SUMMARY

Acute myeloid leukemia in older adults

Antonija Juriša

BACKGROUND: Acute myeloid leukemia (AML) is the most frequent acute leukemia in adults. More than 65% of patients diagnosed with AML are over 60 years old. Management of AML in older adults (≥60 years old) significantly differs from treatment of younger adults. Age-associated physiology, comorbid illnesses, and biologic aspects of leukemic cells (adverse cytogenetics) in older adults affect the ability of older patients to tolerate treatment and contribute to worse outcomes.

METHODS: A retrospective analysis was performed on 90 patients aged ≥60 years with acute myeloid leukemia (AML) diagnosed in Division of hematology in the University Hospital Centre in Zagreb between 2013 and 2016. Data regarding presentation (presence of blasts, platelet and leukocyte count, hemoglobin, prognostic risk), therapies (intensive chemotherapy, less intensive therapy, allogeneic transplantation), and outcomes (complete remission rates, overall survival median) were obtained and analyzed.

RESULTS: Standard induction chemotherapy was applied in 34 (37,8%) patients, and 56 (62,2%) patients received less intensive therapy (supportive care, palliative therapy). Twelve patients (13,3%) were treated with allogeneic transplantation. Complete remission (CR) was achieved in overall 34,6% of patients. Median age in the group of patients who achieved CR was 62,0 years. Within the group with achieved CR, 16 out of 31 patients (51,6%) were assigned with adverse prognostic risk. 10/12 (83,3%) patients treated with induction chemotherapy and allogeneic transplantation, and only 7/56 (12,5%) patients treated with less intensive therapy achieved CR. The median OS of the cohort was 5,6 months. The median OS differed by achievement of CR (12,5 in CR group versus 3,0 in nCR group), and by intensity of applied therapy (9,2 vs 3,8; intensive chemotherapy vs less intensive treatment and 16,2 vs 6,8 vs 3,6; allogeneic transplantation vs intensive chemotherapy vs less intensive treatment). On multivariate analysis, only achievement of CR proved to be significant.

CONCLUSION: Management of older adults with AML can is often quite difficult and challenging. It's often hard for physicians to decide, whether a patient is fit for intensive

chemotherapy treatment. Our research showed that outcomes (survival, complete remission rate) are better with intensive chemotherapy. Outcomes are even better with allogeneic transplantation following induction chemotherapy, in patients who can withstand such treatment.

Keywords: AML, older age, therapy, outcomes

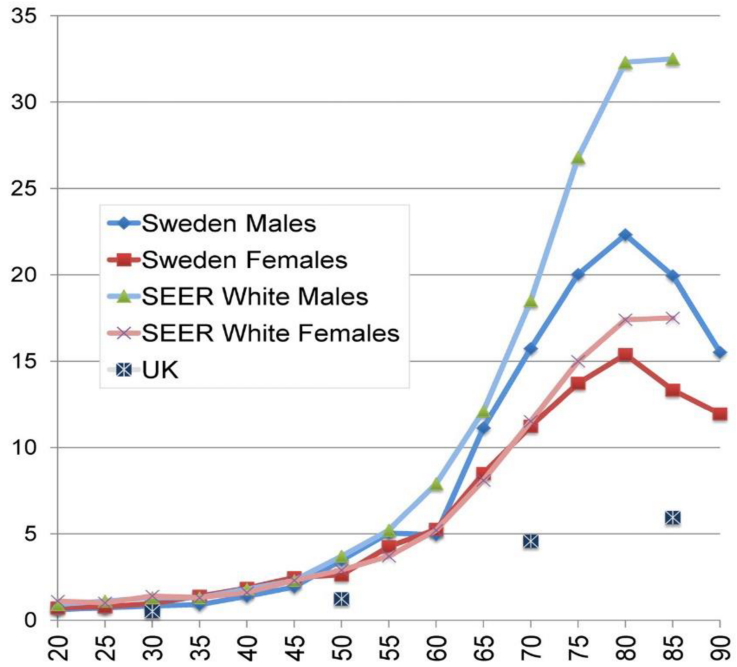
1. UVOD

Akutna mijeloična leukemija (AML) je sindrom klonalnih zloćudnih bolesti krvotvornih matičnih stanica usmjerenih u mijeloidne loze.(1) Najčešća je akutna leukemija odrasle dobi s incidencijom od 3 do 4 oboljela godišnje na 100 000 stanovnika.(2, 3) AML nastaje zbog niza somatskih stečenih genskih promjena u nezrelim krvotvornim stanicama granulocitne, megakariocitne i eritrocitne loze, pri čemu dolazi do poremećaja funkcije rasta, proliferacije i diferencijacije stanica krvotvornog sustava.(1, 4) Nakuplja se veliki broj nezrelih, nefunkcionalnih stanica u koštanoj srži i perifernoj krvi. Terapijski pristup uvelike ovisi o mnogobrojnim čimbenicima. U te čimbenike spadaju dob bolesnika, prisutnost i broj komorbiditeta, indeks tjelesne mase (BMI, engl. *body mass index*), trenutno zdravstveno stanje bolesnika i karakteristike same bolesti (AML-a). Najvažniji prognostički faktor je genetički profil AML-a.(5-10) Prognoza je u starijih bolesnika puno lošija nego što je to slučaj kod mlađih pacijenata (sveukupno 5-godišnje preživljenje bolesnika s 60 – 65 godina je <25%, u bolesnika ≥70 godina preživljenje je <10%).(11) Postoje mnogi čimbenici vezani uz bolest i vezani za bolesnika zbog kojih su ishodi liječenja AML-a u starijih bolesnika lošiji. Neki od tih čimbenika su: lošije zdravstveno stanje pri postavljenoj dijagnozi, manje stope kompletne remisije (CR, engl. *complete remission*) nakon liječenja intenzivnom kemoterapijom, povećane stope ranog nastupa smrti nakon liječenja intenzivnom kemoterapijom, povećane stope nepovoljnih citogenetskih promjena i povećana incidencija sekundarnog AML-a (sAML – AML koji nastaje iz prethodnog hematološkog poremećaja poput mijelodisplastičnog sindroma (MDS) ili AML kao posljedica kemoterapije i zračenja).(11, 12) Ako se ne liječi, bolest završava smrću zbog nedostatne funkcije normalne hematopoeze unutar 3 – 6 mjeseci.(1)

1.1. Epidemiologija

Prema Registru za rak Republike Hrvatske iz 2015. godine (Bilten br. 40), u Hrvatskoj je incidencija AML-a oko 5,4 oboljelih godišnje na 100 000 stanovnika za sve dobne skupine. Prema istom registru, dijagnosticirano je sveukupno 227 novih slučajeva AML-a u 2015. godini. AML je zloćudni tumor starije životne dobi pa je oko 65% oboljelih starije od 60 godina. Medijan dobi je 66 godina. Učestalost je nešto veća u

muškaraca nego u žena.(1) U SAD-u se dijagnoza akutne leukemije postavi u oko 18 000 ljudi godišnje. Od toga 12 000 su oboljeli od AML-a.(13) Incidencija je 3 – 4 oboljela godišnje na 100 000 stanovnika. Medijan dobi pri dijagnozi je između 66 i 71 godine. Incidencija je posljednjih godina ostala stabilna u mlađoj populaciji, dok se značajno povećala u pacijenata starijih od 75 godina.(14) Zanimljivo je usporediti incidenciju AML-a u državama koje imaju odgovarajuće populacijske registre (SAD, Švedska, UK). Usporedbom incidencije u tri navedene zemlje ispada da je incidencija među muškarcima u SAD-u veća u svim dobnim skupinama, a značajno je veća u muškaraca starijih od 50 godina i žena starijih od 75 godina. Nadalje, incidencija je u Ujedinjenom Kraljevstvu manja od one u SAD-u i Švedskoj (v. Slika 1.1.).(13)



Slika 1.1. *Godišnja incidencija AML-a na 100 000 stanovnika prema dobi i spolu u Švedskoj (1997.-2006.), SAD-u (SEER Registry, bijelci, 2004.-2008.) i Ujedinjenom Kraljevstvu. Podaci iz UK su dobiveni za 20 – godišnje intervale (20 – 39,40 – 59, 60 – 79, i 80 + godina).(13)*

1.2. Etiologija i patogeneza

Postoje brojni čimbenici koji uzrokuju nastanak različitih genskih promjena u hematopoetskoj matičnoj stanici i tako dovode do nastanka leukemije (djeluju leukemogeno). Starija dob, virusi (HIV, HTLV-1), različite stečene (kronične

mijeloproliferativne bolesti, mijelodisplastični sindrom) i nasljedne bolesti (Downov sindrom), ionizirajuće zračenje i kemijske tvari (benzen, toluol, citostatici) igraju važnu ulogu u nastanku leukemije. Povećana učestalost akutne leukemije u nekih nasljednih bolesti i u jednojajčanih blizanaca upućuje na postojanje nasljedne predispozicije za nastanak leukemije. Leukemija će se pojaviti u onih osoba s genskom sklonošću u kojih se zbog djelovanja drugih mogućih čimbenika prijeđe odgovarajući kritični prag.

AML nastaje kao posljedica raznih genetičkih i epigenetičkih promjena u prekursorskim hematopoetskim stanicama. Genetički promijenjene stanice stvaraju klonsku populaciju abnormalnih stanica koje su zadržale sposobnost proliferacije, ali se ne mogu diferencirati u zrele hematopoetske stanice (npr. neutrofile). Leukemijska klonska populacija stanica održava se pomoću leukemijskih matičnih stanica (LMS) koje imaju sposobnost samoobnavljanja, a nastaju od krvotvornih stanica koje posjeduju sposobnost samoobnavljanja, ili od nezrelih stanica koje ponovno uspostavljaju sposobnost samoobnavljanja. (1) Stanice leukemijskog klona nikad ne sazrijevaju, nego zaostaju na razini blasta ili promijelocita. Klonalna populacija stanica raste, i kada je dovoljno velika, uzrokuje klinički prepoznatljivu bolest.

Zloćudna preobrazba danas se povezuje s poremećajem u funkciji normalnih gena koji kontroliraju, s jedne strane, proliferaciju stanica, ili s druge strane, programiranu smrt stanice. Čini se da je za nastanak akutne mijeloične leukemije važna suradnja najmanje dviju različitih promjena ili mutacija gena. Prva će leukemijskom klonu dati prednost preživljenja i proliferacije, ali neće djelovati na diferencijaciju (npr. *FLT3* ili *RAS*). Druga će promjena (translokacije *RUNX1-RUNX1T1, CBFB-SMMHC, PML-RARα*, preustroj MLL gena) omogućiti kontrolu sposobnosti diferencijacije i povećati sposobnost samoobnavljanja. Mutacijom su često zahvaćeni geni transkripcijski faktori. Mutacije takvih gena dovesti će do nastanka fuzijskog gena i novog fuzijskog proteina (npr. PML-RARA onkoprotein). Mutacije tumor supresorskih gena obično su posljedica točkaste mutacije i rezultiraju gubitkom njihove funkcije (kontrola staničnog ciklusa). Tablica 1.1. prikazuje važnije genske promjene u AML-u.(1)

Tablica 1.1. *Onkogeni i tumor supresorski geni u leukemijama i limfomima*

membrani pridružena tirozin kinaza (uključujući receptore faktora rasta)	*FMS, KIT*
unutarstanični prijenosnici signala koji vežu GTP serin-treonin-kinaze	*RAS* *RAF*
jezgrini transkripcijski faktori hormonski receptori tirozin-kinaze signaliziraju oštećenje DNK i apoptozu inhibitori apoptoze kontrola staničnog ciklusa DNK metilacija	*CBFα i CBFβ, MYC, TAL-1, TAL-2, PBX* *α-receptor retinoične kiseline (RARα)* *AB*, FGFR1* *p53, ATM* *BCL-2* *BCL-1 i Rb** *TET2*

*tumor supresorski gen

1.3. Podjela akutnih mijeloičnih leukemija – podjela prema SZO

U kliničkoj praksi koristi se klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije. Ona na temelju morfologije, citokemijskih i imunofenotipskih obilježja leukemijskih stanica, te citogenetskih i molekularnih promjena, razlikuje 5 skupina AML-a. Genske promjene i fenotipska obilježja leukemijskih stanica određuju prognozu, a samim time način i intenzitet liječenja AML-a. U Tablici 1.2. prikazana je podjela AML-a prema zadnjoj reviziji navedene klasifikacije iz 2008. godine. (1)

Tablica 1.2. *Podjela akutnih mijeloičnih leukemija i sličnih zloćudnih tumora prema SZO-u*

AML s povratnim genskim promjenama AML s t(8;21) (q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1* AML s inv(16) (p13.1q22); ili t(16;16) (p13.1q22); *CBFB-MYH11* APL s t(15;17) (q22;q12); *PML-RARA* AML s t(9;11) (p22;q23); *MLLT3-MLL* AML s t(6;9) (p23;q34); *DEK-NUP214* AML s inv(3) (q21q26.2) ili t(3;3) (q21;q26.2); *RPN-EVI1* AML (megakarioblastna) s t(1;22) t(1;22) (p13;q13); *RBM15-MKL1* Privremeni podtip: AML s mutacijom *NPM1* Privremeni podtip: AML s mutacijom *CEBPA*
AML sa znakovima mijelodisplazije

AML nakon terapije
AML koje nisu svrstane drugamo AML s minimalnom diferencijacijom AML bez sazrijevanja AML sa sazrijevanjem akutna mijelomonocitna leukemija akutna monoblastna / monocitna leukemija akutna eritroidna leukemija čista eritroidna leukemija eritroleukemija, eritroidna / mijeloidna akutna megakarioblastična leukemija akutna bazofilna leukemija akutna panmijeloza s mijelofibrozom
Mijelodini sarkom
Mijeloidne proliferacije pri Downovu sindromu prolazni poremećaj mijelopoeze mijeloidna leukemija pri pri Downovu sindromu
Zloćudni tumor blastičnih plazmacitoidnih dendritičnih stanica

Prema: Vardiman JW, et al., The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood, 2009; 114:937-951(15)

1.4. Klinička slika

Bolesnici s AML-om općenito se prezentiraju simptomima i znakovima koji su posljedica komplikacija vezanih uz pancitopeniju (npr. anemija, neutropenija, trombocitopenija).(16) Kao posljedica anemije, u pacijenata se javljaju slabost, umor, dispneja i bljedoća kože i sluznica. Infekcije s vrućicom (lokalizirane ili generalizirane) nastaju kao posljedica neutropenije. Najčešća su mjesta infekcije orofarinks, jednjak, donji dio debelog crijeva, perianalna regija, donji dio respiratornog trakta i, u manjoj mjeri, gornji dio respiratornog trakta te koža.(1) Znakovi krvarenja (gingivalno krvarenje, ekhimoze, epistaksa, menoragija) nastaju kao posljedica manjka trombocita (trombocitopenije). Sklonost krvarenjima posebice je izražena u bolesnika s AML-M3 (promijelocitna akutna leukemija) zbog trombocitopenije i diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK).(1)

Bol u kostima nije jedan od čestih simptoma AML-a u odraslih, ali se u pojedinaca javlja bolnost i osjetljivost u području sternuma i dugih kostiju. Takvi bolovi najčešći su na donjim ekstremitetima zbog širenja medularnog kanala leukemijskim procesom.

Leukemijom može biti zahvaćena i koža (*leukemia cutis* ili mijeloidni sarkom). Koža biva zahvaćena u 13% pacijenata i najčešće su to pacijenti kod kojih je izražena monocitna ili mijelomonocitna komponenta leukemijskog klona stanica.(17, 18)

Povremeno se pri kliničkom pregledu može naći hepatomegalija ili splenomegalija (< 10% pacijenata) i tada ona upućuje na postojanje akutne limfoblastične leukemije ili na mogući nastanak AML-a iz prijašnjeg mijeloproliferativnog poremećaja.(19) Limfadenopatija nije česta u bolesnika s AML-om.(19)
Simptomi i znakovi vezani uz središnji živčani sustav nisu česti, ali ako se pojave u obliku glavobolje, pareze kranijalnih živaca ili poremećaja vida, upućuju na AML s izraženom monocitnom komponentom ili na hiperleukocitarni sindrom (izrazito zloćudno bujanje leukemijskih stanica). (20, 21)
Metaboličke komplikacije, posebice hiperurikemija i urična nefropatija, često prate akutne leukemije s velikom tumorskom masom i mogu progredirati prema akutnom zatajenju bubrega. Od ostalih se metaboličkim promjena opisuju dehidracija, acidoza, hiperosmolarnost, promjene u koncentraciji elektrolita kalija, natrija, kalcija i fosfora.(1)

1.5. Dijagnoza i prognoza

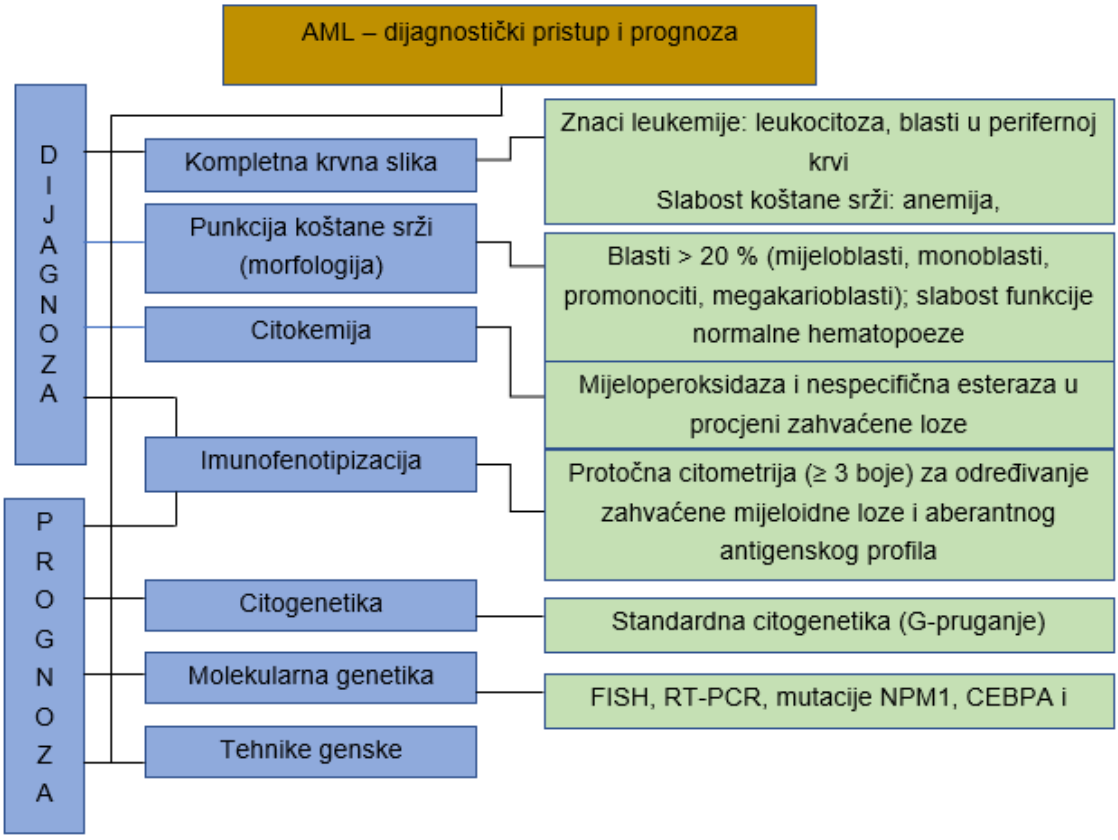
Osim već navedenih kliničkih znakova i simptoma, pri postavljanju dijagnoze AML-a koriste se i brojni laboratorijski dijagnostički testovi. Temeljni dijagnostički test koji nam pomaže u postavljanju dijagnoze još uvijek je citomorfologija. U procjeni podtipova AML-a i u procjeni prognostičkog rizika pomažu citokemijske, imunološke i genske promjene.

Mijeloperoksidaza i Sudan crno pozitivni su u AML-u, dok je nespecifična esteraza izrazito pozitivna u AMoL (akutna monocitna leukemija). Bojenje po PAS-u (engl. *periodic-acid-schiff*) pomaže nam u diferencijaciji AML-a od ALL-a. Glikogen se u leukemijskim stanicama kod AML-a većinom prikazuje difuzno, dok je u ALL-u njegova razdioba grudičasta. (1)

Za dijagnozu AML-a potrebno je prisustvo ≥ 20% leukemijskih stanica (blasta) u punktatu koštane srži. Manji postotak blasta dovoljan je za dijagnozu AML-a s t(15;17), t(8;21), inv(16) ili t(16;16), te za neke slučajeve eritroleukemija.(10) Patohistološki pregled koštane srži ne spada u standardne dijagnostičke testove za dijagnozu AML-a. Citologija i citokemija sasvim su dostatne za dijagnozu. Biopsija se ipak radi u bolesnika kod kojih nije moguće dobiti prikladan uzorak za citološku analizu (AML s izraženom fibrozom) kako bi se utvrdio povećani broj nezrelih leukemijskih stanica.(1)

Za dijagnozu podtipova AML-a važno je, uz anamnezu (prethodno liječenje kemoterapijom), procijeniti morfološka obilježja stanica leukemijskog klona (displazija). U tu svrhu radi se imunofenotipizacija kojom se procjenjuje zahvaćenost određene loze, dok citogenetska i molekularna dijagnostika razvrstavaju AML na temelju kromosomskih promjena i pojedinih mutacija različitih gena. Imunofenotipizacija osobito pomaže u dijagnozi akutne megakarioblastične leukemije (AMkL), AML-a s minimalnom diferencijacijom i zloćudnog tumora blastičnih plazmacitoidnih dendritičnih stanica.

AML treba razlikovati od akutne limfoblastične leukemije, prije svega AML-a bez specifičnih biljega s izražajem i koekspresijom limfoidnih biljega i od blastične krize KML-a jer se KML može iznimno uspješno kontrolirati pomoću TKI (inhibitori tirozin kinaze). (1) Slika 1.2. prikazuje dijagnostičke testove važne za dijagnozu i procjenu prognoze AML-a.



Slika 1.2. *Dijagnostički i prognostički pristup AML-u (1)*

Prognostičke čimbenike u AML-u možemo podijeliti na one vezane za karakteristike pacijenta (dob, komorbiditeti) i njegovo zdravstveno stanje, i čimbenike vezane za karakteristike leukemijskog klona (broj leukocita, AML iz MDS-a, provedena

citotoksična terapija za neku drugu bolest prije pojave AML-a, molekularne i genetičke promjene u leukemijskim stanicama pri dijagnozi). O prvima će ovisiti mortalitet u vezi s terapijom (TRM, engl. *treatment related mortality*) i izrazito su važni kod starijih pacijenata. Druga skupina prognostičkih čimbenika pomaže nam u predviđanju otpornosti leukemijskog klona na konvencionalnu terapiju.(10)

Europska LeukemiaNet (ELN) skupina 2010. godine je predložila prognostičku podjelu AML-a koja se temelji na citogenetskim i molekularnim genskim pokazateljima za AML. Ta podjela je revidirana 2017. godine i u njoj postoje 3 kategorije procijenjenog rizika (niski ili povoljni, intermedijarni, i visoki ili nepovoljni). (22) Boris Labar i suradnici u svojem udžbeniku iznose modificiranu verziju ELN stratifikacije prognostičkog rizika i nju prikazuje Slika 1.3.

Povoljna: A. AML sa sazrijevanjem, akutna mijelomonocitna leukemija bez MDS ili kemoterapije B. Leukociti < 100 x 10^9/L pri dijagnozi C. KR postignuta jednim ciklusom uvodne terapije D. Genske promjene: t(8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1; inv(16) (p13.1q22) ili t(16;16) (p13.1;q22); CBFB-MYH11; mutacija NPM1 bez FLT3-ITD (normalni kariotip); mutacija CEBPA (normalni kariotip)
Srednja: A. AML s minimalnom diferencijacijom, bez sazrijevanja, AMoL, AEL, AMkL B. Leukociti > 100 x 10^9/L pri dijagnozi C. Izražaj CD34 biljega na leukemijskim blastima D. Genske promjene: mutacija NPM1 i FLT3-ITD (normalni kariotip); normalni NPM1 i FLT3-ITD (normalni kariotip); normalni NPM1 bez FLT3-ITD (normalni kariotip); t(9;11) (p22;q23); MLLT3-MLL; citogenetske promjene koje nisu u skupini povoljnih E. Nepoznati ili neuspjeli citogenetski nalaz
Nepovoljna: A. AML/MDS ili AML koji se razvio iz MDS B. AML nakon terapije C. Genske promjene: inv(3) (q21q26.2) ili t(3;3) (q21;q26.2); RPN1-EVI1; t(6;9) (p23;q34); DEK-NUP 214; t(v;11) (v;q23); preustroj MLL; -5 or del(5q); -7; abnl(17p); kompleksne kromosomske promjene D. Ako nije postignuta KR jednim ciklusom uvodne terapije

Slika 1.3. *Modificirana ELN prognostička podjela AML-a. Kriteriji označeni zeleno (kriteriji pri dijagnozi). Kriteriji označeni smeđe (kriteriji nakon uvodne terapije). Modificirano prema Döhner H, et al. Diagnosis and management of acute myeloid lekuemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010; 115:453-474*

1.6. Terapijske opcije i osobitosti AML-a starije životne dobi

Iako se prognoza AML-a vjerojatno pogoršava s rastućom dobi bolesnika prilikom dijagnoze, stariju životnu dob definiramo kao dob od 60 ili više godina. Poznato je iz različitih studija da je mortalitet zbog provedenog liječenja (TRM, engl. *treatment related mortality*) u starijih bolesnika veći, iako se on i u te skupine bolesnika posljednjih godina smanjuje zahvaljujući boljoj potpornoj terapiji i sve boljem zdravstvenom stanju starijih bolesnika. Također je poznato da su stariji bolesnici često otporni na djelovanje kemoterapeutika zbog karakteristika leukemijskog klona (kompleksni kariotip, nepovoljne citogenetičke promjene, AML iz MDS-a).(11, 12) Poodmakla dob također se povezuje sa čimbenicima kao što su lošije zdravstveno stanje i veći broj komorbiditeta,a koji predviđaju raniji smrtni ishod. Čak i kada se svi navedeni čimbenici uzmu u obzir, dob kao zasebni čimbenik još uvijek ostaje važan prediktor lošijeg ishoda liječenja. (11, 12, 23). Sve je više dokaza da čimbenici koji se povezuju sa starijom dobi bolesnika dovode do smanjenog odgovora na terapiju(24), no bez obzira na tu činjenicu, intenzivna kemoterapija ne bi se smjela uskraćivati isključivo na temelju starije dobi pacijenta. Mnoga istraživanja pokazuju da primjena indukcijske kemoterapije pruža duže preživljenje i bolju kvalitetu života bolesnika kad se usporedi s primjenom samo potporne terapije.(11, 25, 26)

Uspješno provedena indukcijska kemoterapija u liječenju AML-a smanjuje broj leukemijskih stanica, uspostavlja normalnu hematopoezu i rezultira kompletnom remisijom(27) koja je povezana s boljom prognozom.(28, 29) Indukcijska kemoterapija temelj je liječenja AML-a i njome se nastoji dovesti bolesnika u kompletnu remisiju ili u kompletnu remisiju sa nepotpunim oporavkom svih hematopoetskih loza. Iako ne postoje čvrsto usuglašeni kriteriji na temelju kojih bi se bolesnike smatralo nepodobnima za primjenu intenzivne kemoterapije (engl. *unfit*), ELN udruženje u svojim preporukama navodi da bi se intenzivna terapija trebala uskratiti samo na temelju izrazito lošeg zdravstvenog stanja i postojanja većeg broja komorbiditeta, ili u slučaju liječenja konvencionalnom indukcijskom kemoterapijom („3 + 7“ protokol), na temelju postojanja nepovoljnih citogenetskih i molekularnih biljega.(22)

Slično kao i kod mlađih pacijenata s AML-om, indukcijska terapija se obično sastoji od 3-dnevne primjene antraciklina (npr. daunorubicin 45 – 60 mg/m^2 ili alternativni antraciklin u ekvivalentnoj dozi) i 7-dnevne primjene citarabina (100 – 200 mg/m^2

kontinuirano i.v.). U pojedinačnim slučajevima doze se mogu i smanjiti. Umjesto daunorubicina moguće je primijeniti drugi antraciklinski antibiotik (idarubicin, mitoksantron) u nešto nižoj dozi nego u mlađih bolesnika u kombinaciji s citosarom.(1) Često se uz uvodnu terapiju primjenjuje granulocitni faktor rasta.

U bolesnika za koje se procijeni da nisu prikladni za liječenje intenzivnom indukcijskom kemoterapijom, pristupa se liječenju manje agresivnom terapijom ili samo potpornom terapijom. U manje agresivnu terapiju ubraja se liječenje malim dozama citarabina, hipometilirajućim lijekovima (azacitidin, decitabin), 6-tioguaninom i hidroksiurejom.(1)

Remisija AML-a postiže se u gotovo polovice bolesnika u kojih je bilo moguće primijeniti intenzivnu kemoterapiju. U tih je bolesnika potrebno nakon postignute remisije provesti konsolidacijsku kemoterapiju (terapiju održavanja) sličnu uvodnoj ili citarabin u dozi od 100 do 200 mg/dan/m2 kroz 5 do 7 dana s daunorubicinom ili bez njega.(1)

Sve se više istražuje i korist alogenične transplantacije koštane srži za populaciju bolesnika starije životne dobi. Transplantaciju je korisno provesti u bolesnika s nepovoljnim rizikom koji su nakon indukcijske terapije dobrog zdravstvenog stanja. Razvijeni su nemijeloablativni ili programi kondicioniranja smanjenog intenziteta (RIC) kako bi se smanjio mortalitet vezan uz terapiju (TRM, engl. *therapy-related mortality*) u starijih bolesnika i u bolesnika koji zbog lošijeg zdravstvenog stanja ne bi podnijeli uobičajen način kondicioniranja.(10) Njemačka retrospektivna studija pokazala je da vrsta transplantacije s obzirom na donora (srodni ili nesrodni donor) ne utječe na ukupno preživljenje u starijih pacijenata.(30) Iako postoje brojne studije koje pokušavaju odgovoriti na pitanje koristi transplantacije u bolesnika starije životne dobi, rezultate tih studija teško je interpretirati zbog često male veličine uzorka, heterogenosti primijenjenih programa kondicioniranja i zbog pogreške odabira ispitanika.(31)

2. HIPOTEZA

Ishodi liječenja akutne mijeloične leukemije starije životne dobi (≥ 60 godina) bolji su u bolesnika s povoljnijim prognostičkim rizikom i u onih koji su liječeni intenzivnom kemoterapijom i alogeničnom transplantacijom koštane srži.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Primarni je cilj ovog istraživanja prikazati ishode liječenja bolesnika starije životne dobi (≥ 60 godina) s novodijagnosticiranom akutnom mijeloičnom leukemijom u ovisnosti o pridruženom prognostičkom riziku i vrsti primijenjene terapije. Za prikaz ishoda liječenja odabrani su ukupno preživljenje i udio bolesnika s postignutom kompletnom remisijom bolesti. U svrhu postizanja primarnog cilja definirani su sekundarni ciljevi koji uključuju:

1. Identifikaciju bolesnika s novodijagnosticiranom AML u dobi od 60 godina ili starijih
2. Procjenu prognostičkog rizika prema ELN kriterijima (niski, intermedijarni, visoki)
3. Prikupljanje i analizu podataka o vrsti primijenjene kemoterapije
4. Identifikaciju bolesnika liječenih alogeničnom transplantacijom
5. Stratifikaciju primijenjene terapije u skupine (intenzivna, ambulantna, alogenična transplantacija)
6. Analizu rezultata i njihovu usporedbu s poznatim podacima iz literature

Budući da su bolesnici starije životne dobi koji boluju od AML-a skupina pacijenata koja zahtijeva poseban oprez pri odabiru optimalne terapije s obzirom na njihovu dob, komorbiditete, težu kliničku sliku i zdravstveno stanje, liječnicima je ponekad teško procijeniti kojim će od tih bolesnika intenzivno liječenje donijeti veću korist od štete. Rezultati ovog istraživanja mogli bi razjasniti ulogu intenzivne i ambulantne terapije, te liječenja alogeničnom transplantacijom koštane srži u takvih bolesnika.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Retrospektivno kohortno istraživanje provedeno je pod vodstvom doc.dr.sc. Nadire Duraković u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. U razdoblju od 1. veljače 2013. godine do 2. prosinca 2016. godine postavljena je dijagnoza akutne mijeloične leukemije u 90 pacijenata (37 žena i 53 muškarca) u dobi od 60 godina ili starijih. Svih 90 pacijenata uključeno je u istraživanje. Od ukupno 90 pacijenata, 44 (48,9%) je postavljena dijagnoza de novo AML-a, dok je 46 (51,1) pacijenata razvilo sAML (sekundarna akutna mijeloična leukemija, npr. AML iz MDS-a). Pacijenti su identificirani kroz BIS (Bolnički informacijski sustav) prema šifriranom broju dijagnoze iz MKB klasifikacije (C92.0) i prema citološkom nalazu punkcije koštane srži. Svi analizirani podaci o pacijentima prikupljali su se od veljače do svibnja 2018. godine. Podaci o pacijentima unosili su se iz otpusnih pisama, povijesti bolesti i laboratorijskih nalaza u Microsoft Excel tablicu, a uključivali su: spol, dob, datum postavljanja dijagnoze, podatak o transformaciji MDS-a u AML, postotak blasta iz nalaza punkcije koštane srži, broj trombocita i leukocita iz periferne krvi, nalaz hemoglobina iz periferne krvi, nalaz citogenetike (kariogram, FISH) i molekularne dijagnostike (FLT3- i NPM1-mutacije pomoću PCR-a), podatke o primijenjenoj terapiji (kemoterapija, terapija manjeg intenziteta i transplantacija) i datum zadnjeg pregleda ili smrti bolesnika (praćenje).

4.2. Statistička analiza

Za statističku obradu podataka upotrijebljeni su računalni programi SPSS verzija 25 i RStudio 1.1. Za grafičke prikaze korišten je RStudio 1.1 ili Tableau 10. Normalnost distribucije podataka testirana je Shapiro-Wilk testom. Razlike između kvantitativnih varijabli analizirane su korištenjem t-testa ili Mann Whitney U testa, kako je bilo prikladno. Kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, osim ako nije drukčije naznačeno. Razlike između kvalitativnih varijabli testirane su uporabom $\chi 2$ testa, Fisher's exact testa (za frekvencije manje od 5) ili Fisher Freeman Halton testa. Te vrijednosti prikazane su kao broj i kao pripadajući postotak, osim ako nije bilo drukčije naznačeno.

Procjene distribucije kumulativnog preživljenja napravljene su logrank metodom, a grafički su prikazane Kaplan-Meierovim krivuljama. Varijable koje su na logrank testu imale statistički značajan rezultat, upotrijebljene su u multivarijabilnom Coxovom regresijskom modelu proporcionalne ugroženosti. Rezultati su prikazani kao proporcionalna ugroženost (HR, engl. *hazard ratio*) i 95%-ni interval pouzdanosti. Sve statističke analize bile su dvostrane. P vrijednost manja od 0,05 smatrala se statistički značajnom.

5. REZULTATI

5.1. Izbor terapije

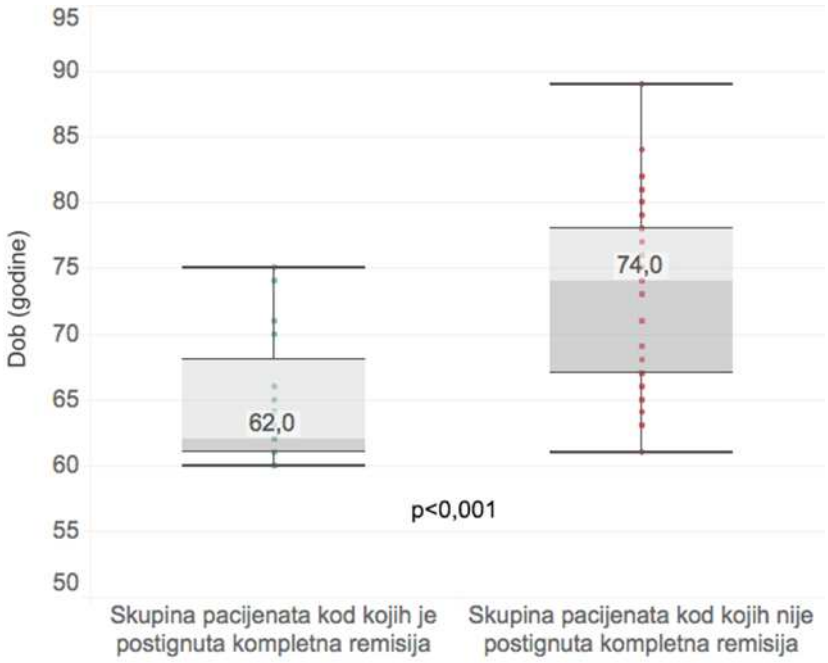
Od ukupno 90 pacijenata, 56 (62,2%) liječeno je ambulantnom terapijom, dok je 34 (37,8%) liječeno intenzivnom terapijom. Samo intenzivnom terapijom, bez transplantacije koštane srži u prvoj remisiji, liječeno je 22 (24,4%) pacijenata. Od pacijenata koji su liječeni intenzivnom terapijom, najviše je liječeno „3+7“ indukcijskim protokolom (citarabin 7 dana, daunorubicin 3 dana). Druge vrste primijenjene intenzivne kemoterapije uključivale su indukcijski protokol miniMICE (mitoksantron, citarabin, etopozid) i indukcijski protokol DCE (daunorubicin, etopozid i citarabin ili citosar). U skupinu pacijenata liječenih ambulantnom terapijom (hidroksiureja, tiogvanin, azacitidin, etopozid, male doze citarabina i kombinacije navedenih lijekova) uključeni su i pacijenti u kojih je primijenjena samo simptomatska i suportivna terapija (transfuzije krvnih pripravaka, antibiotsko liječenje infekcija). Takvih pacijenata bilo je 5 (5,6%). Alogeničnom transplantacijom koštane srži uz prethodno kondicioniranje smanjenog intenziteta (RIC) liječeno je 12 (13.3%) pacijenata.

5.2. Kompletna remisija i odgovor na terapiju

Kompletna remisija je postignuta kod sveukupno 31 (34,6%) pacijenata, dok kod 59 (65,5%) pacijenata remisija nije postignuta. Učestalost pojedinog spola nije se razlikovala između skupine pacijenata u kojih je postignuta kompletna remisija i skupine pacijenata u kojih remisija nije postignuta ($p = 0.823$).

Za razliku od učestalosti spola, distribucija dobi Mann Whitney U testom se između dvije navedene skupine pacijenata značajno razlikovala ($U= 285,5$, $p<0,001$; mean rank pacijenata kod kojih je postignuta kompletna remisija =56,6 , mean rank pacijenata kod kojih nije postignuta kompletna remisija =24,3). Medijan dobi je u skupini pacijenata s postignutom kompletnom remisijom iznosio 62,0 godine, dok su pacijenti kod kojih remisija nije postignuta bili stariji, i medijan je iznosio 74,0 godine ($p = 0,000$). Distribuciju dobi između dvije navedene skupine pacijenata grafički prikazuje Slika 5.1.

Prikaz statističke obrade svih bilježenih varijabli za obje skupine pacijenata nalazi se u Tablici 5.1.



Slika 5.1. *Boxplot prikaz distribucije dobi u skupini pacijenata kod kojih je postignuta KR i u skupini pacijenata kod kojih nije postignuta KR*

Tablica 5.1. *Karakteristike pacijenata starije životne dobi (≥ 60 godina) uključenih u istraživanje podijeljenih u dvije skupine (pacijenti koji su postigli KR i pacijenti koji nisu postigli KR)*

	Svi pacijenti	**Nije postignuta kompletna remisija**	**Postignuta kompletna remisija**	**p - vrijednost**
Spol [n (%)]				
Muški	53 (58,9)	34 (57,6)	19 (61,3)	0,823[a]
Ženski	37 (41,1)	25 (42,4)	12 (38,7)	
Dob (godine)				
Srednja vrijednost	70,1	73,0	64,7	
Standardna devijacija	7,1	6,4	4,9	0,000[b]
Medijan	70,0	74,0	62,0	
Minimum/maksimum (raspon)	60/89 (29)	61/89 (28)	60/75 (15)	
Leukociti (x 10^9/L)				
Srednja vrijednost	35,0	36,4	32,3	0,607[b]
Standardna devijacija	50,4	53,7	44,2	

Medijan	13,0	19,0	9,8	
Minimum/maksimum (raspon)	0,3/273,4 (273,1)	0,3-273,4 (273,1)	0,9-185,4 (184,5)	
Trombociti (x 10^9/L)				
Srednja vrijednost	64,9	62,9	68,7	
Standardna devijacija	46,5	43,9	51,6	0,737[b]
Medijan	47,5	50,0	45,0	
Minimum/maksimum (raspon)	5/189 (184)	10-187 (177)	5/189 (184)	
Hemoglobin (g/L)				
Srednja vrijednost	93,3	93,2	93,4	
Standardna devijacija	17,0	17,2	16,8	0,453[b]
Medijan	93,5	94,0	92,5	
Minimum/maksimum (raspon)	52/137 (85)	52/126 (74)	58/137 (79)	
Blasti (%)				
Srednja vrijednost	41,1	42,4	38,4	
Standardna devijacija	25,1	25,1	25,4	0,957[c]
Medijan	33,0	33,0	31,5	
Minimum/maksimum (raspon)	3/98 (95)	5/98 (93)	3/94 (91)	
Terapija [n (%)]				
Ambulantna terapija	56 (62,2)	49 (83,1)	7 (22,6)	0,000[a]
Intenzivna terapija	34 (37,8)	10 (16,9)	24 (77,4)	
Terapija [n (%)]				
Ambulantna terapija	56 (62,2)	49 (83,1)	7 (22,6)	0,000[d]
Intenzivna terapija	22 (24,4)	8 (11,9)	14 (45,2)	
Alogenična transplantacija	12 (13,3)	2 (3,4)	10 (32,3)	
Prognostički rizik [n (%)]*				
Niski rizik	5 (5,6)	0 (0,0)	5 (16,1)	0,003[d]
Intermedijarni rizik	25 (27,8)	15 (25,4)	10 (32,3)	
Visoki rizik	60 (66,7)	44 (74,6)	16 (51,6)	
Preživljenje (mjeseci)				
Srednja vrijednost	8,6	4,6	16,2	0,000[b]
Standardna devijacija	9,9	5,2	12,1	

Medijan	5,6	3,0	12,5
Minimum/maksimum (raspon)	0,03/47,2 (47,1)	0,03/24 (23,9)	2,2/47,2 (2)

[a] χ^2 test

[b] Mann Whitney U test

[c] Independent samples t-test

[d] Fisher Freeman Halton test

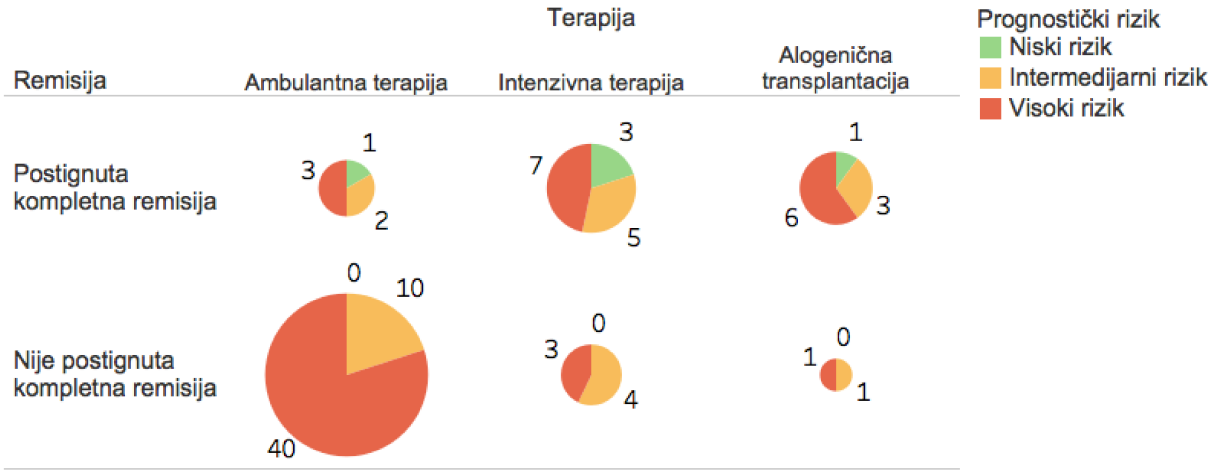
* ELN(22)

Nije pronađena statistički značajna razlika u distribuciji leukocita (p = 0.607), trombocita (p = 0.737) i hemoglobina (p = 0.453) iz periferne krvi, te blasta iz punktata koštane srži (p = 0.957) između pacijenata koji su postigli kompletnu remisiju i onih koji nisu postigli kompletnu remisiju.

Skupine pacijenata s postignutom kompletnom remisijom i bez postignute kompletne remisije razlikovale su se značajno prema procijenjenom prognostičkom riziku (p = 0.003). Rizik je procijenjen sukladno ELN smjernicama(1). Od pacijenata kod kojih je postignuta kompletna remisija (n=31), 16.1% (5/31) imalo je nizak prognostički rizik, 32.3% (10/31) imalo je intermedijarni prognostički rizik, dok je 51.6% (16/31) imalo visoki prognostički rizik. Svi pacijenti s niskim prognostičkim rizikom (5/5) postigli su kompletnu remisiju, dok je ona postignuta u samo 40%(10/25) pacijenata s intermedijarnim i 26.7% (16/60) pacijenata s visokim prognostičkim rizikom.

Postizanje kompletne remisije, tj. odgovarajućeg odgovora na terapiju statistički se razlikovalo u ovisnosti o primijenjenoj terapiji. Ta razlika bila je statistički značajna u slučaju kad je terapija podijeljena na ambulantnu i intenzivnu ($\chi 2$ (1, N=90) = 31,6, p<0,001), i u slučaju kad je ona podijeljena na ambulantnu, intenzivnu i terapiju alogeničnom transplantacijom koštane srži (p<0,001). Od pacijenata liječenih intenzivnom terapijom i alogeničnom transplantacijom koštane srži, kompletna remisija je postignuta kod 83.3% (10/12) pacijenata, dok je kod pacijenata liječenih intenzivnom terapijom bez transplantacije kompletna remisija postignuta u 63,6% (14/22) pacijenata. Najgori odgovor na terapiju zabilježen je u skupini pacijenata koji su liječeni ambulantno, kompletna remisija postignuta je u samo 12.5% (7/56) pacijenata.

Prikaz broja pacijenata s postignutom kompletnom remisijom ili bez postignute kompletne remisije, ovisno o procijenjenom riziku i primijenjenoj terapiji nalazi se na Slici 5.2.

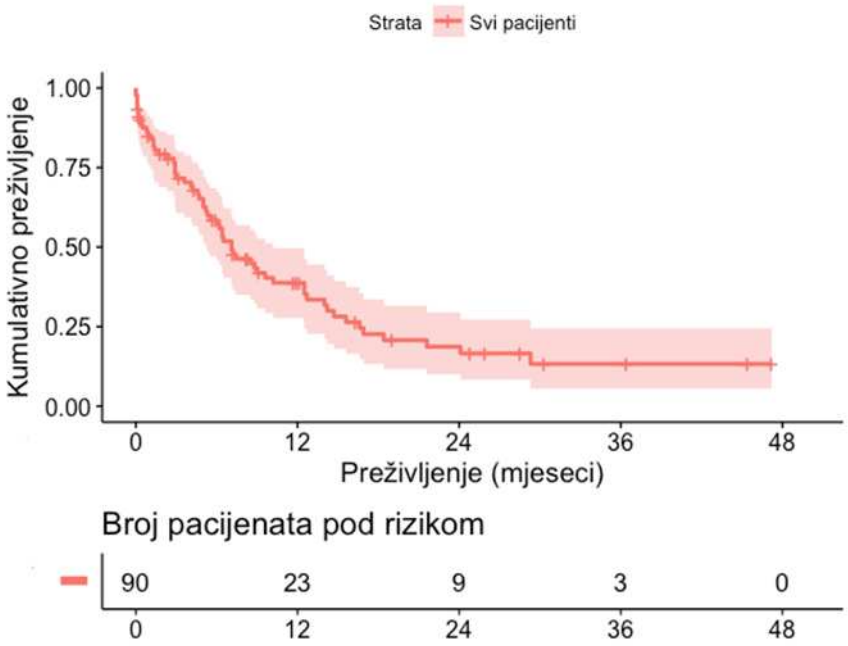


Slika 5.2. *Broj pacijenata s postignutom kompletnom remisijom ili bez postignute kompletne remisije ovisno o procijenjenom riziku i primijenjenoj terapiji*

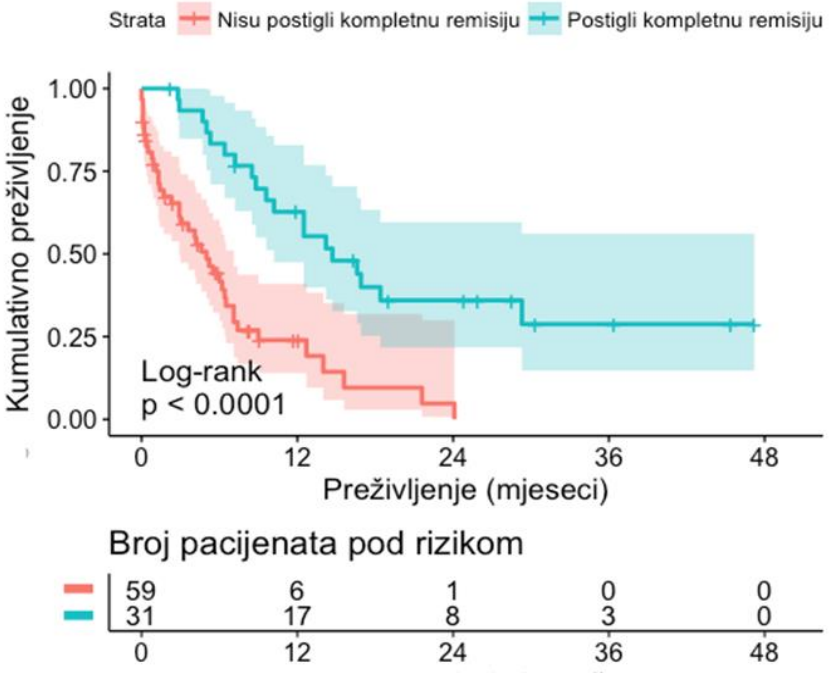
5.3. Preživljenje

Medijan ukupnog preživljenja za cijelu kohortu ispitanika (n=90) iznosio je 5,6 mjeseci (raspon od 0,03 do 47,2), što je prikazano na Slici 5.3. Dužina preživljenja statistički se značajno razlikovala u skupini pacijenata u kojih je postignuta kompletna remisija od skupine pacijenata u kojih ona nije postignuta (U= 1561,5, $p<0,001$; mean rank skupine u kojoj nije postignuta kompletna remisija =34,5 , mean rank skupine s postignutom kompletnom remisijom = 66,4). Preživljenje je bilo bolje u skupini s postignutom kompletnom remisijom za koju je medijan preživljenja iznosio 12,5 mjeseci. Medijan preživljenja je za skupinu u kojoj nije postignuta kompletna remisija iznosio samo 3,0 mjeseca ($\chi 2$ (1, N=90) = 20,3, log-rank $p<0,0001$). Navedeni rezultati prikazani su na Slici 5.4.

Iako se usporedbom skupina pacijenata prema prognostičkom riziku (niski, intermedijarni, visoki) skupina niskog prognostičkog rizika medijanom preživljenja (16,9 mjeseci) znatno razlikovala od druge dvije skupine (visoki rizik=5,4 mjeseca, intermedijarni rizik=5,0 mjeseci), ta razlika nije bila statistički značajna u distribuciji preživljenja (log-rank, p = 0,28). Navedeni rezultat vidljiv je na Slici 5.5.

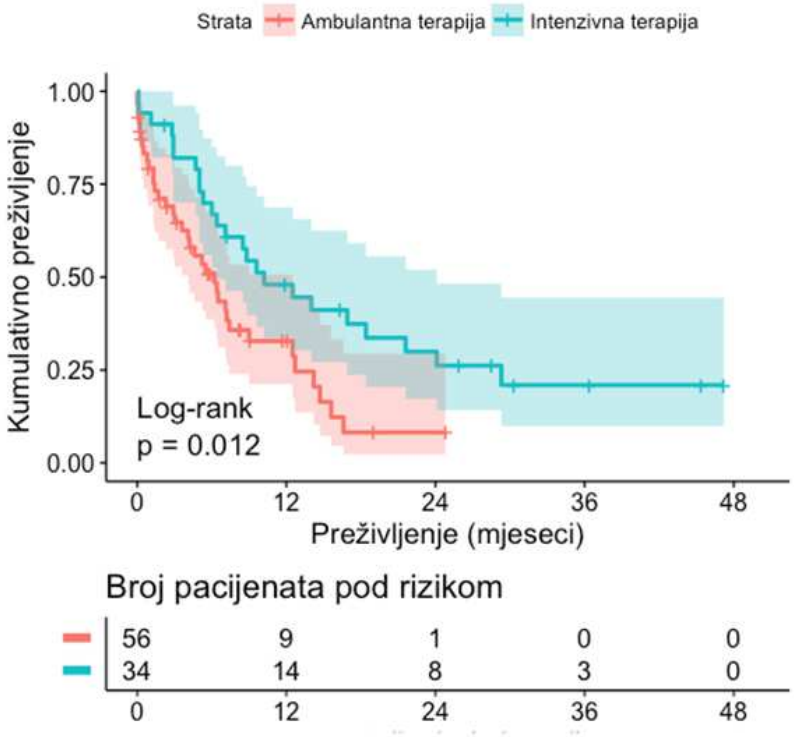


Slika 5.3. *Ukupno preživljenje svih pacijenata (n=90) s dijagnozom AML-a uključenih u istraživanje*

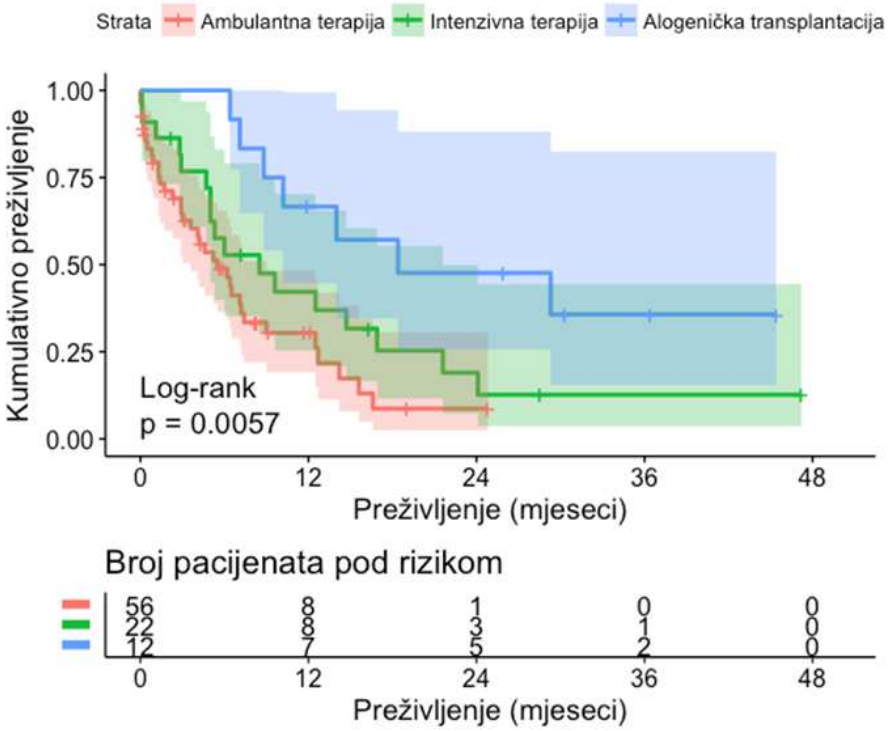


Slika 5.4. *Ukupno preživljenje za skupinu pacijenata s postignutom kompletnom remisijom i za skupinu pacijenata kod kojih ona nije postignuta*

Analizom preživljenja prema intenzitetu primijenjene terapije ustanovljena je statistički značajna razlika u usporedbi ambulantne s intenzivnom terapijom (χ2 (1, N=90) = 6,3, log-rank p=0,012) i u usporedbi ambulantne i intenzivne terapije u koju je uključena i alogenična transplantacija koštane srži (χ2 (2, N=90) = 10,3, log-rank p=0,006). Pri usporedbi skupine pacijenata liječenih ambulantnom i intenzivnom terapijom, medijan preživljenja onih liječenih ambulantnom terapijom iznosio je 3,8 mjeseci, dok je medijan preživljenja pacijenata liječenih intenzivnom terapijom iznosio 9,2 mjeseca. U usporedbi s uključenom transplantacijom koštane srži, najbolje je preživljenje postignuto upravo kod transplantiranih pacijenata, a medijan preživljenja za te pacijente je iznosio 16,2 mjeseca. Ovdje je medijan preživljenja skupine pacijenata liječenih ambulantnom terapijom iznosio 3,6 mjeseci, a skupine liječenih samo intenzivnom terapijom 6,8 mjeseci. Analizu preživljenja prema intenzitetu primijenjene terapije prikazuju Slika 5.6. i Slika 5.7.



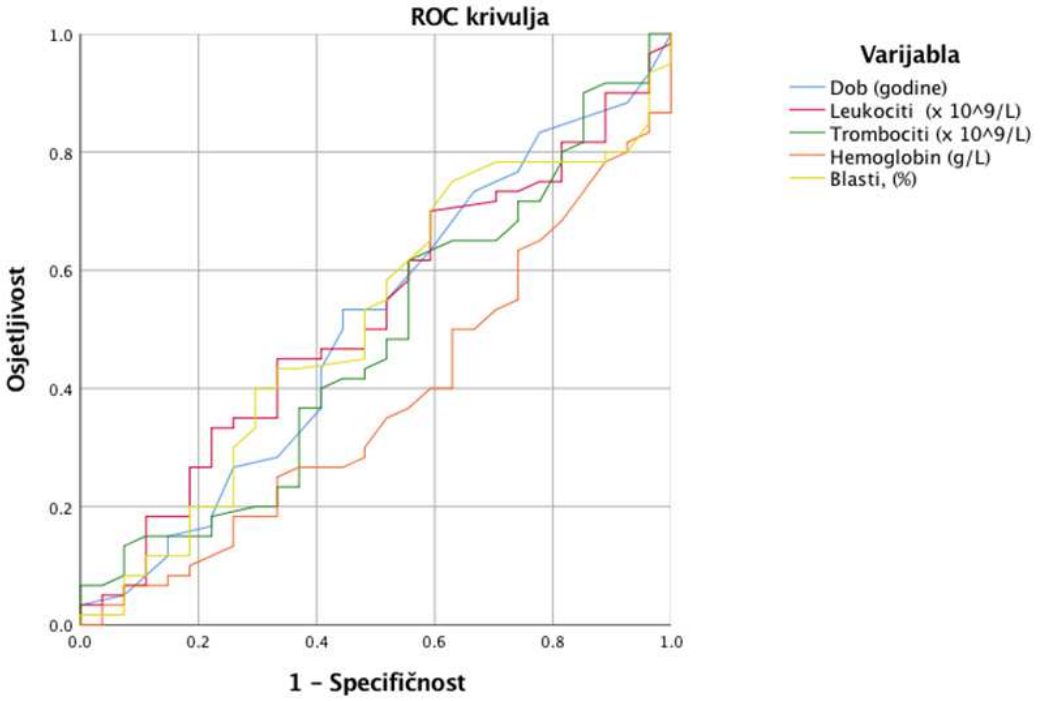
Slika 5.6. *Ukupno preživljenje prema intenzitetu terapije (ambulantna vs. intenzivna terapija)*



Slika 5.7. *Ukupno preživljenje prema intenzitetu terapije (ambulantna vs. intenzivna terapija vs. alogenična transplantacija koštane srži)*

S obzirom na rezultate logrank testa, izvedena su dva Coxova multivarijabilna regresijska modela, jedan koji uzima u obzir ambulantnu i intenzivnu terapiju pored remisije, te drugi koji uzima u obzir ambulantnu, intenzivnu i terapiju alogeničnim transplantatom uz remisiju. U oba regresijska modela značajnim se pokazala samo postignuta remisija. U prvom regresijskom modelu, s terapijom podijeljenom na ambulantnu i intenzivnu, za pacijente bez postignute kompletne remisije je određen HR 3,29 (95% CI 1,76-6,15), p<0,001. U drugom regresijskom modelu, s terapijom podijeljenom na ambulantnu, intenzivnu i terapiju alogeničnom transplantacijom određen je za pacijente bez postignute kompletne remisije HR 2,93 (95% CI 1,55-5,53), p<0,001.

ROC krivulje su upotrijebljene za varijable dob (godine), leukocite (x 10^9/L), trombocite (x 10^9/L), hemoglobin (g/L) i blaste (%) kako bi se ustanovila *cutoff* vrijednost za uporabu u analizi preživljenja. Iz ROC krivulje ni za jednu od tih varijabli nije bilo moguće na zadovoljavajući način odrediti *cutoff* vrijednost, stoga navedene varijable nisu upotrijebljene u analizi preživljenja. ROC krivulju prikazuje Slika 5.8.



Slika 5.8. *Receiver operating characteristic curve za varijable dobi, leukocite, trombocite, hemoglobin i blaste. Iz krivulje nije bilo moguće odrediti cutoff vrijednost za uporabu u analizi preživljenja.*

6. RASPRAVA

Akutna mijeloična leukemija najčešće se javlja u starijoj životnoj dobi i tada se većina bolesnika s AML-om smatra nepodobnima za liječenje intenzivnom kemoterapijom ili transplantacijom koštane srži. Budući da populacija na globalnoj razini neprestano stari, incidencija pojave AML-a u starijih osoba više nije stabilna, već ona posljednjih godina kontinuirano raste.(14) Bolesnici starije životne dobi spadaju u skupinu pacijenata za koje je teško procijeniti hoće li od liječenja intenzivnom i agresivnijom terapijom imati više koristi ili štete. Zbog toga se javlja sve veća potreba za evaluacijom ishoda liječenja različitim modalitetima terapije (intenzivna, ambulantna, potporna, transplantacija) u te skupine bolesnika. Ovo retrospektivno kohortno istraživanje provedeno je upravo u svrhu procjene ishoda liječenja AML-a u bolesnika starije životne dobi (≥ 60 godina) i u svrhu implementacije novih saznanja u svakodnevnu kliničku praksu jednog bolničkog centra.

Provedeno je istraživanje na kohorti od 90 pacijenata u dobi od 60 godina ili više, kojima je postavljena dijagnoza AML-a unutar razdoblja od 1. veljače 2013. do 2. prosinca 2016. godine. Otprilike polovica ispitanika (44/90) razvila je AML *de novo*, dok je ostatak razvio sAML (npr., AML iz MDS-a). Ovakva raspodjela nije iznenađujuća s obzirom da su u studiju uključeni bolesnici starije životne dobi u kojih je učestalost MDS-a veća(5, 32) i budući da MDS posjeduje izraziti potencijal za preobrazbu u AML.(33) S obzirom na spolnu raspodjelu, identificirano je malo više muškaraca (58,9%) nego žena, a navedeno je u skladu sa statističkim podacima za Hrvatsku (Registar za rak Republike Hrvatske iz 2015. godine, Bilten br. 40).

Većina pacijenata uključenih u istraživanje (n=56, 62,2%) liječena je ambulantnom terapijom (azacitidin, decitabin, hidroksiureja, male doze citarabina, tioguanin ili samo potporne mjere), dok je manji broj pacijenata (n=22, 24,4%) liječen samo intenzivnom kemoterapijom. Najmanji je udio pacijenata liječenih intenzivnom kemoterapijom i posljedičnom alogeničnom transplantacijom koštane srži u prvoj postignutoj remisiji (n=12, 13,3%). Prema AMLSG Bio studiji(14), većina će pacijenata do dobi od 75 godina primiti intenzivnu kemoterapiju, dok će svi stariji od 75 biti liječeni hipometilirajućim lijekovima, malim dozama citarabina ili potpornim mjerama. Nadalje, američka je populacijska studija *Orana* i *Weisdorfa* ustanovila da se manje od 40% bolesnika starije životne dobi s AML-om u SAD-u liječi intenzivnom indukcijskom

kemoterapijom. Oni kao razlog tako malom udjelu intenzivno liječenih bolesnika navode zabrinutost liječnika u vezi toksičnosti i učinkovitosti intenzivne kemoterapije u pacijenata starije životne dobi.(34) Smatramo da je većina pacijenata uključenih u našu studiju liječena manje intenzivnom terapijom jer su oni s obzirom na svoju dob (medijan 70,0 godina, raspon 60,0 – 89,0), a u skladu s postojećom literaturom(35) bili slabijeg zdravstvenog stanja, imali su lošiji prognostički rizik, veći broj komorbiditeta i veći broj nepovoljnih molekularnih i citogenetskih promjena. Važno je naglasiti kako je na odabir liječenja utjecala i odluka samog pacijenta, ali i iskustveno znanje liječnika.

Kompletna remisija postignuta je u sveukupno 34,6% pacijenata. Slični sveukupan odgovor na terapiju (CR = 26,7%) spominje se u studiji *Alexandera E. Shermana* u koju su, kao i u naše istraživanje, osim pacijenata liječenih intenzivnom indukcijskom kemoterapijom, uključeni i oni liječeni azacitidinom, decitabinom, te palijativnom i potpornom terapijom.(36)

Pacijenti su u ovom istraživanju za potrebe analize čimbenika koji bi mogli utjecati na odgovor na terapiju podijeljeni u dvije skupine: skupinu u kojoj je kompletna remisija postignuta i na skupinu u kojoj ona nije postignuta. Postizanje kompletne remisije uspoređivalo se u odnosu na spol, dob pri dijagnozi, broj leukocita pri dijagnozi, broj trombocita pri dijagnozi, koncentraciju hemoglobina pri dijagnozi, postotak blasta u koštanoj srži pri dijagnozi, primijenjenu terapiju (intenzivna, ambulantna, transplantacija koštane srži) i u odnosu na procijenjeni prognostički rizik prema ELN smjernicama.

Učestalost muškog i ženskog spola nije se razlikovala između dvije gore navedene skupine pacijenata (p = 0,823). Time smo isključili mogućnost da spol utječe na postizanje dobrog terapijskog odgovora. Za razliku od spola, distribucija dobi značajno se razlikovala između skupine u kojoj je remisija postignuta (medijan dobi = 62, raspon 60-75) i skupine u kojoj ona nije postignuta (medijan dobi = 74, raspon 61-89, p = 0,000). Ovakav rezultat može biti posljedica dosadašnjih saznanja da su bolesnici starije dobi češće nepodobni za liječenje intenzivnom kemoterapijom zbog lošijeg zdravstvenog stanja i većeg broja komorbiditeta.(14) Oni su također otporniji da konvencionalnu terapiju zbog povećanog broja citogenetskih i molekularnih promjena leukemijskog klona stanica.(37) Stoga, kad biramo između intenzivnog i ambulantnog liječenja, dob bolesnika treba uzeti u obzir, ali ne kao jedini i samostalan čimbenik koji će nam pomoći u tom izboru.(22)

Hematološki parametri prilikom dijagnoze (leukociti, trombociti, hemoglobin, blasti u koštanoj srži) pojedinačno nisu imali utjecaja na postizanje kompletne remisije.

Analizirali smo i odgovor na terapiju ovisno o prognostičkom riziku koji ovisi o genetičkom profilu bolesti. U kliničkoj praksi KBC-a Zagreb, prognostički se rizik obično procjenjuje prema ELN smjernicama, pa su one i u ovom istraživanju korištene za njegovu procjenu.(22) Većina pacijenata (66,7%) uključenih u istraživanje imala je visoki prognostički rizik. Intermedijarni rizik procijenjen je u 26,7%, dok je niski rizik procijenjen u samo 5% pacijenata. Ovaj podatak potvrđuje rezultate *Mrózeka* čija studija dokazuje da su citogenetske i molekularne promjene vezane uz visoki rizik prema ELN-u puno češće u populaciji pacijenata starijih od 60 godina. U njegovoj je studiji 31% pacijenata u skupini starijoj od 60 godina dodijeljen visoki prognostički rizik. Promatrajući sve pacijente u njegovoj studiji (mlađe i starije), u skupini visokog rizika bilo je 75% pacijenata starije životne dobi.(38) Kao što je i bilo za očekivati prema dosadašnjim saznanjima iz literature(38, 39), najbolji odgovor na terapiju (udio pacijenata s kompletnom remisijom) postignut je u našem istraživanju u skupini pacijenata s niskim rizikom (5/5, 100%). Od bolesnika s visokim rizikom, samo je 26,6% ušlo u kompletnu remisiju. Ovim rezultatima potvrdili smo činjenicu da je genetički profil AML-a jedan od najbitnijih prognostičkih čimbenika za odgovor na primijenjenu terapiju.

Statistički značajnim čimbenikom u odnosu na postizanje kompletne remisije pokazala se i primijenjena terapija. Kad se usporede udjeli pacijenata liječenih intenzivnom i ambulantnom terapijom u skupini s postignutom kompletnom remisijom, bolji odgovor zapaža se u skupini bolesnika liječenih samo intenzivnom kemoterapijom (77,4%). Ako u tu usporedbu dodamo i bolesnike koji su u prvoj remisiji liječeni transplantacijom koštane srži, udio transplantiranih pacijenata u skupini s postignutom kompletnom remisijom iznosi 32,3%. Ambulantnom terapijom postiže se najgori, ali ne i zanemariv odgovor. Pacijenti liječeni azacitidinom, decitabinom, malim dozama citarabina, hidroksiurejom ili samo potpornim mjerama čine čak 22,6% skupine s postignutom kompletnom remisijom. Možemo zaključiti da su intenzivna kemoterapija i transplantacija koštane srži učinkovitije u postizanju odgovarajućeg i poželjnog terapijskog odgovora od ambulantnog (palijativnog i potpornog) liječenja u bolesnika starije životne dobi. Starijim bolesnicima koji su prikladni za primjenu intenzivne terapije istu ne bi trebalo uskraćivati. Lijekovi koji se koriste u manje intenzivnom

pristupu liječenja AML-a postižu sve bolje rezultate i treba ih primijeniti u slučaju kad intenzivna kemoterapija ne dolazi u obzir. Do sličnog zaključka došli su i autori brojnih studija koje uspoređuju učinke i ishode navedenih vrsta liječenja.(11, 25, 26, 40).

Iako je u bolesnika s AML-om važno postići dobar odgovor na inicijalnu terapiju, još je važnije kod takvih bolesnika postići odgovarajuću kvalitetu života i produženje njihovog životnog vijeka. Analizirali smo preživljenje pacijenata uključenih u naše istraživanje kako bismo saznali na koji način prognostički rizik, primijenjena terapija i odgovor na tu terapiju (postizanje kompletne remisije) utječu na gore navedene ciljeve liječenja bolesnika s AML-om. Poznato je iz brojnih studija da unatoč svim naporima i napretku moderne medicine, sveukupno preživljenje u bolesnika starije životne dobi s AML-om još uvijek nije zadovoljavajuće. Petogodišnje preživljenje u pacijenata starijih od 70 godina iznosi manje od 10%.(41) Medijan sveukupnog preživljenja pacijenata uključenih u naše istraživanje iznosio je svega 5,6 mjeseci (raspon od 0,03 do 47,2). Ovako kratak medijan preživljenja možemo pripisati velikom broju pacijenata visokog prognostičkog rizika, manjem broju pacijenata koji su bili podobni za liječenje intenzivnom kemoterapijom i većoj učestalosti mortaliteta vezanog uz terapiju u osoba starije životne dobi .

Uspoređeno je preživljenje u skupini pacijenata s postignutom kompletnom remisijom i u skupini pacijenata u koje ona nije postignuta. Preživljenje je bilo značajno bolje u skupini koja je postigla kompletnu remisiju (medijan 12,5 mjeseci), dok je u skupini koja nije postigla kompletnu remisiju ono bilo čak 4 puta kraće (medijan 3,0 mjeseci). Ovakav rezultat je očekivan budući da se postizanjem remisije usporava tijek i napredovanje bolesti. Pacijenti u remisiji rjeđe zahtijevaju primjenu potporne terapije i hospitalizaciju, te imaju bolju kvalitetu života od pacijenata u kojih remisija nije postignuta.(11) *Alexander E. Sherman* u svojoj retrospektivnoj studiji također navodi kako je preživljenje bilo bolje u skupini s postignutom kompletnom remisijom (23,9 vs 4,7 mjeseci, $p<0,001$).(36)

Nije zabilježena statistički značajna razlika u preživljenju između pacijenata različitog prognostičkog rizika (niski, intermedijarni, visoki), $p = 0,28$. Takav rezultat vjerojatno je posljedica velikog broja pacijenata s visokim prognostičkim rizikom uključenih u naše istraživanje. Mnoge studije ipak navode kako je preživljenje puno bolje u skupini nižeg (povoljnijeg) prognostičkog rizika i da je prognostički rizik važan prediktor preživljenja.(38, 39)

Usporedbom skupine pacijenata koja je liječena ambulantnom terapijom i skupine koja je liječena intenzivnom indukcijskom kemoterapijom, ustanovljena je statistički značajna razlika u preživljenju. Preživljenje je bilo značajno bolje (medijan 9,2 mjeseca) u skupini pacijenata liječenih intenzivnom kemoterapijom. Skupina pacijenata liječenih ambulantnom terapijom imala je medijan preživljenja od samo 3,8 mjeseci (p=0,012). Kada usporedbi gore navedenih terapijskih skupina pacijenata dodamo skupinu pacijenata liječenih alogeničnom transplantacijom koštane srži s prethodnim kondicioniranjem smanjenog intenziteta, raspodjela preživljenja ostaje statistički značajna (p=0,0057), ali prednost u preživljenju više nema skupina koja je liječena samo intenzivnom kemoterapijom. Preživljenje je sada najbolje u skupini pacijenata koji su liječeni transplantacijom u prvoj kompletnoj remisiji i ono iznosi 16,2 mjeseca, dok se preživljenje u skupini liječenih samo intenzivnom terapijom približilo onom ambulantno liječenih pacijenata i iznosi 6,8 mjeseci. Budući da je prednost u preživljenju skupine koja je liječena intenzivnom terapijom nad skupinom ambulantno liječenih zapravo zasluga transplantacije koštane srži koja je provedena nakon indukcijske kemoterapije, postavlja se pitanje primjene intenzivne kemoterapije u pacijenata koji neće biti prikladni za transplantaciju koštane srži.

Dobivene rezultate analize preživljenja možemo usporediti sa brojnim studijama koje spominju ishode liječenja različitim modalitetima terapije u osoba starije životne dobi. Tako se u maloj prospektivnoj studiji (n=29) *Lowenberga* i *Zittouna* opisuje znatno duže preživljenje u pacijenata liječenih intenzivnom indukcijskom kemoterapijom u odnosu na pacijente liječene samo citoreduktivnom i potpornom terapijom (medijan preživljenja 21 vs 11 tjedana, p=0,015).(25) U studiji *Alexandera E. Shermana* preživljenje je bilo najduže u pacijenata liječenih indukcijskom kemoterapijom (medijan 14,8 mjeseci, p<0,001), dok je u pacijenata liječenih decitabinom i azacitidinom bilo malo kraće (medijan 11,4 mjeseca, p<0,001). U njegovoj je studiji, kao i u našoj, preživljenje bilo najkraće u skupini pacijenata liječenih samo palijativnim mjerama (medijan 3,4 mjeseca, p<0,001).(36) O važnosti liječenja pacijenata starije životne dobi indukcijskom kemoterapijom govori i studija *Juliussona* koja uspoređuje namjeru da se pacijenti liječe intenzivnom kemoterapijom između 6 švedskih zdravstvenih regija. *Juliusson* pronalazi izravnu povezanost između učestalosti namjere da se pacijenti liječe intenzivnom kemoterapijom u svakoj regiji i 2-godišnjeg preživljenja (raspon 36-76%), te zaključuje da je preživljenje pacijenata starosti 70-79 godina bolje u regijama

u kojima se više takvih pacijenata liječi intenzivnom kemoterapijom.(42) I *Baz i Rodriguez* usporedbom pacijenata liječenih neintenzivnom (n=44) i intenzivnom terapijom (n=138) dolaze do rezultata da je preživljenje znatno bolje uz primjenu intenzivne kemoterapije (medijan preživljenja 53 vs 197 dana, p<0,001).(43)

Posebno nas je zanimala uloga alogenične transplantacije koštane srži u liječenju bolesnika starije životne dobi. Željeli smo utvrditi kakvi su bili ishodi liječenja transplantacijom u KBC-u Zagreb tijekom posljednjih nekoliko godina. Poznato je da alogenična transplantacija koštane srži uvelike smanjuje rizik za ponovnu pojavu AML-a, ali se povezuje sa većim morbiditetom i mortalitetom vezanim uz terapiju (TRM, engl. *treatment related mortality*), osobito u osoba starije životne dobi.(40) Primjena nemijeloablativnog, tj. kondicioniranja smanjenog intenziteta (RIC) i primjena boljih potpornih mjera omogućile su sve veću učestalost liječenja alogeničnom transplantacijom u osoba starije životne dobi (do 75 godina). U stvarnosti se transplantacija provodi u malog broja pacijenata starije životne dobi. Razlozi tome su veći broj komorbiditeta, toksični učinak terapije koja je primijenjena prije transplantacije, nemogućnost postizanja remisije i brza pojava relapsa u slučaju refraktornog AML-a.(22) Prema ELN smjernicama, transplantacija se preporuča za slučajeve kad je vjerojatnost pojave relapsa bez zahvata veća od 35%-40%. U bolesnika s nepovoljnim citogenetskim promjenama preporučljivo je transplantaciju učiniti odmah po postizanju kompletne remisije.(22) Većini pacijenata (58,3%) liječenih alogeničnom transplantacijom u našem istraživanju, dodijeljen je visoki prognostički rizik, dok je četvero (33,3%) pacijenata dodijeljen intermedijarni prognostički rizik. Samo je jedan pacijent (8,3%) niskog prognostičkog rizika transplantiran. Preživljenje je u pacijenata liječenih transplantacijom bilo znatno bolje od preživljenja pacijenata liječenih intenzivnom kemoterapijom ili ambulantnom terapijom (16,2 mj. vs 6,8 mj. vs 3,6 mj.). Bitno je naglasiti da su transplantacijom liječena i 2 pacijenta bez prethodno postignute kompletne remisije. Prvi je prije transplantacije liječen azacitidinom, a drugi decitabinom. Oba su imala zavidno preživljenje od trenutka postavljanja dijagnoze (421 i 214 dana). Navedeni rezultati upućuju na činjenicu da bi alogena transplantacija koštane srži mogla igrati sve veću ulogu u liječenju pacijenata starije životne dobi, poglavito onih s visokim prognostičkim rizikom i dobrim zdravstvenim stanjem.

S obzirom na rezultate analize preživljenja, izvedena su dva Coxova multivarijabilna regresijska modela koja su u obzir uzimala vrstu primijenjene terapije (ambulantna/intenzivna i ambulantna/intenzivna/transplantacija) uz postizanje kompletne remisije. Značajnom se pokazala samo remisija, pa je u prvom modelu (terapija podijeljena na ambulantnu i intenzivnu) za pacijente bez postignute kompletne remisije određen HR 3,29 (95% CI 1,76-6,15), p<0,001. U drugom je modelu (terapija podijeljena na ambulantnu, intenzivnu i alogeničnu transplantaciju) za pacijente bez postignute kompletne remisije određen HR 2,93 (95% CI 1,55-5,53), p<0,001. Navedenim smo rezultatima potvrdili da postizanje kompletne remisije i ukupno preživljenje uvelike ovise o vrsti primijenjene terapije. Čini se da su ishodi liječenja uvijek bolji u pacijenata u kojih je moguće primijeniti alogeničnu transplantaciju koštane srži uz kondicioniranje smanjenog intenziteta.

7. ZAKLJUČAK

Provedenim retrospektivnim istraživanjem, uspjeli smo utvrditi ishode, a samim time i koristi liječenja različitim oblicima terapije koja se koristi u KBC-u Zagreb. Potvrdili smo da zbog većeg broja komorbiditeta, slabijeg zdravstvenog stanja, nepovoljnijeg prognostičkog rizika, većeg mortaliteta vezanog uz terapiju i veće rezistencije na terapiju, starije osobe koje boluju od AML-a često nisu prikladne za liječenje intenzivnom indukcijskom kemoterapijom na bazi antraciklina. Samo je 37,8% ispitanika liječeno intenzivnom kemoterapijom. Iako se manje intenzivnom, tj. ambulantnom terapijom (hipometilirajući lijekovi, hidroksiureja, potporne mjere) postiže slabiji odgovor (KR = 12,5%) i kraće preživljenje (medijan = 3,8 i 3,6 mj.), udio pacijenata liječenih tom vrstom terapije unutar skupine koja je postigla kompletnu remisiju nije zanemariv i on iznosi 22,6%. Možemo zaključiti da primjena ambulantne terapije definitivno ima svoju vrijednost, te da ona može biti od velike koristi za pacijente čije zdravstveno stanje prilikom dijagnoze nije zadovoljavajuće za primjenu indukcijske kemoterapije. Intenzivna indukcijska kemoterapija i alogenična transplantacija koštane srži, dokazale su svoju učinkovitost i superiornost u postizanju kompletne remisije i produženju životnog vijeka bolesnika nad ambulantnom terapijom. Posebno se tu istaknula alogenična transplantacija koštane srži koja u analizi preživljenja oduzima prednost intenzivnoj kemoterapiji i na taj način umanjuje vrijednost primjene intenzivne kemoterapije u bolesnika koji kasnije neće biti prikladni za transplantaciju. Iz našeg istraživanja proizlazi da bi alogenična transplantacija koštane srži uz kondicioniranje smanjenog intenziteta mogla biti iznimno koristan modalitet liječenja pacijenata do 66 godina starosti i dobrog zdravstvenog stanja, kojima je procijenjen visoki prognostički rizik. Trenutno se provode prospektivne randomizirane studije koje bi mogle dodatno pojasniti koristi liječenja alogeničnom transplantacijom u pacijenata starije dobi.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem ponajprije svojoj mentorici, doc.dr.sc. Nadiri Duraković, na pruženom strpljenju, podršci, povjerenju, ljubaznosti, vrijednim savjetima i plodonosnoj suradnji.

Na pruženoj pomoći, i iznimno korisnim savjetima vezanim uz statističku analizu i obradu podataka, zahvaljujem svojoj kolegici i prijateljici, Ladi Lijović.

Također srdačno zahvaljujem svojoj obitelji, dečku, prijateljima i kolegama koji su mi za vrijeme studiranja i izrade ovog diplomskog rada bili iznimna podrška i oslonac.

9. LITERATURA

1. Labar B AI, Bašić-Kinda S, Batinić D, Batinić J, Begovac J. Hematologija. Zagreb: Školska knjiga; 2017.

2. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 - Previous version - SEER Cancer Statistics Review. [Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09/.

3. Cancer Statistics Review, 1975-2013 - SEER Statistics. [Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/.

4. Bullinger L DK, Döhner H. Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways. J Clin Oncol. 2017.

5. Klepin HD, Rao AV, Pardee TS. Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Older Adults. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(24):2541-52.

6. Nagel G, Stocks T, Späth D, Hjartåker A, Lindkvist B, Hallmans G, et al. Metabolic factors and blood cancers among 578,000 adults in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). Annals of Hematology. 2012;91(10):1519-31.

7. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine. 2016;374(23):2209-21.

8. Schlenk RF, Döhner H. Genomic applications in the clinic: use in treatment paradigm of acute myeloid leukemia. ASH Education Program Book. 2013;2013(1):324-30.

9. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine. 2015;373(12):1136-52.

10. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010;115(3):453-74.

11. Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood. 2009;113(18):4179-87.

12. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood. 2006;107(9):3481-5.

13. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt A-S, Hagberg O, Höglund M. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. Blood. 2012;119(17):3890-9.

14. Nagel G, Weber D, Fromm E, Erhardt S, Lübbert M, Fiedler W, et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed

acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). Annals of Hematology. 2017;96(12):1993-2003.

15. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009;114(5):937-51.

16. A. MC, Maher A, Elihu E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. Cancer. 2005;104(4):788-93.

17. Ratnam KV, Khor CJ, Su WP. Leukemia cutis. Dermatologic clinics. 1994;12(2):419-31.

18. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. Blood. 2011;118(14):3785-93.

19. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Blood. 2002;100(13):4325-36.

20. Cassileth PA, Sylvester LS, Bennett JM, Begg CB. High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia. J Clin Oncol. 1988;6(3):495-8.

21. Dekker AW, Elderson A, Punt K, Sixma JJ. Meningeal involvement in patients with acute nonlymphocytic leukemia. Incidence, management, and predictive factors. Cancer. 1985;56(8):2078-82.

22. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-47.

23. Buchner T, Berdel WE, Haferlach C, Haferlach T, Schnittger S, Muller-Tidow C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. J Clin Oncol. 2009;27(1):61-9.

24. Rao AV, Valk PJ, Metzeler KH, Acharya CR, Tuchman SA, Stevenson MM, et al. Age-specific differences in oncogenic pathway dysregulation and anthracycline sensitivity in patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2009;27(33):5580-6.

25. Lowenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, Jehn U, Abels J, Debusscher L, et al. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. J Clin Oncol. 1989;7(9):1268-74.

26. Lopez A, de la Rubia J, Martin G, Martinez J, Cervera J, Jarque I, et al. Recent improvements in outcome for elderly patients with de novo acute myeloblastic leukemia. Leukemia research. 2001;25(8):685-92.

27. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-9.

28. de Lima M, Strom SS, Keating M, Kantarjian H, Pierce S, O'Brien S, et al. Implications of potential cure in acute myelogenous leukemia: development of subsequent cancer and return to work. Blood. 1997;90(12):4719-24.

29. Freireich EJ, Gehan EA, Sulman D, Boggs DR, Frei E, 3rd. The effect of chemotherapy on acute leukemia in the human. Journal of chronic diseases. 1961;14:593-608.

30. Schetelig J, Bornhäuser M, Schmid C, Hertenstein B, Schwerdtfeger R, Martin H, et al. Matched Unrelated or Matched Sibling Donors Result in Comparable Survival After Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Cooperative German Transplant Study Group. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(32):5183-91.

31. Estey E, de Lima M, Tibes R, Pierce S, Kantarjian H, Champlin R, et al. Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). Blood. 2007;109(4):1395-400.

32. Ria R, Moschetta M, Reale A, Mangialardi G, Castrovilli A, Vacca A, et al. Managing myelodysplastic symptoms in elderly patients. Clinical Interventions in Aging. 2009;4:413-23.

33. Shi J, Shao ZH, Liu H, Bai J, Cao YR, He GS, et al. Transformation of myelodysplastic syndromes into acute myeloid leukemias. Chinese medical journal. 2004;117(7):963-7.

34. Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. Haematologica. 2012;97(12):1916-24.

35. Sanz MA, Iacoboni G, Montesinos P, Venditti A. Emerging strategies for the treatment of older patients with acute myeloid leukemia. Ann Hematol. 2016;95(10):1583-93.

36. Sherman AE, Motyckova G, Fega KR, DeAngelo DJ, Abel GA, Steensma D, et al. Geriatric Assessment in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Study of Associated Treatment and Outcomes. Leukemia research. 2013;37(9):998-1003.

37. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnell T, Slovak ML, Chen I-M, et al. Acute Myeloid Leukemia in the Elderly: Assessment of Multidrug Resistance (MDR1) and

Cytogenetics Distinguishes Biologic Subgroups With Remarkably Distinct Responses to Standard Chemotherapy. A Southwest Oncology Group Study. Blood. 1997;89(9):3323-9.

38. Mrozek K, Marcucci G, Nicolet D, Maharry KS, Becker H, Whitman SP, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2012;30(36):4515-23.

39. Schoen MW, Woelich SK, Braun JT, Reddy DV, Fesler MJ, Petruska PJ, et al. Acute myeloid leukemia induction with cladribine: Outcomes by age and leukemia risk. Leukemia research. 2018;68:72-8.

40. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. Blood. 2016;127(1):53-61.

41. Keith W, L. BC, J. HA, H. GA, W. MD, G. PA, et al. Prognostic factor analysis of the survival of elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 trials. British Journal of Haematology. 2009;145(5):598-605.

42. Juliusson G, Billstrom R, Gruber A, Hellstrom-Lindberg E, Hoglunds M, Karlsson K, et al. Attitude towards remission induction for elderly patients with acute myeloid leukemia influences survival. Leukemia. 2006;20(1):42-7.

43. Baz R, Rodriguez C, Fu AZ, Jawde RA, Kalaycio M, Advani A, et al. Impact of remission induction chemotherapy on survival in older adults with acute myeloid leukemia. Cancer. 2007;110(8):1752-9.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 22.11.1991. u Varaždinu. Osnovnu školu završila sam u Lepoglavi (Osnovna škola Ante Starčevića). Do 2010. godine pohađala sam Prvu gimnaziju (jezični smjer) i Srednju glazbenu školu u Varaždinu. Stekla sam zanimanje glazbenika flautista. Iako je glazba bila moja velika ljubav i strast, prevladalo je moje zanimanje za ljudsku biologiju i fizionomiju koje mi je usađeno u 3. razredu gimnazije. 2010. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Za vrijeme trajanja studija, radila sam 3 različita studentska posla i sudjelovala u radu nekoliko studentskih sekcija (kirurška sekcija, sekcija za neuroznanost, anesteziološka sekcija). Tijekom 2. i 3. godine studija veslala sam ženski osmerac za Učiteljski fakultet u Zagrebu. Od svjetskih jezika služim se njemačkim (C1), engleskim (B2) i francuskim (A2) jezikom. Svakodnevno se aktivno služim računalom (Internet, MS Office paket).