

Novi lijekovi u liječenju akutne mijeloične leukemije i njihov utjecaj na ishode liječenja

Divjak, Lara

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:053630>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

LARA DIVJAK

**NOVI LIJEKOVI U LIJEČENJU AKUTNE MIJELOIČNE
LEUKEMIJE I NJIHOV UTJECAJ NA ISHODE LIJEČENJA**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za hematologiju Klinike za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Nadire Duraković te je predan na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS I OBJAŠNENJE KORIŠTENIH KRATICA

α KG – α -ketoglutarat

2-HG – 2-hidroksiglutarat

abn - abnormalan

ALL – akutna limfoblastična leukemija

AML – akutna mijeloična leukemija

AMML – akutna mijelomonocitna leukemija

AMLSG – prema eng. *German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group*

APL – akutna promijelocitna leukemija

BCL-2 – prema eng. *B-cell leukemia/lymphoma 2*

BH3 – prema eng. *BCL-2 homology 3*

CALGB – prema eng. *Cancer and Leukemia Group B*

CBF – središnji vezni faktor (eng. *core binding factor*)

CMR – kompletni molekularni odgovor (eng. *complete molecular response*)

CR – potpuna remisija (eng. *complete remission*)

CRc – kompozitna potpuna remisija (eng. *composite complete remission*)

CRi – potpuna remisija uz nepotpuni oporavak krvne slike (eng. *complete remission with incomplete count recovery*)

del - delecija

DLI – infuzija darivateljevih limfocita (eng. *donor lymphocyte infusion*)

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

DFS – preživljenje bez pojave bolesti (eng. *disease free survival*)

EFS – preživljenje bez pojave događaja (eng. *event free survival*)

ELN – Europska LeukemiaNet skupina (eng. *European LeukemiaNet*)

FDA – Američka Agencija za hranu i lijekove (eng. *U.S. Food and Drug Administration*)

FLT3 – fms poput tirozin kinaze 3 (eng. *fms-like tyrosine kinase 3*)

FLT3-ITD – FLT3 s unutarnjom uzastopnom duplikacijom (eng. *internal tandem duplications*)

FLT3-TKD – FLT3 s mutacijom u domeni tirozin kinaze (eng. *tyrosine kinase domain*)

FLT3-WT – FLT3 divlji tip (eng. *wild type*)

HLDA – prema eng. *human leukocyte differentiation antigens*

HSCT – transplantacija koštane srži (eng. *hematopoetic stem cell transplantation*)

IDH – izocitrat dehidrogenaza (eng. *isocitrate dehydrogenase*)

inv – inverzija

KLL – kronična limfocitna leukemija

MOMP - permeabilizacija vanjske mitohondrijske membrane (eng. *mitochondrial outer membrane permabilization*)

MTD – maksimalna tolerirana doza (eng. *maximal tolerated dose*)

OS – ukupno preživljenje (eng. *overall survival*)

PCR – lančana reakcija polimeraze (eng. *polymerase chain reaction*)

PFS – preživljenje bez napredovanja bolesti (eng. *progression-free survival*)

RFS – preživljenje bez relapsa bolesti (eng. *relapse free survival*)

RNK – ribonukleinska kiselina

R/R – relaps ili refraktorna bolest

SOC – standard skrbi (eng. *standard of care*)

t – translokacija

TRM – mortalitet vezan uz terapiju (eng. *therapy-related mortality*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (eng. *World Health Organization*)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. AKUTNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA	1
1.1. Epidemiologija.....	1
1.2. Etiologija i patogeneza.....	1
1.3. Klasifikacija	2
1.4. Klinička slika	4
1.5. Dijagnostika	5
1.6. Prognostički pokazatelji.....	7
1.7. Liječenje.....	8
2. NOVI LIJEKOVI U LIJEČENJU AKUTNE MIJELOIČNE LEUKEMIJE.....	10
2.1. FLT3 inhibitori.....	11
2.1.1. Sunitinib.....	14
2.1.2. Sorafenib	15
2.1.3. Midostaurin	21
2.1.4. Kvizartinib	25
2.1.5. Gilteritinib.....	27
2.1.6. Rezistencija	28
2.2. BCL-2 inhibitori.....	30
2.2.1. Venetoklaks.....	31
2.3. IDH inhibitori.....	34
2.3.1. Ivosidenib.....	35
2.3.2. Enasidenib.....	36
3. ZAKLJUČAK.....	38
4. ZAHVALE.....	39
5. LITERATURA	41

6. ŽIVOTOPIS.....	50
-------------------	----

SAŽETAK

NASLOV RADA: Novi lijekovi u liječenju akutne mijeloične leukemije i njihov utjecaj na ishode liječenja

AUTOR: Lara Divjak

Akutna mijeloična leukemija (AML) je kompleksna heterogena skupina bolesti koja uglavnom pogađa osobe starije životne dobi. U tih je pacijenata učestalija pojava bolesti rezistentne na standardnu terapiju uz znatno veći mortalitet vezan uz nju. Stope izlječenja od 30-40% primjenom standardne terapije te kratko ukupno preživljenje stvorilo je potrebu za pronalaskom novih strategija liječenja. Napreci napravljeni u razumijevanju patogeneze AML-a omogućili su razvoj novih ciljanih terapija koje zahvaljujući svojoj specifičnosti i dobrom sigurnosnom profilu sve više pronalaze svoje mjesto u kliničkoj praksi kako u starijih tako i u mlađih pacijenata. Niz novih lijekova pokazao je kliničku učinkovitost u izazivanju odgovora te produljenju ukupnog preživljenja u pacijenata s novodijagnosticiranom AML, ali i relapsom te refraktornim oblikom bolesti. U tijeku su brojna klinička ispitivanja koja procjenjuju ishode liječenja novim lijekovima primjenjivanih u obliku monoterapije, u kombinaciji sa standardnim indukcijskim/konsolidacijskim te spasonosnim protokolima, kao i nakon alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Ovaj rad donosi pregled dosadašnjih saznanja o trima skupinama novih lijekova, FLT3 inhibitorima, BCL-2 inhibitorima te IDH inhibitorima, te njihovim utjecajima na ishode liječenja.

Ključne riječi: AML, novi lijekovi, ishodi liječenja, FLT3, BCL-2, IDH

SUMMARY

TITLE: New drugs in the treatment of acute myeloid leukemia and their influence on treatment outcomes

AUTHOR: Lara Divjak

Acute myeloid leukemia (AML) is a complex heterogeneous disease that mainly occurs in elderly patients. This patient group frequently has a disease resistant to standard therapy and therapy-related mortality is common. Cure rates of 30-40% using standard therapy and short overall survival resulted in the need to create new treatment strategies. Advances in the understanding of the pathogenesis of AML have enabled the development of new targeted therapies, that thanks to their specificity and good safety profile, are increasingly finding their place in clinical practice in both older and younger patients. Several new drugs have shown clinical effectiveness in inducing responses and prolonging overall survival in patients with newly diagnosed AML, as well as relapsed and refractory forms of the disease. Numerous clinical trials are underway that evaluate the outcomes of treatment with new drugs applied as monotherapy, in combination with standard induction/consolidation and salvage protocols, as well as after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. This paper provides an overview of the current knowledge about three groups of new drugs, FLT3 inhibitors, BCL-2 inhibitors and IDH inhibitors, and their impact on treatment outcomes.

Key words: AML, new drugs, treatment outcomes, FLT3, BCL-2, IDH

1. AKUTNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA

Akutna mijeloična leukemija (AML) skupina je zloćudnih bolesti koje nastaju zbog neoplastične klonalne proliferacije malignih krvotvornih matičnih ili progenitornih stanica koštane srži (1,2). Nezrele stanice mijeloidne loze, tzv. blasti, ispunjavaju koštanu srž, zamjenjuju njezine normalne elemente te suprimiraju normalne krvotvorne procese. Osim što se nalaze u koštanoj srži, blasti cirkuliraju u perifernoj krvi (3). AML visoko je malignog potencijala te je progresija bolesti brza. U slučaju da ostane neliječena gotovo uvijek dovodi do smrtnog ishoda (2).

1.1. Epidemiologija

AML je najčešća leukemija odrasle dobi (4). Ona čini 80% svih akutnih leukemija te je oko četiri puta učestalija od akutne limfoblastične leukemije (ALL) (1,5). Incidencija AML-a povećava se s dobi, a prosječna dob prilikom postavljanja dijagnoze iznosi 67 godina. Nešto se češće javlja u muškaraca nego u žena (6).

1.2. Etiologija i patogeneza

AML je uglavnom idiopatska. Slučajevi s utvrđenom etiologijom relativno su rijetki, a kao mogući uzroci navode se genetska predispozicija, izloženost ionizacijskom zračenju, izloženost kemikalijama te upotreba određenih lijekova, ponajprije antitumorskih koji su vodeći uzrok AML povezane s prethodno primjenjivanom terapijom. Većina slučajeva AML-a u konačnici nastaje kao posljedica nakupljanja mutacija s poodmaklom dobi (7). Za leukemogenezu AML-a pretpostavljen je model dvostrukog udara tj. da su za razvoj AML-a potrebne dvije vrste mutacija koje međusobno djeluju sinergistički. Jedna skupina obuhvaća mutacije koje aktivacijom signalizacijskih putova dovode do proliferacije i preživljenja stanica (npr. mutacija FLT3), dok druga skupina obuhvaća mutacije koje putem transkripcijskih čimbenika narušavaju diferencijaciju i poboljšavaju sposobnost samoobnavljanja stanica (npr. translokacija RUNX1-RUNX1T1) (2).

1.3. Klasifikacija

Dvije su temeljne klasifikacije AML-a. Starija od dvije, FAB (French-American-British) klasifikacija, osmišljena je 1976. godine te je 1985. godine doživjela reviziju. Danas se rijetko koristi u kliničkoj praksi. Ova se klasifikacija temelji na morfološkim i citokemijskim obilježjima leukemijskih stanica u koštanoj srži, a da bi se prema njoj bolest mogla klasificirati kao AML udio blasta u koštanoj srži mora biti veći od 30%. FAB klasifikacija AML dijeli u sljedeće tipove: AML s minimalnom diferencijacijom (M0), AML bez sazrijevanja (M1), AML sa sazrijevanjem (M2), akutna promijelocitna leukemija (APL) (M3), mikrogranularna varijanta APL (M3v), akutna mijelomonocitna leukemija (AMML) (M4), AMML s abnormalnim eozinofilima (M4eo), akutna monoblastična/monocitna leukemija (M5A/B), eritroleukemija (M6) i akutna megakarioblastna leukemija (M7) (2,8).

Znatno češće korištena klasifikacija je klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO), a trenutno se u upotrebi nalazi revizija njezinog četvrtog izdanja koja je objavljena 2016. godine (9). Ova se klasifikacija temelji na morfologiji, citogenetskim i molekularnim obilježjima leukemijskih stanica te njihovim kliničkim značajkama, a da bi se prema njoj bolest mogla klasificirati kao AML udio blasta u koštanoj srži mora biti veći od 20% (7). WHO klasifikacija AML dijeli u šest kategorija: AML s povratnim genetičkim poremećajima, AML sa znacima mijelodisplazije, mijeloidni zloćudni tumor nakon liječenja, AML bez drugih osobitosti, mijeloidni sarkom i mijeloidna proliferacija zbog Downovog sindroma (Tablica 1) (2).

Tablica 1: Klasifikacija akutne mijeloične leukemije prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji.

WHO klasifikacija
1. AML s povratnim genetičkim poremećajima
AML s t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 AML s inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 APL s PML-RARA AML s t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A AML s t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 AML s inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM AML (megakarioblastna) s t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1 Privremeni entitet: AML s BCR-ABL1 AML s mutiranim NPM1 AML s bialeličnim mutacijama CEBPA Privremeni entitet: AML s mutiranim RUNX1
2. AML sa znacima mijelodislazije
3. Mijeloidni zloćudni tumor nakon liječenja
4. AML bez drugih osobitosti (NOS)
AML s minimalnom diferencijacijom AML bez sazrijevanja AML sa sazrijevanjem AMML Akutna monoblastična/monocitna leukemija Čista eritroidna leukemija Akutna megakarioblastna leukemija Akutna bazofilna leukemija Akutna panmijeloza s mijelofibrozmom
5. Mijeloidni sarkom
6. Mijeloidna proliferacija zbog Downovog sindroma
Prolazni poremećaj mijelopoeze Mijeloična leukemija pridružena Downovom sindromu

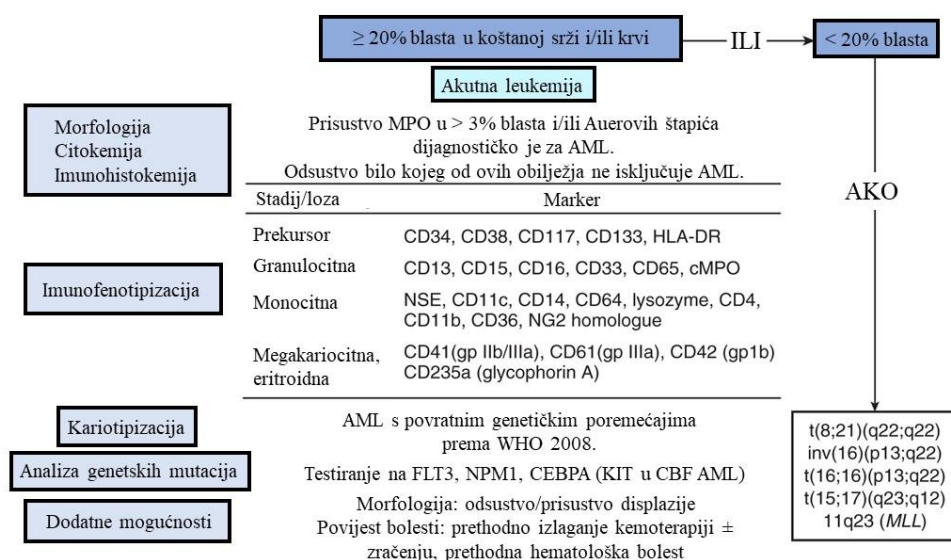
Prema: Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391–405.

1.4. Klinička slika

Pacijenti oboljeli od AML-a uobičajeno se prezentiraju nespecifičnim simptomima i znakovima koji nastaju kao posljedica supresije koštane srži (7). Prilikom postavljanja dijagnoze simptomi su u trajanju od jednog do osam tjedana, a mogu nastupiti postupno ili naglo. Čest prvi simptom kojeg pacijenti primjećuju je umor koji je popraćen manjkom energije, anoreksijom, nenamjernim gubitkom tjelesne mase ili obilnim znojenjem (2,7). Zbog trombocitopenije skloni su krvarenjima te u anamnezi navode učestalo i produljeno krvarenje iz desni, epistakse, nastanak ekhimoza i petehija, a u žena se javlja i menoragija (7,8). Obzirom na leukopeniju, podložniji su nastanku infekcija te je stoga povišena tjelesna temperatura značajan nalaz (2). U slučaju infiltracije ostalih organa leukemijskim stanicama, prvenstveno jetre, slezene i limfnih čvorova, javljaju se hepatomegalija, splenomegalija i limfadenopatija. U određenog broja pacijenata može doći i do hipertrofije desni, pojave boli u kostima, a iako rijetko, zahvaćanjem središnjeg živčanog sustava i do fokalnih neuroloških poremećaja, promjena u mentalnom statusu te napadaja (2,4). Neki pacijenti u kliničkom pregledu nemaju abnormalnih nalaza (2).

1.5. Dijagnostika

Dijagnoza AML postavlja se na temelju kliničke slike i kliničkih nalaza te specijalnim pretragama koštane srži koje uključuju morfološku analizu, imunofenotipizaciju, citogenetsku analizu te molekularno-genetičku analizu (Slika 1) (1).



Slika 1: Dijagnostički postupak u pacijenata oboljelih od AML. Prilagođeno i preuzeto iz Hematology: Basic Principles and Practice, Hoffman i sur., 2018.

U krvnoj slici uobičajeno se nalaze anemija i trombocitopenija. Broj leukocita često je povišen, no može biti normalan ili snižen, a u većini pacijenata se nalazi u rasponu od 5 do 10 x 10⁹ /L (2,4). Morfološka analiza stanica periferne krvi i koštane srži temelj je dijagnostike leukemija. Za postavljanje dijagnoze prema WHO klasifikaciji potreban je udio blasta veći od 20%, osim u slučaju AML s citogenetičkim abnormalnostima t(15;17), t(8;21), inv(16) ili t(16;16) te u nekim slučajevima eritroleukemija kod kojih se ona postavlja neovisno o udjelu blasta (2,10). Citokemijske analize reakcijom na mijeloperoksidazu (MPO), Sudan black B (SBB) i nespecifičnu esterazu (NSE) pomažu u određivanju loza stanica zloćudnog klona. Prisustvo specifičnog granulocitnog markera, MPO, u više od 3% blasta upućuje na dijagnozu AML, no njezino odsustvo ju ne isključuje (2,10). Iako je reakcija na MPO relativno jednostavna metoda čiji su rezultati brzo gotovi, to nije slučaj sa SBB i NSE metodama. Stoga je citokemijsku analizu danas gotovo u potpunosti zamijenila imunofenotipizacija protočnim citometrom (2). Ova standardna laboratorijska metoda temelji se na otkrivanju staničnih biljega iz skupine ljudskih leukocitnih diferencijacijskih antigena (eng. *human leukocyte differentiation antigens*,

HLDA) pomoću monoklonalnih protutijela. Riječ je o biljezima stanične membrane i citoplazme koji su svrstani u jedinstven sustav razlikovnih skupina (eng. *clusters of differentiation*, CD). Maligne stanice često su aberantnog imunofenotipa uslijed odstupanja od normalnog diferencijacijskog puta. Aberantni imunofenotip javlja se u obliku križne ekspresije biljega dvije loze, asinkrone ekspresije biljega unutar iste loze, prekomjerne ekspresije jednog od biljega koja ne odgovara diferencijacijskom stupnju i izostanka izražaja biljega kada se on očekuje (11). Specifičan je za individualni leukemijski klon, bolesnika ili stadij bolesti, a koristi se za identifikaciju prognostički nepovoljnih oblika hematoloških neoplazmi te može biti koristan u praćenju minimalne rezidualne bolesti (eng. *minimal residual disease*, MRD) tijekom liječenja (10,11). Imunološka klasifikacija leukemija nadopunjuje morfološku, a prvenstveno se koristi za razlikovanje AML od ALL te u slučaju AML za razlikovanje minimalno diferencirane AML, megakarioblastne leukemije, mikrogranularne inačice promijelocitne leukemije i rijetkih oblika leukemije dendritičkih stanica (11). Citogenetika kao sastavni dio dijagnostike pruža informacije o strukturnim promjenama kromosoma u leukemijskom klonu koje su prisutne u otprilike 55% odraslih oboljelih od AML-a (10,12). Određene kromosomske aberacije uvrštene su u WHO klasifikaciju AML-a te se u kombinaciji s morfološkim, imunofenotipskim i kliničkim značajkama koriste za razlikovanje pojedinih entiteta bolesti te su značajni prognostički pokazatelji bolesti (5,11). Metode citogenetike koje se koriste su konvencionalna citogenetika i fluorescentna *in situ* hibridizacija (FISH) (10). Molekularno-genetičkim pretragama analizira se DNK ili RNK lančanom reakcijom polimeraze (eng. *polymerase chain reaction*, PCR) kako bi se utvrdilo postoje li mutacije gena. Preporuka je da se testiranje provede na mutacije FLT3, NPM1 i CEBPA (2,10).

1.6. Prognostički pokazatelji

Prognostičke pokazatelje u AML-u dijelimo u dvije skupine. Prva skupina obuhvaća čimbenike vezane uz pacijenta kao što su dob, komorbiditeti, prethodne hematološke bolesti i izlaganje citotoksičnim lijekovima pri terapiji nekog drugog poremećaja. Druga skupina obuhvaća čimbenike vezane uz genetički profil AML-a (13).

Europska LeukemiaNet (ELN) skupina predložila je prognostičku podjelu AML-a koja se temelji na citogenetičkim i molekularnim genetičkim značajkama za AML. Podjela iz 2017. godine sadrži 3 kategorije rizika: povoljnu, srednju i nepovoljnu (Tablica 2) (13).

Tablica 2: Prognostička podjela akutne mijeloične leukemije prema Europskoj LeukemiaNet skupini.

Rizična kategorija	Genetička abnormalnost
Povoljna	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) ili t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 Mutirani NPM1 bez FLT3-ITD ili s *FLT3-ITD ^{low} Bialelično mutiran CEBPA
Srednja	Mutirani NPM1 i *FLT3-ITD ^{high} Divlji tip NPM1 bez FLT3-ITD ili s FLT3-ITD ^{low} (bez genetičkih abnormalnosti nepovoljnog rizika) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Citogenetičke abnormalnosti koje nisu klasificirane ni kao povoljne ni kao nepovoljne
Nepovoljna	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3), KMT2A promijenjen t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) ili t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EV11) -5 ili del(5q); -7; -17/abn(17p) Kompleksni kariotip, monosomalni kariotip Divlji tip NPM1 i FLT3-ITD ^{high} Mutirani RUNX1, ASXL1, TP53

*low, nizak FLT3-ITD alelni omjer (<0.5); high, visok FLT3-ITD alelni omjer (≥0.5)

Prema: 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 Jan 26;129(4):424–47.

1.7. Liječenje

Liječenje AML-a u novodijagnosticiranih pacijenata podijeljeno je u dvije faze – indukcijska i postremisijska tj. konsolidacijska terapija. Indukcijskom terapijom nastoji se izazvati potpuna remisija (eng. *complete remission*, CR), dok je svrha konsolidacijske terapije održati remisiju te produžiti preživljenje pacijenata. Indukcijska i konsolidacijska terapija odabiru se uzimajući u obzir dob pacijenta, njegovo tjelesno stanje i citogenetički/molekularni rizik AML-a (2,7).

Indukcijska terapija uobičajeno se provodi citarabinom u kombinaciji s antraciklinom po protokolu „7+3“. Citarabin se u standardnoj dozi od 100-200 mg/m² primjenjuje kontinuiranom intravenskom infuzijom kroz 7 dana, dok se antraciklin (daunorubicin u standardnoj dozi od 60-90 mg/m² ili idarubicin u standardnoj dozi od 12 mg/m²) primjenjuje kroz prva tri dana terapije (7). U mlađih pacijenata remisija se postiže u 60-80% slučajeva, dok dugotrajno preživljenje bez povrata bolesti (eng. *disease free survival*, DFS) iznosi oko 35% (14). Pacijenti koji ne postignu remisiju nakon jednog ciklusa indukcijske terapije podvrgavaju se reindukcijskoj terapiji (2). Kako je za pacijente u dobi od 60 godina ili više karakteristična učestalost rezistentne bolesti te znatno veći mortalitet vezan uz terapiju (eng. *therapy-related mortality*, TRM), u tih se pacijenata sve češće koriste manje agresivne terapijske opcije kao što su liječenje malim dozama citarabina ili hipometilirajućih lijekova (azacitidina ili decitabina) (2,7).

Nakon postizanja remisije indukcijskom terapijom slijedi konsolidacijska terapija kemoterapijom ili alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (eng. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT). Prognostički pokazatelji pomažu u odabiru odgovarajućeg oblika konsolidacijske terapije. Alogena HSCT smatra se najboljom dostupnom strategijom u sprječavanju relapsa bolesti, stoga je preporuka da pacijenti u prvoj CR koji nemaju povoljne citogenetičke i molekularne genetičke značajke pristupe alogenoj HSCT. Također, pacijenti nepovoljnog rizika bolesti ukoliko je to moguće trebaju joj se podvrgnuti. Odluka o alogenoj HSCT u mlađih pacijenata s umjerenim rizikom vrlo je individualna i kompleksna, no generalno se preporučuje kada postoji HLA podudaran darivatelj. Konsolidacijska terapija kemoterapijom podrazumijeva dva do četiri ciklusa srednjom ili visokom dozom citarabina, a primjenjuje se u pacijenata povoljnog rizika bolesti te u određenih pacijenata srednjeg rizika. U mlađih pacijenata preporuka ELN-a je primjena citarabina u srednjim dozama od 1-1.5 g/m² svakih 12 sati kroz tri dana u dva do četiri ciklusa, dok se u starijih pacijenata preporučuju niže doze od 0.5-1 g/m² svakih 12 sati kroz tri dana.

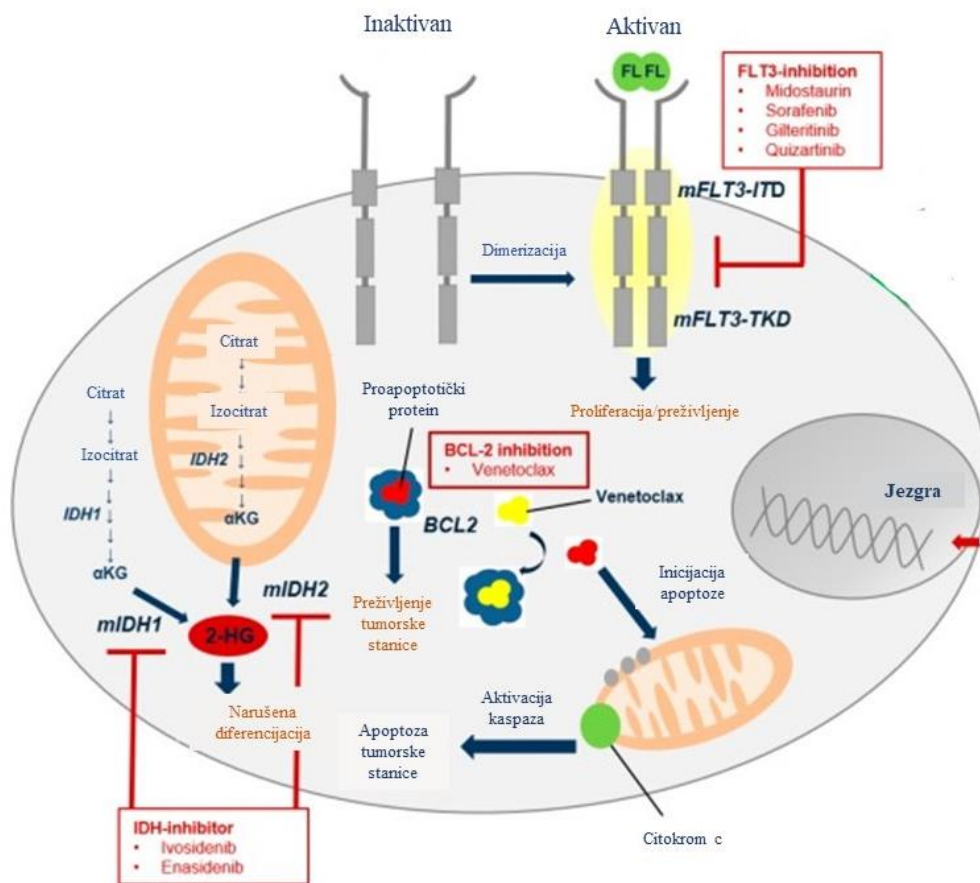
Konsolidacijska terapija primjerena je i za uvođenje novih lijekova i u mlađih i u starijih pacijenata (7).

Nakon konsolidacijske terapije može se primjenjivati terapija održavanja kojoj je cilj poboljšanje kvalitete remisije i eliminacije rezidualne bolesti, no u pacijenata s AML-om primjenom terapije održavanja zasad nije uočeno značajno poboljšanje ishoda bolesti (2).

Većina pacijenata doživi relaps bolesti i to unutar prve godine dana od postizanja CR. Spasonosnom terapijom nastoji se postići ponovna remisija bolesti ili barem dovoljno smanjiti opterećenje bolešću kako bi pacijenti mogli pristupiti alogenoj HSCT. Standardni protokol spasonosne terapije ne postoji. Pacijenti povoljnog rizika u relapsu mogu imati koristi od intenzivne kemoterapije, a neki od protokola koji se koriste su fludarabin, citarabin, G-CSF (FLAG) i fludarabin, citarabin, idarubicin (FAI). Ishodi spasonosnih terapija u relapsu i refraktornoj (R/R) bolesti generalno su loši te uvijek treba razmotriti o uvrštavanju pacijenata u klinička ispitivanja (2,7).

2. NOVI LIJEKOWI U LIJEČENJU AKUTNE MIJELOIČNE LEUKEMIJE

AML je bolest vrlo otporna na standardnu terapiju intenzivnom kemoterapijom u kombinaciji sa ili bez alogene HSCT. Standardna terapija dovodi do stope izlječenja od 30-40%, dok preživljenje u slučaju R/R AML iznosi u medijanu 4 mjeseca (15). Provedena citogenetička i molekularna istraživanja ukazala su na značajnu heterogenost AML-a, uz prisustvo ponavljajućih genetskih mutacija čime je ustanovljena mogućnost za razvoj značajno potrebne nove ciljane terapije. Novi lijekovi čija se učinkovitost kao monoterapija, u kombinaciji s kemoterapijom ili kao terapija održavanja nakon alogene HSCT procjenjuje u brojnim kliničkim ispitivanjima obuhvaća FLT3 inhibitore, epigenetske modifikatore, monoklonska protutijela, inhibitore staničnog ciklusa i BCL-2 inhibitore (16). U ovome radu sažete su dosadašnje spoznaje o FLT3, BCL-2 i IDH inhibitorima (Slika 2).



Slika 2: Ciljevi FLT3, BCL-2 i IDH inhibitora u liječenju AML-a. Prilagođeno i preuzeto iz Rautenberg i sur., 2019.

2.1. FLT3 inhibitori

FLT3 (eng. *fms-like tyrosine kinase 3*) transmembranski je receptor tirozin kinaza kojeg u normalnim uvjetima izražavaju krvotvorne matične ili progenitorne stanice. Vežanjem FLT3 liganda, FLT3 receptor dimerizira i autofosforilira čime se aktivira unutarstanična domena tirozin kinaze, a time i signalni put koji potiče transkripciju gena odgovornih za preživljavanje stanica, proliferaciju i diferencijaciju, što je od osobite važnosti u ranom razdoblju razvoja mijeloidne i limfoidne loze (18,19).

Mutaciju FLT3 gena pronalazimo u otprilike 30% slučajeva AML-a. Najčešći oblik mutacije je onaj s unutarnjom uzastopnom duplikacijom (eng. *internal tandem duplications*, ITD), FLT3-ITD, koja se nalazi u području autoinhibitorne jukstamembranske domene receptora. Javlja se u otprilike 25% slučajeva, a povezana je s lošom prognozom bolesti. Konstitutivna aktivacija FLT3-ITD receptora aktivira nizvodne signalizacijske putove kao što su STAT5, RAS, MEK i PI3K/AKT koji suprimiraju apoptozu i diferencijaciju leukemijskih stanica (20). Pacijenti oboljeli od FLT3-ITD mutirane AML imaju visoku stopu relapsa bolesti te kraće ukupno preživljenje (eng. *overall survival*, OS) i preživljenje bez relapsa bolesti (eng. *relapse free survival*, RFS) nakon kemoterapije i HSCT (19). Drugi oblik mutacije je onaj s točkastom mutacijom u domeni tirozin kinaze (eng. *tyrosine kinase domain*, TKD), FLT3-TKD, koja se najčešće nalazi u D835Y domeni aktivacijske petlje FLT3 receptora te je prisutna u gotovo 50% slučajeva FLT3-TKD mutirane AML. FLT3-TKD mutacija javlja se u 7-10% svih slučajeva AML-a, no njezina prisutnost nije povezana s prognozom bolesti (13,21). I FLT3-ITD i FLT3-TKD aktivirajuće su mutacije koje uzrokuju preživljavanje stanica i proliferaciju neovisno o ligandu (18).

Visoka učestalost ovih mutacija te loša prognoza povezana uz FLT3-ITD mutiranu AML uvjetuju razvoj FLT3 inhibitora (16).

Osim mutiranih FLT3 gena, u AML pronalazimo i divlji tip (eng. *wild type*, WT), FLT3-WT (18).

FLT3 inhibitore dijelimo na FLT3 inhibitore prve i druge generacije te FLT3 inhibitore tipa I i tipa II (Tablica 3). Podjela po generacijama odnosi se na razdoblje u kojem je FLT3 inhibitor otkriven, dok se podjela po tipovima temelji na mehanizmu interakcije s receptorom (22).

FLT3 inhibitorima prve generacije pripadaju sunitinib, sorafenib, midostaurin, lestaurtinib i ponatinib. Nisu toliko specifični za FLT3 receptor te inhibiraju ujedno i molekule nizvodno od FLT3 receptora i/ili paralelne signalizacijske putove kao što su KIT, PDGFR, VEGFR i JAK2.

Zahvaljujući „off-target“ djelovanju, FLT3 inhibitori prve generacije imaju poboljšani antileukemijski učinak i klinički odgovor u pacijenata s FLT3 negativnom AML, no zbog toga je i toksičnost ove generacije inhibitora veća. FLT3 inhibitorima druge generacije pripadaju krenolanib, gilteritinib i kvizartinib. Specifičniji za FLT3 i potentniji, FLT3 inhibitori druge generacije visoko su učinkoviti u liječenju FLT3 mutirane AML, osobito u pacijenata s visokim opterećenjem mutiranog FLT3 alela te je pojava nuspojava znatno rjeđa (22,23).

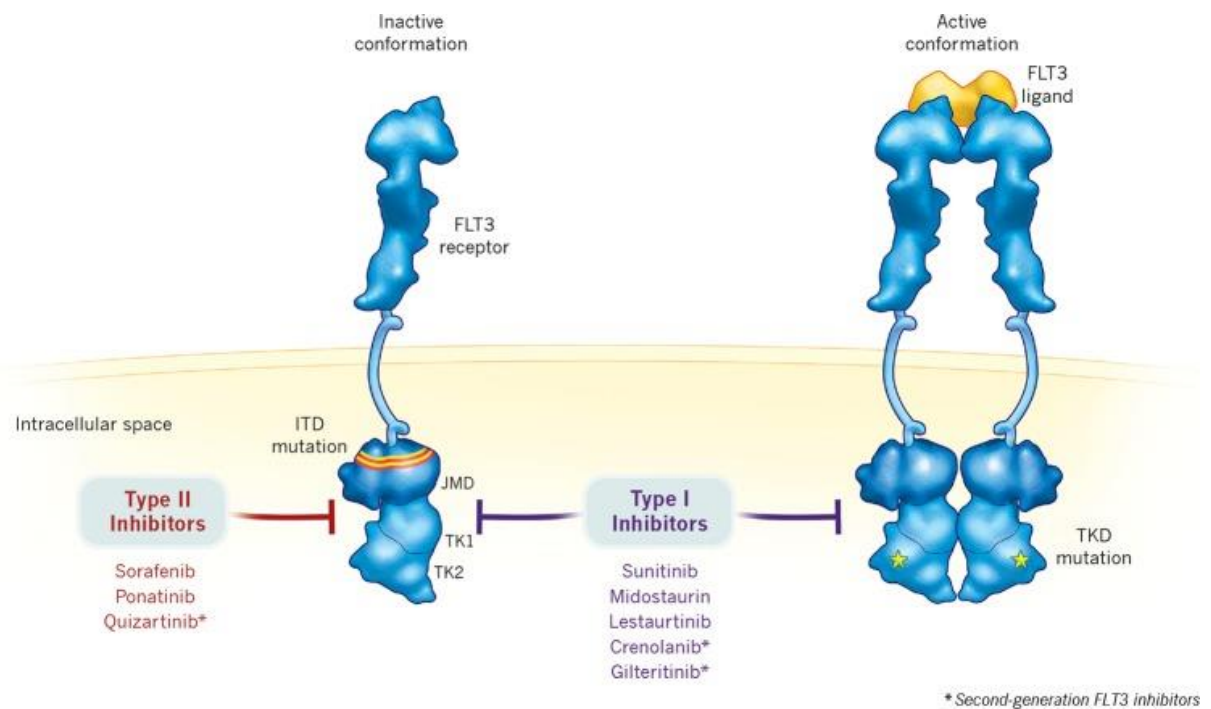
Tip I inhibitori djelotvorni su prema FLT3-ITD i FLT3-TKD mutacija, dok su tip II inhibitori djelotvorni protiv FLT3-ITD mutacija (22). Svi FLT3 inhibitori kompetitivno se vežu za unutarstanično mjesto vezanja ATP-a na tirozin kinaznom receptoru sprječavajući njegovu autofosforilaciju i aktivaciju nizvodnih signalizacijskih putova. Razlika je u tome što se tip I inhibitora veže za aktivni oblik FLT3 receptora u blizini aktivacijske petlje ili mjesta vezanja ATP-a, dok se inhibitori tipa II vežu za inaktivni oblik FLT3 receptora (Slika 3) (19,24).

U ovom radu sažet je prikaz rezultata kliničkih ispitivanja provedenih na FLT3 inhibitorima, uključujući sunitinib, sorafenib, midostaurin, kvizartinib i gilteritinib.

Tablica 3: Podjela FLT3 inhibitora.

FLT3 INHIBITORI	TIP 1	TIP 2
PRVA GENERACIJA	Sunitinib	Sorafenib
	Midostaurin	Ponatinib
	Lestaurtinib	
DRUGA GENERACIJA	Krenolanib	Kvizartinib
	Gilteritinib	

Prema: Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019 Feb;33(2):299–312.



Slika 3: Mjesto djelovanja i podjela FLT3 inhibitora. Preuzeto iz Daver i sur., 2019.

2.1.1. Sunitinib

Sunitinib je tip I FLT3 inhibitor prve generacije (25). Odobren je u liječenju metastatskog karcinoma bubrežnih stanica i gastrointestinalnog stromalnog tumora (26). Antitumorskog je i antiangiogenog djelovanja. Izravno antitumorsko djelovanje ostvaruje inhibicijom signalizacijskih putova aktiviranih putem PDGFR, KIT, FLT3 ili VEGFR koji su odgovorni za preživljenje i proliferaciju tumorskih stanica. Inhibicijom VEGFR i PDGFR sunitinib ostvaruje antiangiogeno djelovanje čime indirektno inhibira rast tumora, a time i njegovu progresiju (25). Učinak na leukemijske stanice ostvaruje inhibicijom fosforilacije FLT3-ITD, FLT3-Asp835 i FLT3-WT (27).

Sunitinib u monoterapiji. Kliničkim ispitivanjima utvrđena je učinkovitost sunitiniba u inhibiciji FLT3-ITD mutiranih leukemijskih stanica (28,29). Zabilježen je prolazni antileukemični učinak koji se očituje smanjenjem broja perifernih blasta. Iako duljeg trajanja u pacijenata s mutiranim FLT3, učinak sunitiniba generalno je kratkog trajanja te je prisutna značajna toksičnost ovisna o dozi. Monoterapija sunitinibom u pacijenata oboljelih od AML-a rezultirala je parcijalnom remisijom kratkog trajanja (29).

Sunitinib u kombinaciji s kemoterapijom. Upotrebom sunitiniba uz intenzivnu kemoterapiju citarabinom i daunorubicinom uočen je njegov aditivni do sinergistički učinak na leukemijske stanice koje ovise o FLT3 za proliferaciju (30). U starijih pacijenata oboljelih od FLT3 mutirane AML dodavanje sunitiniba standardnom protokolu intenzivne kemoterapije dovelo je do CR u 59% pacijenata. Dodatak sunitiniba protokolu standardne indukcijske i konsolidacijske kemoterapije te nastavljena kontinuirana primjena sunitiniba kao terapija održavanja do 2 godine dobro se podnosi (31).

2.1.2. Sorafenib

Sorafenib je tip II FLT3 inhibitor prve generacije. Riječ je o multikinaznom inhibitoru koji uz FLT3 inhibira RAF-1, VEGF, c-KIT, PDGFR i ERK. Odobren je u liječenju hepatocelularnog karcinoma, uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica i uznapredovalog diferenciranog karcinoma štitnjače (22). Rezultati pretkliničkih istraživanja ukazali su na moguću učinkovitost sorafeniba u liječenju FLT3 mutirane AML, osobito u slučaju mutacije tipa FLT3-ITD. U fazi I kliničkih ispitivanja sorafenib je pokazao značajne kliničke učinke (32). U većini slučajeva primjenjuje se oralno u dozama od 200 ili 400 mg dva puta na dan te se terapija uglavnom dobro podnosi (22).

Sorafenib u monoterapiji. U pacijenata s R/R FLT3-ITD mutiranom AML liječenje sorafenibom dovodi do visoke stope odgovora. Prema Manu i suradnicima, 92% pacijenata odgovorilo je na terapiju sorafenibom. U tih pacijenata zamijećeno je znatno veće opterećenje leukemijskih stanica FLT3-ITD mutiranim alelom u odnosu na one bez odgovora. Odgovor je postignut u medijanu 27 dana nakon početka terapije. Preživljenje bez napredovanja bolesti (eng. *progression free survival*, PFS) iznosilo je u medijanu 72 dana (33). U fazi I kliničkog ispitivanja, Borthakur i suradnici primjenjivali su sorafenib u dvije skupine pacijenata s R/R AML po različitim shemama. Od ukupno 48 oboljelih pacijenata, od kojih nisu svi imali FLT3-ITD mutaciju, njih 10% ostvarilo je odgovor na liječenje koji je bio kratkog trajanja (34). Unatoč značajnoj antileukemijskoj aktivnosti sorafeniba te povoljnom inicijalnom odgovoru na terapiju, preporučuje se ispitivanje njegove učinkovitosti u kombinaciji s drugim lijekovima i terapijskim opcijama kako bi se izazvao dugotrajniji odgovor na terapiju u R/R FLT3-ITD mutirane AML (33,34).

Sorafenib u kombinaciji s kemoterapijom (Tablica 4). U fazu I/II ispitivanja Ravandija i suradnika uključen je 51 pacijent u dobi mlađoj od 65 godina koji je uz standardnu indukcijsku kemoterapiju citarabinom i idarubicinom liječen sorafenibom. CR postignut je u 75% pacijenata. U pacijenata s FLT3 mutacijom CR postignut je u 93% slučajeva. U razdoblju praćenja od u medijanu 62 tjedna, veći broj pacijenata s FLT3 mutacijom doživio je relaps bolesti, dok je u razdoblju praćenja od u medijanu 54 tjedna, jednogodišnje preživljenje iznosilo 74%. Relaps bolesti koji se dogodio u pacijenata u relativno kratkom vremenu od postizanja CR doveo je u pitanje dodavanje sorafeniba standardnoj kemoterapiji (35).

Nekoliko godina kasnije proveli su ispitivanje faze II o učinku primjene sorafeniba uz azacitidin na 43 pacijenta u dobi u medijanu od 64 godine s R/R AML od kojih je njih 93%

pokazivalo FLT3-ITD mutaciju. Pacijentima u dobi od 60 godina ili više dozvoljeno je da sudjeluju i ukoliko su odbili standardnu indukcijsku kemoterapiju ili nisu bili podobni za nju. Odgovor je dobiven u 46% pacijenata, a CR postiglo je njih 27%. Odgovor na terapiju izgubljen je nakon u medijanu 2.3 mjeseca. U razdoblju praćenja u medijanu od 5.5 mjeseci, OS za sve pacijente iznosio je 6.2 mjeseca, tj. 7.8 mjeseci za pacijente koji su odgovorili na terapiju u odnosu na 6.0 mjeseci za pacijente koji nisu. Ispitivanje je pokazalo učinkovitost kombinacije sorafeniba i azacitidina u postizanju kliničkog odgovora u značajnom udjelu pacijenata s R/R FLT3-ITD mutiranom AML (36).

Ohanian i suradnici ispitivali su učinkovitost kombinacije sorafeniba i azacitidina u prethodno neliječenih pacijenata s FLT3 mutiranom AML nepodobnih za primjenu standardne kemoterapije. Odgovor je dobiven u 78% pacijenata, a CR postiglo je 26% njih. Odgovor je trajao u medijanu 14.5 mjeseci. U razdoblju praćenja od u medijanu 4.1 mjeseca OS za sve pacijente iznosio je 8.3 mjeseca te 9.2 mjeseca za pacijente koji su odgovorili na terapiju. RFS iznosio je u medijanu 7.1 mjesec (37).

Serve i suradnici dodali su sorafenib standardnoj indukcijskoj i konsolidacijskoj kemoterapiji u pacijenata starijih od 60 godina oboljelih od AML. Nije došlo do značajnog povećanja preživljenja bez pojave događaja (eng. *event free survival*, EFS) i OS. Odgovor je dobiven u 64% pacijenata koji su primali placebo u odnosu na 57% koji su primali sorafenib. Medijan EFS u placebo skupini iznosio je 7 mjeseci, dok je za skupinu koja je primala sorafenib iznosila 5 mjeseci. Medijan OS u placebo skupini iznosio je 15 mjeseci, dok je za skupinu koja je dobivala sorafenib iznosila 13 mjeseci. Ni u pacijenata s FLT3 mutiranom AML nije pronađena značajna razlika u odgovoru na liječenje. Uočena je povećana smrtnost vezana uz liječenje u skupini koja je primala sorafenib te je u toj skupini došlo do većeg broja štetnih učinaka u odnosu na placebo skupinu. Prema ovom ispitivanju, primjena sorafeniba uz indukcijsku kemoterapiju ne preporuča se u starijih pacijenata s AML koji su podobni za kombinacijsku kemoterapiju (38).

Ispitivanje kooperativne grupe Cancer and Leukemia Group B (CALGB) istraživalo je učinkovitost dodavanja sorafeniba standardnoj indukcijskoj i konsolidacijskoj kemoterapiji u pacijenata starijih od 65 godina s prethodno neliječenom FLT3 mutiranom AML. Odgovor je postignut u 74% pacijenata, od kojih su svi imali CR. Stopa CR u FLT3-ITD i FLT3-TKD pacijenata bila je gotovo jednaka. U razdoblju praćenja od 34.8 mjeseci, OS iznosio je u medijanu 15 mjeseci za pacijente s FLT3-ITD mutacijom te u medijanu 16.2 mjeseca za

pacijente s FLT3-TKD mutacijom. Jednogodišnje preživljenje u FLT3-ITD skupini iznosilo je 62% te u FLT3-TKD skupini 71%. Rezultati ispitivanja pokazuju kako dodavanje sorafeniba protokolima standardne kemoterapije može poboljšati preživljenje starijih pacijenata s FLT3 mutiranom AML (39).

Novije SORAML ispitivanje u pacijenata mlađih od 60 godina oboljelih od AML-a pokazalo je korist od dodavanja sorafeniba standardnoj indukcijskoj i konsolidacijskoj kemoterapiji. CR postiglo je 60% pacijenata u skupini liječenoj sorafenibom u odnosu na placebo skupinu gdje ga je 59% postiglo. U medijanu praćenja od 78 mjeseci petogodišnje EFS u sorafenib skupini iznosio je 41% u odnosu na 27% u placebo skupini. Pacijenti s FLT3-ITD mutacijom imali su veću korist od sorafeniba u odnosu na one koji ju nisu imali te su pokazali bolje rezultate EFS, RFS i OS. Petogodišnje RFS iznosilo je 53% u skupini sorafeniba u odnosu na 36% u placebo skupini. Petogodišnje OS iznosilo je 61% u sorafenib skupini i 53% u placebo skupini. Dodavanje sorafeniba standardnoj indukcijskoj i konsolidacijskoj kemoterapiji rezultiralo je povećanjem EFS i RFS, no OS nije statistički značajan uspoređujući sa standardnom terapijom (40).

Kao predmet ispitivanja našla se i upotreba sorafeniba u kombinaciji s decitabinom u pacijenata s R/R AML te prethodno neliječenom AML. 6 pacijenata uključeno je istraživanje od kojih su svi imali FLT3-ITD mutaciju. Odgovor je dobiven u 84% pacijenata, a 16% njih postiglo je CR. OS iznosio je u medijanu 155 dana. Kombinacija dvaju lijekova dobro je podnesena od strane pacijenata te rezultati govore u prilog ove kombinacije (41).

Tablica 4: Pregled kliničkih ispitivanja sorafeniba u kombinaciji s kemoterapijom.

Ispitivani lijek	Kemoterapija	Status AML	Dob pacijenata	Broj pacijenata	Odgovor	Referenca
Sorafenib	Citarabin Idarubicin	Prethodno neliječena	< 65 godina	51	CR: u 75% pacijenata	(35)
Sorafenib	Azacitidin	Relaps Refraktorna Prethodno neliječena (> 60 godina)	Medijan 64 godine	43	U 46% pacijenata	(36)
Sorafenib	Azacitidin	Prethodno neliječena	≥ 60 godina	27	U 78% pacijenata	(37)
Sorafenib	Citarabin Daunorubicin	Prethodno neliječena	> 60 godina	211	U 57% pacijenata (sorafenib) vs. u 64% pacijenata (placebo)	(38)
Sorafenib	Citarabin Daunorubicin	Prethodno neliječena	≥ 65 godina	54	U 74% pacijenata	(39)
Sorafenib	Citarabin Daunorubicin	Prethodno neliječena	< 60 godina	267	CR: u 60% pacijenata (sorafenib) vs. CR: u 59% pacijenata (placebo)	(40)
Sorafenib	Decitabin	Relaps Refraktorna Prethodno neliječena	Medijan 56 godina	6	U 84% pacijenata	(41)

Sorafenib nakon HSCT. Metzelder i suradnici izvijestili su o mogućoj učinkovitosti sorafeniba u izazivanju kompletnog molekularnog odgovora u pacijenata s relapsom FLT3-ITD pozitivne AML nakon alogene HSCT te su pozvali na daljnja istraživanja u vezi primjene monoterapije sorafenibom u terapiji održavanja nakon alogene HSCT (42). Godinu dana nakon objave rada Metzeldera i suradnika u časopisu Blood, Yokoyama i suradnici napisali su korespondenciju dovodeći u pitanje zaključak Metzeldera i suradnika da je primjena sorafeniba u pacijenata s relapsom FLT3-ITD mutirane AML sigurna (43).

Chen i suradnici su s terapijom održavanja sorafenibom započeli u medijanu 69.5 dana nakon HSCT. Prema njihovom iskustvu, primjena sorafeniba sigurna je ukoliko se s terapijom započne unutar 120 dana od HSCT, iako optimalno vrijeme za početak primjene još nije određeno. Rezultati ispitivanja pokazali su kako jednogodišnji PFS iznosi 85%, dok OS iznosi 95% uz terapiju održavanja sorafenibom. Dvogodišnji PFS iznosi 72%, dok OS iznosi 78% (44).

SORMAIN ispitivanje uključilo je 83 pacijenata oboljelih od FLT3-ITD mutirane AML koji su nakon alogene HSCT postigli CR. U razdoblju od 24 mjeseca jedna je skupina primala terapiju održavanja sorafenibom, dok je druga skupina primala placebo. Dvogodišnji RFS za skupinu koja je primala sorafenib iznosio je 85% u odnosu na placebo skupinu u kojoj je iznosio 53.3%. Prema SORMAIN ispitivanju, terapija održavanja sorafenibom smanjuje rizik od relapsa bolesti i smrti u pacijenata s FLT3-ITD mutiranom AML nakon alogene HSCT (45).

Sharma i suradnici ukazali su kako većina postignutih odgovora nije trajna te govore protiv primjene sorafeniba u liječenju relapsa FLT3-ITD mutirane AML nakon HSCT (46).

S druge strane, ispitivanje Metzeldera i suradnika iz 2012. godine koje je obuhvatila 65 pacijenata od kojih je njih 29 prethodno liječeno alogenom HSCT, ukazalo je na značajnu aktivnost sorafeniba u liječenju FLT3-ITD mutirane AML. Trajne remisije uočene su u pacijenata koji su prethodno liječeni alogenom HSCT što govori u prilog sinergističkog učinka sorafeniba i alogenih imunoloških učinaka nakon HSCT kao mogućeg čimbenika za postizanje trajne remisije. U tih se pacijenata također rezistencija na sorafenib razvila manje često te kasnije nego u pacijenata koji prethodno nisu liječeni alogenom HSCT (47).

Ispitana je i primjena sorafeniba uz azacitidin i infuziju darivateljevih limfocita (eng. *donor lymphocyte infusion*, DLI) u relapsu FLT3-ITD AML pacijenata. Od 8 pacijenata koje su Rautenberg i suradnici uključili u istraživanje, njih 50% postiglo je CR čije je trajanje iznosilo u medijanu 182 dana s OS u medijanu 322 dana. Prema rezultatima, kombinirana primjena

sorafeniba, azacitidina i DLI ima obećavajući učinak te se dobro podnosi, no potrebna je daljnja evaluacija njihove učinkovitosti na većem broju pacijenata (48).

U ispitivanje Xuana i suradnika uključeno je 83 pacijenta s relapsom FLT3-ITD mutirane AML nakon alogene HSCT od čega je 53 pacijenta liječeno sorafenibom uz spasonosnu kemoterapiju. 66% pacijenata u skupini koja je primala sorafenib postiglo je CR u odnosu na 30% koji nisu. Jednogodišnji OS iznosio je 46.8% te PFS 44.9% za skupinu koja je primala sorafenib u odnosu na OS 20% i PFS 16.7% za skupinu koja ga nije primala. U skupini pacijenata koja je uz sorafenib i spasonosnu kemoterapiju primila i DLI uočeni su bolji rezultati OS i PFS, neovisno jesu li druge skupine primale sorafenib ili ne. Pokazalo se kako je primjena sorafeniba uz spasonosnu kemoterapiju protektivni čimbenik za dulji OS, dok je dodavanje DLI protektivni čimbenik za dulji PFS. Terapija sorafenibom povezana je uz poboljšane ishode u relapsu FLT3-ITD mutirane AML nakon alogene HSCT, uz potrebu daljnje procjene dodavanja DLI na ishode liječenja (49).

2.1.3. Midostaurin

Midostaurin je tip I FLT3 inhibitor prve generacije (26). Odobren je u liječenju novodijagnosticirane AML pozitivne na FLT3 mutaciju u kombinaciji sa standardnom indukcijskom kemoterapijom i konsolidacijskom kemoterapijom te za bolesnike s potpunim odgovorom kada se midostaurin koristi kao monoterapija održavanja. Preporučena doza midostaurina iznosi 50 mg dva puta na dan u razdoblju od 8. do 21. dana ciklusa standardne indukcijske kemoterapije citarabinom i daunorubicinom te od 8. do 21. dana ciklusa konsolidacijske kemoterapije visokim dozama citarabina. Liječenje midostaurinom popraćeno je porastom gastrointestinalnih nuspojava kao što su mučnina, povraćanje i proljev bilo kada se primjenjuje u monoterapiji ili u različitim režimima kemoterapije. Midostaurin je odobren i u liječenju agresivne sistemske mastocitoze (50).

Midostaurin u kombinaciji s kemoterapijom (Tablica 5). Stone i suradnici u fazi IB ispitivanja pacijente su raspodijelili u 3 skupine od kojih je svaka uz standardnu indukcijsku kemoterapiju citarabinom i daunorubicinom te konsolidacijsku kemoterapiju citarabinom primala drugačiju dozu midostaurina. Od 40 pacijenata koji su midostaurin primali u dozi od 50 mg dva puta na dan, njih 80% postiglo je CR. 92% pacijenata koji su postigli CR imali su FLT3 mutiranu AML. Vjerojatnost jednogodišnjeg i dvogodišnjeg OS iznosilo je 85% i 62%, dok je vjerojatnost za jednogodišnji RFS iznosilo 50%. Primjena midostaurina u dozi od 100 mg dva puta na dan, neovisno o vremenu u ciklusu kada je primjenjivan, doveo je do značajne toksičnosti u obliku mučnina i povraćanja stupnja 3/4 što je dovelo do obustave davanja lijeka u visokom postotku. Visoke stope CR i OS u novodijagnosticiranih mlađih pacijenata s FLT3 mutiranom AML upućuju na pozitivan učinak midostaurina primjenjenog u kombinaciji sa standardnom kemoterapijom na ishod bolesti (51).

U fazu III CALGB 10603/RATIFY ispitivanja, na temelju kojeg je odobreno korištenje midostaurina u liječenju AML, uključeno je 717 pacijenata oboljelih od FLT3 mutirane AML. Uz standardnu indukcijsku kemoterapiju daunorubicinom i citarabinom jednoj je skupini pacijenata dodan midostaurin, dok je druga primala placebo. CR postignut je u 58.9% pacijenata koji su primali midostaurin u odnosu na 53.5% pacijenata koji su primali placebo. OS iznosio je u medijanu 74.7 mjeseci za midostaurin skupinu, u odnosu na 25.6 mjeseci za placebo skupinu. Četverogodišnja stopa OS iznosila je 51.4% za midostaurin skupinu, u odnosu na 44.3% za placebo skupinu. EFS iznosio je u medijanu 8.2 mjeseca za midostaurin skupinu, u odnosu na 3.0 mjeseca za placebo skupinu. DFS iznosio je u medijanu od 26.7 mjeseci za midostaurin skupinu, u odnosu na 15.5 mjeseci za placebo skupinu. Primjena midostaurina u

kombinaciji sa standardnom kemoterapijom dovela je do poboljšanog ishoda u mlađih odraslih oboljelih od FLT3 mutirane AML (52).

Faza II 16-10 ispitivanja kooperativne grupe German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group (AMLSG) procjenjivala je primjenu midostaurina u kombinaciji sa standardnom kemoterapijom u 284 pacijenata u rasponu dobi od 18 do 70 godina kojima je novodijagnosticirana FLT3-ITD mutirana AML. Neovisno jesu li primili jedan ili dva ciklusa indukcijske kemoterapije, odgovor je postignut u 76.4% pacijenata. U usporedbi s povijesnim kontrolama iz prethodnih AMLSG ispitivanja, primjena midostaurina pokazala je bolje ishode, sa značajnim poboljšanjem EFS (53).

Cooper i suradnici ispitivali su učinkovitost kombinacije midostaurina i azacitidina u liječenju starijih pacijenata s relapsom ili prethodno neliječenom AML. Od ukupno 17 pacijenata uključenih u ispitivanje od kojih niti jedan nije imao FLT3 mutiranu AML, njih 18% ostvarilo je odgovor. U skupini pacijenata s prethodno neliječenom AML, odgovor je iznosio 25% (54).

Stratti i suradnici primjenjujući jednaku kombinaciju lijekova na 54 pacijenata od kojih je 74% imalo FLT3 mutiranu AML, dobili su odgovor u njih 26%. U skupini pacijenata s FLT3 mutiranom AML koja prethodno nije bila liječena FLT3 inhibitorima, odgovor je dobiven u njih 35% što govori u prilog potencijalne veće učinkovitosti kombinacije midostaurina i azacitadina u pacijenata koji prethodno nisu bili izloženi FLT3 inhibitorima (55).

Tomlinson i suradnici ispitali su pak učinkovitost primjene midostaurina uz azacitidin u pacijenata s FLT3-WT AML. Od 26 pacijenata uključenih u fazu II ispitivanja, odgovor je postignut u njih 29%. Rezultati su pokazali kako je stopa odgovora i preživljenja primjenom kombinacije midostaurina i azacitidina u pacijenata bez FLT3 aktivirajućih mutacija razmjerna stopama primjene isključivo azacitidina (56).

Tablica 5: Pregled kliničkih ispitivanja midostaurina u kombinaciji s kemoterapijom.

Ispitivani lijek	Kemoterapija	Status AML	Dob pacijenata	Broj pacijenata	Odgovor	Referenca
Midostaurin	Indukcijska kemoterapija: citarabin i daunorubicin Konsolidacijska kemoterapija: citarabin	Novodija- gnosticirana	< 60 godina	40	CR: u 80% pacijenata (u 92% pacijenata s FLT3 mutacijom)	(51)
Midostaurin	Indukcijska kemoterapija: citarabin i daunorubicin Konsolidacijska kemoterapija: daunorubicin	Novodija- gnosticirana	< 60 godina	717	CR: u 58.9% pacijenata (midostaurin) vs. CR: u 53.5% pacijenata (placebo)	(52)
Midostaurin	Indukcijska kemoterapija: citarabin i daunorubicin Konsolidacijska kemoterapija: daunorubicin	Novodija- gnosticirana	Medijan 54 godine	284	U 76.4% pacijenata	(53)
Midostaurin	Azacitidin	Relaps Prethodno neliječena	Medijan 73 godine	17	U 18% pacijenata	(54)
Midostaurin	Azacitidin	Relaps Refraktorna Prethodno neliječena	≥ 18 godina	54	U 26% pacijenata	(55)
Midostaurin	Azacitidin	Prethodno neliječena	Medijan 74 godine	26	U 29% pacijenata	(56)

Midostaurin nakon HSCT. U fazi II AMLSG 16-10 ispitivanja u pacijenata koji su podvrgnuti alogenoj HSCT nastavljeno je s primjenom midostaurina kao terapijom održavanja. Terapija održavanja midostaurinom započeta je u medijanu 71 dan nakon alogene HSCT. U 58.7% pacijenata terapija održavanja prekinuta je ranije prvenstveno zbog toksičnih učinaka midostaurina. Poboljšani OS i EFS uočeni su u pacijenata koji su s terapijom održavanja midostaurinom započeli unutar 100 dana od alogene HSCT (53).

Cilj RADIUS ispitivanja koje je obuhvatilo 60 pacijenata bio je procijeniti uzrokuje li dodavanje midostaurina standardu skrbi (eng. *standard of care*, SOC) nakon alogene HSCT poboljšanje RFS-a u odnosu na SOC u pacijenata s FLT3-ITD. Procijenjeni osamnaestomjesečni RFS iznosio je 89% za skupinu koja je primala midostaurin uz SOC, u odnosu na 76% za skupinu koja je primala isključivo SOC. Rezultati upućuju na moguću korist od dodavanja midostaurina SOC-u kako bi se smanjio rizik od relapsa u pacijenata nakon alogene HSCT (57).

2.1.4. Kvizartinib

Kvizartinib je tip II FLT3 inhibitor druge generacije (26). Terapija kvizartinibom uglavnom se dobro podnosi, a određena maksimalna tolerirana doza (MTD) iznosi 200 mg/dan (58). Najčešći štetni učinci stupnja 3/4 koji se javljaju su neutropenija, anemija, trombocitopenija te produljenje QT intervala (59). Riječ je o potentnoj, visoko selektivnoj molekuli koja se procjenjuje u kliničkim ispitivanjima kao lijek za FLT3-ITD mutiranu AML (60,61).

Kvizartinib u monoterapiji. Ispitivana je učinkovitost primjene kvizartiniba u pacijenata s R/R AML, neovisno o FLT3-ITD statusu, koji nisu podobni za standardnu indukcijsku kemoterapiju. Od 71 pacijenta uključenog u ispitivanje, odgovor je postignut u njih 30%. 17 pacijenata imalo je FLT3-ITD mutiranu AML te je u toj skupini 53% pacijenata postiglo odgovor na terapiju, u odnosu na 14% pacijenata u skupini negativnoj na FLT3-ITD mutaciju. Trajanje odgovora iznosilo je u medijanu 13 tjedana. Ono je bilo kraće, u medijanu 10 tjedana za FLT3-ITD pozitivne pacijente, u odnosu na u medijanu 24 tjedana za FLT3-ITD negativne. OS iznosilo je u medijanu 14 tjedana te 18 tjedana za FLT3-ITD pozitivne pacijente u odnosu na 10 tjedana za FLT3-ITD negativne pacijente. Rezultati koje su Cortes i suradnici dobili u prvom in vivo ispitivanju kvizartiniba, osobito u slučaju FLT3-ITD pozitivnih pacijenata, obećavajući su (58).

Nekoliko godina kasnije proveli su fazu II kliničkog ispitivanja o učinkovitosti primjene kvizartiniba u pacijenata s R/R FLT3-ITD mutiranom AML. 333 pacijenta podijeljeno je u dvije kohorte. U kohorti 1, odgovor je postignut u 56% FLT3-ITD pozitivnih pacijenata. Trajanje kompozitne potpune remisije (eng. *composite complete remission*, CRc) iznosilo je u medijanu od 12.1 tjedna, dok je OS iznosio u medijanu 25.4 tjedana. S druge strane, odgovor je postignut u 36% FLT3-ITD negativnih pacijenata. Trajanje CRc iznosilo je u medijanu 16.4 tjedana, dok je OS iznosio u medijanu 19.1 tjedana. U kohorti 2, odgovor je postignut u 46% FLT3-ITD pozitivnih pacijenata. Trajanje CRc iznosilo je u medijanu 10.6 tjedana, dok je OS iznosio u medijanu 24 tjedana. U FLT3-ITD negativnih pacijenata odgovor je postignut u 30% njih. Trajanje CRc iznosilo je u medijanu 7 tjedana, dok je OS iznosio u medijanu 25.1 tjedan. Broj pacijenata koji je postigao CRc i ukupni odgovor na terapiju kvizartinibom veći je u odnosu na odgovore koji su zabilježeni prilikom terapije drugim FLT3 inhibitorima kao što su sorafenib i midostaurin (61).

U fazu 3 QuANTUM-R ispitivanja koje je uspoređivalo učinkovitost terapije kvizartinibom u odnosu na spasonosnu kemoterapiju u R/R FLT3-ITD mutiranoj AML uključeno je 367

pacijenata. OS za skupinu koja je liječena kvizartinibom iznosio je u medijanu 6.2 mjeseca u odnosu na 4.7 mjeseci za skupinu liječenu kemoterapijom. Liječenje kvizartinibom pokazalo je korist u preživljenju u odnosu na liječenje spasonosnom kemoterapijom uz podnošljiv sigurnosni profil (62).

Kvizartinib u kombinaciji s kemoterapijom. Altman i suradnici ispitivali su učinkovitost kvizartiniba kada se primjenjuje u kombinaciji sa standardnom kemoterapijom citarabinom i daunorubicinom. 19 pacijenata u dobi ispod 60 godina uključeno je u ispitivanje, a odgovor je ostvarilo njih 84%. Za vrijeme trajanja ispitivanja nije došlo niti do jednog slučaja relapsa. Rezultati upućuju na značajnu učinkovitost terapije kvizartinibom kombinirane sa standardnom kemoterapijom. U tijeku je faza 3 QuANTUM Fist ispitivanja koje dalje procjenjuje učinkovitost kvizartiniba u kombinaciji sa SOC kemoterapijom u novodijagnosticiranih FLT3-ITD pozitivnih AML pacijenata (63).

U pacijenata starijih od 60 godina koji nisu podobni za intenzivnu kemoterapiju, kvizartinib je dodan niskodoznoj kemoterapiji citarabinom (eng. *low-dose cytarabine*, LDAC). 202 pacijenta podijeljena su u dvije skupine, od kojih je jedna liječena isključivo LDAC, dok je drugoj dodan kvizartinib. Ukupni odgovor na terapiju iznosio je 13% tj. 16% u skupini koja je uz LDAC primala i kvizartinib. OS iznosio je u medijanu 5.5 mjeseci za skupinu koja je primala kvizartinib, u odnosu na 3.8 mjeseci za skupinu koja nije. Od 16% pacijenata koji su imali FLT3-ITD pozitivnu AML, odgovor je ostvarilo njih 38% koji su primali terapiju kombinacijom kvizartiniba i LDAC. OS za tu skupinu iznosio je u medijanu 3.7 mjeseci u odnosu na 4.2 mjeseca za skupinu koja je primala isključivo LDAC. Dvogodišnje preživljenje značajno je bolje za skupinu koja je primala kvizartinib, 26% naspram 2% u skupini koja ga nije primala (64).

Kvizartinib nakon HSCT. Kvizartinib kao terapija održavanja primijenjena je u 13 pacijenata, od kojih su ga neki primali u trajanju od godine dana, dok su drugi u trajanju od dvije godine. Do relapsa je došlo u samo jednog pacijenta koji je primao kvizartinib. OS iznosio je u rasponu od 13 do 142 tjedna, s 69% pacijenata koji su preživjeli 50 tjedana ili dulje i 31% pacijenata koji su preživjeli 2 godine ili dulje. Kako dokazivanje učinkovitosti kvizartiniba kao terapije održavanja nakon alogene HSCT nije bio primarni cilj ovog ispitivanja, potrebne su daljnja ispitivanja kako bi se ustanovila korist terapije kvizartinibom kao terapije održavanja (59).

2.1.5. Gilteritinib

Gilteritinib je tip I FLT3 inhibitor druge generacije (26). Riječ je o novom oralnom visoko selektivnom FLT3 inhibitoru aktivnom prema oba tipa FLT3 mutacija te AXL tirozin kinaznom receptoru koji je povezan uz razvoj rezistencije na FLT3 inhibitore (26,65). Odobren je u Japanu u liječenju pacijenata s R/R FLT3 mutiranom AML (66). Preporučena početna doza gilteritiniba iznosi 120 mg/dan (67). Terapija gilteritinibom dobro se podnosi, a kao najčešći štetni učinci stupnja 3 opisane su febrilna neutropenija, anemija i trombocitopenija (68).

Gilteritinib u monoterapiji. Faza III ADMIRAL ispitivanja uspoređivala je učinkovitost terapije gilteritinibom u odnosu na spasonosnu kemoterapiju u R/R FLT3 mutiranoj AML. 371 pacijent uključen u ispitivanje u odnosu 2:1 podijeljen je u dvije skupine od kojih je jedna primala gilteritinib, a druga spasonosnu kemoterapiju. Odgovor je postignut u 34% pacijenata koji su primali gilteritinib u odnosu na 15.3% pacijenata koji su primali spasonosnu kemoterapiju. OS i EFS iznosio je u medijanu 9.3 mjeseca i 2.8 mjeseca u gilteritinib skupini naspram 5.6 mjeseci i 0.7 mjeseci u skupini koja je primala spasonosnu kemoterapiju. Gilteritinib je pokazao kliničku aktivnost prema svim tipovima FLT3 mutacija sa sličnim OS i udjelom CR u FLT3-ITD i FLT3-TKD kohortama. Terapija gilteritinibom rezultirala je višim postotkom odgovora i duljim preživljenjem u odnosu na terapiju spasonosnom kemoterapijom u pacijenata s R/R FLT3 mutiranom AML (68). Nakon primarne analize praćenje pacijenata produljeno je za dvije godine. Medijan OS ostao je nepromijenjen, dok je korist gilteritiniba u pogledu preživljenja održana u podskupini s FLT3-ITD mutacijom. Terapija gilteritinibom održala je remisiju postignutu prethodnom terapijom gilteritinibom ili alogenom HSCT (69).

Gilteritinib u kombinaciji s kemoterapijom. U tijeku je faza III LACEWING ispitivanja u kojoj se ispituje učinkovitost primjene gilteritiniba u kombinaciji s azacitidinom u novodijagnosticiranih pacijenata oboljelih od FLT3 mutirane AML koji nisu pogodni za intenzivnu indukcijsku kemoterapiju. Preliminarni rezultati dobiveni iz sigurnosne kohorte prikazuju odgovor u 100% pacijenata uz trajanje remisije u pacijenata s CR uz nepotpuni oporavak krvne slike (eng. *complete remission with incomplete count recovery*, CRi) u medijanu od 10.4 mjeseca te podupiru daljnju procjenu učinkovitosti gilteritiniba u kombinaciji s azacitidinom u ovih pacijenata (70).

2.1.6. Rezistencija

Unatoč visokoj stopi odgovora na terapiju FLT3 inhibitorima, izazvani odgovori uglavnom su kratkoga trajanja. Razlikujemo primarne i sekundarne mehanizme rezistencije leukemijskih stanica koji utječu na klinički odgovor terapije FLT3 inhibitorima (22).

Primarni mehanizmi rezistencije proizlaze iz različitih staničnih mehanizama (71). Jedan od glavnih mehanizama povezan je uz manjak ovisnosti FLT3-ITD mutirane AML o signalizaciji putem FLT3 receptora zbog istovremenog postojanja različitih leukemijskih klonova te malog opterećenja leukemijskih stanica mutiranim FLT3 alelom (72). Prisutnost FLT3-TKD mutacije uzrok je primarne rezistencije jer sprječava interakciju s tip II FLT3 inhibitorima (24). Široki spektar FLT3-ITD mutacija prepoznat u pacijenata s AML može dovesti do promjene konformacije proteina u receptoru koji posljedično aktivira alternative nizvodne signalizacijske putove (73). Povećana ekspresija MCL-1 i Bcl-xl antiapoptotičkih proteina također je opisana kao mehanizam primarne rezistencije na terapiju FLT3 inhibitorima (71).

U sekundarnim mehanizmima rezistencije razlikujemo intrinzične i ekstrinzične mehanizme. Intrinzični mehanizmi tj. „on-target“ rezistencija obuhvaća promjene u FLT3-ITD alelu, dok ekstrinzični mehanizmi tj. „off-target“ rezistencija podrazumijeva aberantne signalizacijske putove koji konstitutivno aktiviraju onkogene putove neovisne o FLT3 (71). Jedan od primjera intrinzične rezistencije je indukcija mutacija u kodonu D835Y u FLT3-ITD mutiranoj AML koja je uočena u terapiji kvizartinibom. Kako FLT3 inhibitori tipa II ne inhibiraju FLT3-TKD pri terapijski relevantnim dozama, leukemijske stanice stječu točkaste mutacije specifične za FLT3-TKD koje zatim uzrokuju rezistenciju na tip II FLT3 inhibitore (74). U pacijenata koji su stekli rezistenciju na sorafenib uočena je prekomjerna ekspresija onkogenih kinaza PIM-1 i PIM-2 koje potenciraju signalizaciju putem FLT3 receptora (75). Uočena je i povećana fosforilacija AXL tirozin kinaznog receptora koji rezistenciji pridonosi aktivacijom konstitutivne STAT5 signalizacije (76). Dobar klinički odgovor i smanjena učestalost rezistencije na terapiju gilteritinibom i u pacijenata koji su prethodno liječeni FLT3 inhibitorima veže se uz njegovu sposobnost inhibicije nizvodnih signalizacijskih putova AXL receptora (65). Mikrookoliš koštane srži može posredovati ekstrinzičnim mehanizmima rezistencije povećanom sekrecijom FLT3 liganda koji zatim stimulira FLT3 mutirane leukemijske stanice, dok se visokom ekspresijom CYP3A4 može smanjiti dostupnost lijeka te spriječiti postizanje efektivne doze lijeka u lozi leukemijskih stanica (77,78).

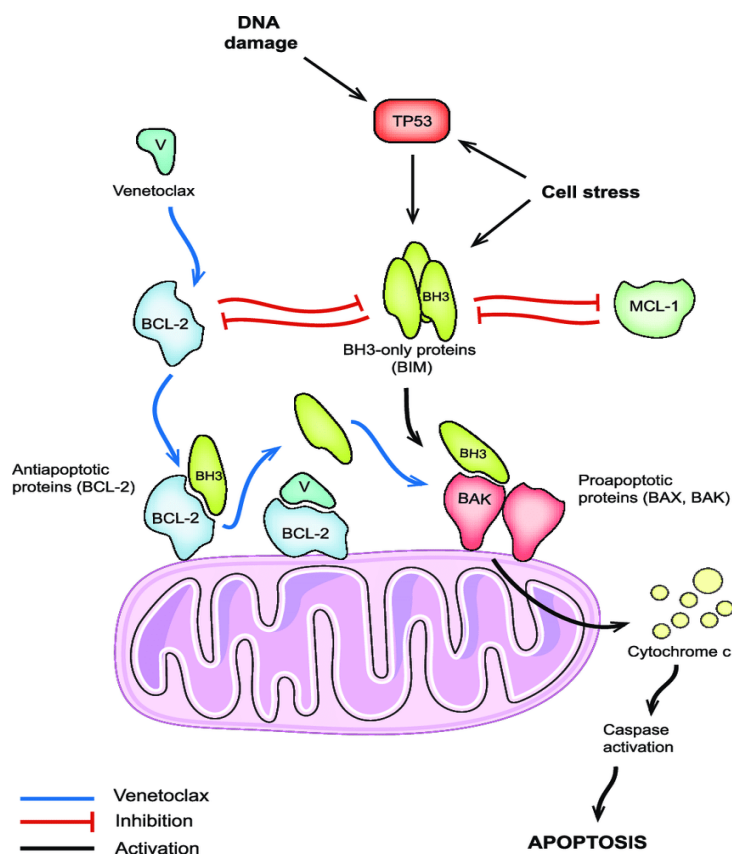
Preporuka je da se u liječenju FLT3 mutirane AML koristi kombinacijska sekvenca koja započinje s kemoterapijom te se zatim nastavlja s FLT3 inhibitorima kako bi se maksimizirao sinergistički učinak ove kombinacije te smanjio rizik od razvoja rezistencije. U tijeku su preklinička istraživanja u čijem se središtu nalaze male molekule inhibitora koji ciljaju specifične nizvodne ili neovisne signalizacijske putove dokazane da izazivaju rezistenciju na FLT3 inhibitore (71,73).

2.2. BCL-2 inhibitori

BCL-2 (eng. *B-cell leukemia/lymphoma 2*) porodica proteina regulira permeabilizaciju vanjske mitohondrijske membrane (eng. *mitochondrial outer membrane permabilization*, MOMP) koja čini ključan korak u unutrašnjem putu apoptoze stanice (79). BCL-2 antiapoptotički je protein koji inhibira MOMP vezanjem i sekvencijom proapoptotičkih proteina koji su potrebni kako bi do njega došlo (80). U AML blastima uočena je povećana ekspresija BCL-2 proteina koja se povezuje uz nisku stopu odgovora te razvoj rezistencije na kemoterapiju. U tih je pacijenata i preživljenje lošije (81,82).

BH3 (eng. *BCL-2 homology 3*) proapoptotički protein selektivni je antagonist antiapoptotičkih proteina. Aktivnost postiže vezanjem svoje BH3 domene u hidrofobni džep antiapoptotičkih proteina.

BCL-2 inhibitori svoj mehanizam djelovanja temelje na principu BH3 proapoptotičkih proteina. Riječ je o malim molekulama koje oponašaju BH3 domenu proapoptotičkih proteina, zbog čega se često nazivaju i BH3 mimeticima (Slika 4). U tijeku su ispitivanja nekolicine BCL-2 inhibitora, no najznačajniji klinički uspjeh među njima ostvario je venetoklaks (80).



Slika 4: Mehanizam djelovanja BCL-2 inhibitora – venetoklaks. Preuzeto iz D'Rozario i sur., 2019.

2.2.1. Venetoklaks

Venetoklaks je selektivni BCL-2 inhibitor (16). Odobren je u liječenju kronične limfocitne leukemije (KLL) u kombinaciji s obinutuzumabom kod prethodno neliječenih pacijenata, u kombinaciji s rituksimabom u pacijenata koji su prethodno primili najmanje terapiju te se u specifičnim slučajevima promijenjuje u monoterapiji. U liječenju AML venetoklaks je odobren u kombinaciji s hipometilirajućim lijekom kod novodijagnosticiranih pacijenata nepodobnih za intenzivnu kemoterapiju. Preporučena doza venetoklaksa iznosi 400 mg/dan. Najčešći štetni učinci bilo kojeg stupnja su trombocitopenija, neutropenija, febrilna neutropenija, anemija, mučnina i proljev (84).

Venetoklaks u monoterapiji. Ispitivana je učinkovitost terapije venetoklaksom u pacijenata s R/R AML i u pacijenata nepodobnih za intenzivnu kemoterapiju. Od 32 pacijenta uključena u fazu II ispitivanja, 19% ostvarilo je odgovor. Šestomjesečni OS iznosio je 36%, dok je OS iznosio u medijanu 4.7 mjeseci. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su farmakološku aktivnost venetoklaksa kao monoterapije u liječenju AML s prihvatljivim sigurnosnim profilom (85).

Venetoklaks u kombinaciji s kemoterapijom (Tablica 6). Faza III ispitivanja Wei i suradnika ispitivala je učinkovitost terapije venetoklaksom u kombinaciji s LDAC u pacijenata nepodobnih za intenzivnu kemoterapiju s novodijagnosticiranom AML. 211 pacijenata uključenih u ispitivanje u odnosu 2:1 podijeljeno je u dvije skupine od koje je jedna primala venetoklaks u kombinaciji s LDAC, a druga isključivo LDAC. Odgovor je postiglo 48% pacijenata u skupini koja je primala venetoklaks uz LDAC, u odnosu na 13% pacijenata koji su primali LDAC. OS iznosio je u medijanu 7.2 mjeseca za skupinu koja je primala venetoklaks, u odnosu na 4.1 mjesec za skupinu koja nije. Primjena venetoklaksa uz LDAC ispostavila se kao značajna terapijska opcija u novodijagnosticiranih pacijenata nepodobnih za intenzivnu kemoterapiju (86).

DiNardo i suradnici svojim su ispitivanjem faze Ib obuhvatili 431 prethodno neliječenog pacijenta oboljelog od AML nepodobnog za standardnu indukcijsku kemoterapiju. Ispitali su korist primjene venetoklaksa uz azacitidin naspram samostalne primjene azacitidina. CRc postignut je u 66.4% pacijenata u skupini koja je primala venetoklaks u odnosu na 28.3% u skupini koja ga nije primala. OS iznosio je u medijanu 14.7 mjeseci u venetoklaks skupini u odnosu na 9.6 mjeseci za skupinu koja ga nije primala. Dulji OS i viši postotak postizanja remisije ukazuju na kliničku korist primjene kombinacije venetoklaksa i azacitidina u pacijenata nepodobnih za standardnu indukcijsku kemoterapiju (87).

Procjenjivali su i učinkovitost primjene venetoklaksa uz decitabin ili azacitidin u 57 starijih pacijenata s prethodno neliječenom AML. Odgovor je postignut u 61% pacijenata (88). Drugo ispitivanje faze Ib procjenjivalo je 39 pacijenata liječenih venetoklaksom u kombinaciji s azacitidinom ili decitabinom te pokazalo stopu odgovora od 71% za kombinaciju venetoklaksa i azacitidina i 74% za kombinaciju venetoklaksa i decitabina. Odgovor je ostvaren u 82% pacijenta s IDH1/2 mutacijom (89). Dugotrajnim praćenjem ustanovljeno je trajanje odgovora u medijanu 21.9 mjeseci te OS u medijanu 16.4 mjeseca za venetoklaks-azacitidin skupinu i trajanje odgovora u medijanu 15 mjeseci te OS u medijanu 16.2 mjeseca za venetoklaks-decitabin skupinu ukazujući kako su ispitivane kombinacije lijekova visoko učinkovite terapije u pacijenata nepodobnih za intenzivnu kemoterapiju (90).

CAVEAT ispitivanje usredotočilo se pak na određivanje učinkovitosti primjene venetoklaksa uz intenzivnu kemoterapiju u pacijenata s novodijagnosticiranom AML. Od 51 pacijenta uvrštenog u ispitivanje, odgovor je postiglo njih 72% s OS u medijanu 11.2 mjeseca. Antileukemijska aktivnost venetoklaksa pokazala se najvećom u pacijenata s IDH2 i NPM1 mutiranom AML (91).

Tablica 6: Pregled kliničkih ispitivanja venetoklaksu u kombinaciji s kemoterapijom.

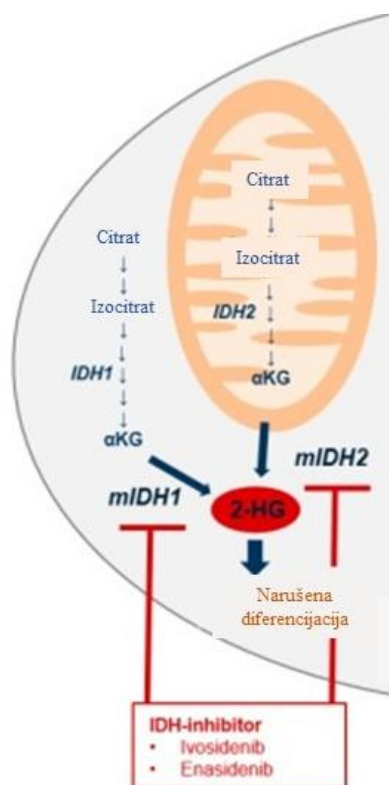
Ispitivani lijek	Kemoterapija	Status AML	Dob pacijenata	Broj pacijenata	Odgovor	Referenca
Venetoklaks	LDAC	Novodijagnosticirana	≥ 18 godina	211	U 48% pacijenata (venetoklaks + LDAC) vs. U 13% pacijenata (LDAC)	(86)
Venetoklaks	Azacitidin	Prethodno neliječena	≥ 75 godina	431	CRc: u 66.4% pacijenata (venetoklaks + AZA) vs. CRc: u 28.3% pacijenata (AZA)	(87)
Venetoklaks	Azacitidin ili decitabin	Prethodno neliječena	≥ 65 godina	57	U 61% pacijenata	(88)
Venetoklaks	Azacitidin ili decitabin	Relaps Refraktorna	≥ 65 godina	39	U 71% pacijenata (venetoklaks + AZA) U 74% pacijenata (venetoklaks + DCA)	(89)
Venetoklaks	Intenzivna kemoterapija: citarabin i idarubicin	Prethodno neliječena	≥ 65 godina	51	U 72% pacijenata	(91)

2.3. IDH inhibitori

IDH-1 i IDH-2 (eng. *isocitrate dehydrogenase*, IDH) enzimi su iz skupine izocitrat dehidrogenaza koji kataliziraju konverziju izocitrata u α -ketoglutarat (α -KG).

Mutaciju IDH-1 pronalazimo u 5-10% odraslih oboljelih od AML-a, dok IDH-2 mutaciju pronalazimo u 10-15% oboljelih. Sve IDH-1 i IDH-2 mutacije nove su mutacije dobitka funkcije. Mutirani IDH proteini stječu neomorfnu enzimsku aktivnost te kataliziraju konverziju α -KG u onkometabolit 2-hidroksiglutarat (2-HG) (92). Nakupljanje 2-HG u stanici koči aktivnost enzima ovisnih o α -KG, među kojima su najznačajniji epigenetski regulatori u čijem nedostatku dolazi do promijenjene genske ekspresije te se narušava diferencijacija krvotvornih stanica (93).

IDH inhibitori svoj mehanizam djelovanja temelje na inhibiciji mutiranog IDH čime se smanjuje razina 2-HG u stanici te se time nadvladava blokada u diferencijaciji stanica (Slika 5) (94).



Slika 5: Mehanizam djelovanja IDH inhibitora. Prilagođeno i preuzeto iz Rautenberg i sur., 2019.

2.3.1. Ivosidenib

Ivosidenib oralni je inhibitor IDH-1 mutiranih proteina. Odobren je od strane Američke Agencije za hranu i lijekove (eng. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) u liječenju R/R IDH-1 mutirane AML te u novodijagnosticiranih pacijenata s IDH-1 mutiranom AML starijih od 75 godina ili koji nisu podobni za intenzivnu kemoterapiju. Preporučena doza iznosi 500 mg/dan. Najčešći štetni učinci su umor, leukocitoza, artralgiya i proljev, dok se od teških štetnih reakcija javljaju u više od 5% pacijenata diferencijacijski sindrom, leukocitoza i produljenje QT intervala (95,96).

Ivosidenib u monoterapiji. Ivosidenib kao monoterapija u pacijenata pokazuje značajnu kliničku učinkovitost. DiNardo i suradnici proveli su fazu I ispitivanja na 258 pacijenata. Odgovor je ostvaren u njih 41.6% te je trajao u medijanu 6.5 mjeseci. OS iznosilo je u medijanu 8.8 mjeseci s osamnaestomjesečnim preživljenjem od 50.1% u pacijenata koji su postigli CR i CRi. U pacijenata s relapsom ili R/R IDH-1 mutiranom AML primjena monoterapije ivosidenibom izazvala je trajne remisije te dovela do povoljnih ishoda bolesti (97).

Ispitivanje Roboza i suradnika obuhvatilo je 34 pacijenata s novodijagnosticiranom IDH-1 mutiranom AML koji su nepodobni za standardnu terapiju. Odgovor je postignut u 54.5% pacijenata s 63% njih koji su odgovor održali u jednoj godini. OS iznosio je u medijanu 12.6 mjeseci, dok je procijenjena stopa jednogodišnjeg preživljenja iznosila 51.1% (98).

Ivosidenib u kombinaciji s kemoterapijom. Klinička ispitivanja o učinkovitosti ivosideniba u kombinaciji s kemoterapijom su u tijeku. Faza I ispitivanja Steina i suradnika obuhvatila je 60 pacijenata s novodijagnosticiranom IDH-1 mutiranom AML koji su uz intenzivnu indukcijsku i konsolidacijsku kemoterapiju primali ivosidenib. Odgovor je postignut u 77% pacijenata, dok je jednogodišnje preživljenje iznosilo 78% (99).

U pacijenata nepodobnih za intenzivnu kemoterapiju, ispituje se učinak ivosideniba primijenjenog u kombinaciji s azacitidinom. U fazu Ib ispitivanja DiNarda i suradnika uključeno je 23 pacijenata oboljelih od IDH-1 mutirane AML. 78.3% pacijenata u skupini koja je primala ivosidenib uz azacitidin ostvarilo je odgovor, a stopa jednogodišnjeg preživljenja iznosila je 82% (100).

2.3.2. Enasidenib

Enasidenib oralni je inhibitor IDH-2 mutiranih proteina. Odobren je od strane FDA u liječenju R/R IDH-2 mutirane AML (96). Preporučena doza iznosi 100 mg/dan. Najučestaliji štetni učinci stupnja 3/4 koji se javljaju su hiperbilirubinemija, trombocitopenija i IDH diferencijacijski sindrom (101).

Enasidenib u monoterapiji. Faza I/II ispitivanja procjenjivala je učinkovitost enasideniba u 345 pacijenata, od čega je njih 62% imalo IDH-2 mutiranu R/R AML. Odgovor je postignut u 38.8% pacijenata, dok je medijan OS iznosio 8.8 mjeseci. Stope odgovora u svim skupinama pacijenata, u onih s relapsom, R/R AML te liječeni neintenzivnom kemoterapijom, bile su slične (102).

Od 239 pacijenata uključenih u ispitivanje faze I/II Steina i suradnika, odgovor je postignut u 40.3% pacijenata. OS iznosilo je u medijanu 9.3 mjeseci u pacijenata s relapsom ili R/R IDH-2 mutiranom AML, dok je stopa jednogodišnjeg preživljenja iznosila 39%. EFS iznosilo je u medijanu 6.4 mjeseca (101).

Pollyea i suradnici također su procjenjivali učinkovitost enasideniba u 39 pacijenata s novodijagnosticiranom IDH-2 mutiranom AML. Odgovor je postignut u 30.8% pacijenata, a medijan OS iznosio je 11.3 mjeseca za sve pacijente (103).

Enasidenib u kombinaciji s kemoterapijom (Tablica 7). Učinkovitost enasideniba procjenjuje se i u kombinaciji s kemoterapijom. Faza I ispitivanja Steina i suradnika obuhvatila je 93 pacijenata s novodijagnosticiranom IDH-2 mutiranom AML koji su uz intenzivnu indukcijsku i konsolidacijsku kemoterapiju primali enasidenib. Odgovor je postignut u 74% pacijenata. OS iznosilo je u medijanu 25.6 mjeseci, dok je jednogodišnje preživljenje iznosilo 76% (99).

U pacijenata nepodobnih za intenzivnu kemoterapiju, ispituje se učinak enasideniba primijenjenog u kombinaciji s azacitidinom. U fazu Ib i fazu II DiNarda i suradnika uključeno je 107 pacijenata oboljelih od IDH-2 mutirane AML. 74% pacijenata u skupini koja je primala enasidenib uz azacitidin ostvarilo je odgovor, u odnosu na 36% u skupini koja je primala isključivo azacitidin (104). Ispitivanje faze II Venugopala i suradnika obuhvatilo je pacijente s novodijagnosticiranom ili R/R IDH-2 mutiranom AML. U novodijagnosticiranih pacijenata CRc ostvaren je u njih 100%. Stopa jednogodišnjeg OS iznosila je 83%, dok je stopa jednogodišnjeg EFS iznosila 56%. U pacijenata s R/R AML CRc ostvaren je u njih 61%. OS iznosilo je u medijanu 9.7 mjeseci, dok je stopa jednogodišnjeg OS iznosila 32%. Kombinacija

enasideniba i azacitidina pokazala se kao sigurna i učinkovita terapijska opcija u novodijagnosticiranih i R/R pacijenata s IDH-2 mutiranom AML (105).

Tablica 7: Pregled kliničkih ispitivanja enasideniba u kombinaciji s kemoterapijom.

Ispitivani lijek	Kemoterapija	Status AML	Dob pacijenata	Broj pacijenata	Odgovor	Referenca
Enadisenib	Intenzivna kemoterapija: citarabin i daunorubicin ili idarubicin	Novodija-gnosticirana	Medijan 63 godine	93	U 74% pacijenata	(99)
Enasidenib	Azacitidin	Novodija-gnosticirana	Medijan 75 godina	101	U 74% pacijenata	(104)
Enasidenib	Azacitidin	Relaps Refraktorna Novodija-gnosticirana	Medijan 77 godina	26	U 61% pacijenata s R/R U 100% pacijenata s novodija-gnosticiranom	(105)

3. ZAKLJUČAK

Razumijevanje patogeneze AML-a omogućilo je razvoj nove ciljane terapije za ovu kompleksnu heterogenu bolest općenito lošeg ishoda. Novi lijekovi u liječenju AML-a pokazuju značajnu kliničku aktivnost kako u novodijagnosticiranih pacijenata tako i u pacijenata s R/R AML. U tijeku su ispitivanja kojima se procjenjuje njihova učinkovitost kada se primjenjuju kao monoterapija te u kombinaciji sa standardnim indukcijskim/konsolidacijskim i spasonosnim protokolima. Obzirom da trećina oboljelih pacijenata nosi FLT3 mutaciju koja se veže uz loš ishod bolesti, napravljen je značajan napredak u razvoju FLT3 inhibitora. Unatoč inicijalno dobrom kliničkom odgovoru, postignute remisije uglavnom su kratkotrajne prvenstveno zbog brzog razvoja rezistencije ukazujući na potrebu za razvojem novih generacija lijekova koji će biti smanjene osjetljivosti na razvoj rezistencije. FLT3 inhibitori pokazali su se najučinkovitijima kada se primjenjuju u kombinaciji s kemoterapijom te su neki od njih već odobreni u liječenju specifičnih skupina pacijenata. Svoje mjesto mogli bi pronaći i u primjeni nakon alogene HSCT. BCL-2 inhibitor, venetoklaks, pokazao se uspješnim kada se primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom, osobito s hipometilirajućim lijekom kod novodijagnosticiranih pacijenata nepodobnih za intenzivnu kemoterapiju za koju je indikaciju i odobren. IDH inhibitori su s druge strane vrlo učinkoviti kao monoterapija u liječenju pacijenata oboljelih od IDH mutirane AML, a rezultati ranih faza kliničkih ispitivanja ohrabrujući su i oko primjene IDH inhibitora u kombinaciji s kemoterapijom. Uvrštavanje novih lijekova u protokole liječenja pokazuje se kao obećavajuća strategija za pacijente koji trenutno imaju lošu prognozu bolesti i malu vjerojatnost preživljenja.

4. ZAHVALE

Hvala mojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Nadiri Duraković na ideji za temu ovog rada, pristupačnosti i pruženim savjetima.

Zahvaljujem svojim roditeljima, Sandri i Tihomiru, na svoj danoj ljubavi i bezuvjetnoj podršci za vrijeme studija. Hvala mom stricu Ratku, bratiću Alanu i baki Ljubici što su uvijek vjerovali u mene.

Posebno hvala mojoj starijoj sestri Loredani, doktorici medicine, koja mi je uzor od malih nogu. Ne samo da me uvela u svijet medicine, već mi je na svom primjeru pokazala kako je uz rad, trud i upornost moguće ostvariti svoje snove. Gledajući ju kako s puno ljubavi, predanosti i strasti radi svoj posao, potaknula me da i ja pronađem dio medicine od kojeg će mi srce zatreperiti te da ne pristajem na ništa manje. Hvala i mojim malenima, Evi i Niki.

Zahvaljujem i svom rođaku Niki s kojim sam završila fakultet ove godine čime je naša obitelj postala bogatija za dva doktora medicine.

Hvala mojim prijateljicama iz srednjoškolskih klupa, Ani, Doris, Martini i Silvani, koje se već deset godina vesele mojim uspjesima i bodre me kroz poteškoće. Hvala vam što ste uvijek tu za mene u bilo koje doba dana i noći. Kroz godine postale ste obitelj.

Zahvaljujem mojima Luciji, Marini, Martini i Toniju zbog kojih je posljednjih šest godina proteklo uz mnogo više smijeha nego suza. Od prvotnih kolega postali ste prijatelji za život. Zbog vas ću se uvijek rado sjećati ovog razdoblja života. Hvala svima s kojima sam posljednjih godina surađivala na brojnim fakultetskim aktivnostima i projektima. Posebno zahvaljujem Barbari i Mirti koje su uvijek saslušale moje ideje i dale mi prostora da ih provedem u djelo.

Hvala i mojoj nevjerojatnoj grupi iz francuskog koja se sastoji od sedam posebnih žena koje me oraspolože čak i nakon najgoreg dana. Hvala Ivani te Loreni i Tei koje mi čuvaju leđa i pomažu u teškim trenucima. Hvala mojoj teniskoj ekipi koja me opušta i pruža mi predah od svakodnevnih obaveza.

Od srca zahvaljujem svim liječnicima, medicinskim sestrama i pacijentima na susretljivosti i izdvajanju svog vremena kako bih ja mogla učiti.

Na kraju, hvala i svima onima koji su nedavno ušli u moj život i poticali me u pisanju ovog rada. Također, zahvaljujem i onima koji su bili dio mog akademskog puta, ali više nisu dio mog života.

Bez ikoga od vas ne bih danas bila ovdje gdje jesam.

Svaki moj uspjeh, ujedno je i vaš uspjeh.

*The future belongs to those who believe in the beauty of their dreams.
~ Eleanor Roosevelt*

5. LITERATURA

1. Dominis M, Nola M, Gašparov S, Škrtić A, Dotlić S, Ilić I i sur. Bolesti krvotvornih organa i limfnih čvorova. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. Patologija. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. Str. 303-351.
2. Faderl S, Kantarjian HM. Clinical Manifestations and Treatment of Acute Myeloid Leukemia. U: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J i sur., ur. Hematology, Basic Principles and Practice. 7. izd. Philadelphia: Elsevier; 2018. Str. 924-943.
3. Hematopoietic and Lymphoid Systems. U: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, ur. Robbins basic pathology. 10. izd. Philadelphia: Elsevier; 2018. Str. 441-494.
4. Haematology. U: Wilkinson IB, Raine T, Wiles K, Goodhart A, Hall C, O'Neill H, ur. Oxford Handbook of Clinical Medicine. 10. izd. New York: Oxford University Press; 2017. Str. 356-357.
5. Watson HG, Culligan DJ, Manson LM. Haematology and transfusion medicine. U: Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, ur. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23. izd. Edinburg: Elsevier; 2018. Str. 911-979.
6. Arber DA. Acute Myeloid Leukemia. U: Jaffe ES, Arber DA, Campo E, Harris NL, Quintanilla-Martinez L, ur. Hematopathology. 2. izd. Philadelphia: Elsevier; 2017. Str. 817-845.
7. Blum W, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. U: Jameson J, Kasper D, Longo D, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J, ur. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20. izd. Vol. 1. New York: McGraw-Hill Education; 2018. Str. 739-748.
8. Schiffer CA, Stone RM. Morphologic Classification and Clinical and Laboratory Correlates. *Holl-Frei Cancer Med 6th Ed [Internet]. 2003 [citirano 19.8.2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13452/>*
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391–405.
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 Jan 21;115(3):453–74.
11. Krvotvorni sustav i zloćudni tumori. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. Str. 911-1072.
12. Mrózek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev*. 2004 Jun;18(2):115–36.
13. 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 Jan 26;129(4):424–47.

14. Freireich EJ, Wiernik PH, Steensma DP. The leukemias: a half-century of discovery. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Nov 1;32(31):3463–9.
15. Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010 Oct 28;116(17):3147–56.
16. Saygin C, Carraway HE. Emerging therapies for acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 2017 Apr 18;10:93.
17. Rautenberg C, Germing U, Haas R, Kobbe G, Schroeder T. Relapse of Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Prevention, Detection, and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 8;20(1):228.
18. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002 Sep 1;100(5):1532–42.
19. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019 Feb;33(2):299–312.
20. Nguyen B, Williams AB, Young DJ, Ma H, Li L, Levis M, et al. FLT3 activating mutations display differential sensitivity to multiple tyrosine kinase inhibitors. *Oncotarget*. 2017 Jan 6;8(7):10931–44.
21. Whitman SP, Ruppert AS, Radmacher MD, Mrózek K, Paschka P, Langer C, et al. FLT3 D835/I836 mutations are associated with poor disease-free survival and a distinct gene-expression signature among younger adults with de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia lacking FLT3 internal tandem duplications. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1552–9.
22. Larrosa-Garcia M, Baer MR. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: Current status and future directions. *Mol Cancer Ther*. 2017 Jun;16(6):991–1001.
23. FLT3 Inhibitors for Acute Myeloid Leukemia – Hematology & Oncology [Internet]. [citirano 11.8.2022]. Dostupno na: <https://www.hematologyandoncology.net>, <https://www.hematologyandoncology.net/archives/september-2015/flt3-inhibitors-for-acute-myeloid-leukemia/>
24. Smith CC, Wang Q, Chin CS, Salerno S, Damon LE, Levis MJ, et al. Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2012 Apr 1;485(7397):260–3.
25. Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, Christensen JG, Li G, et al. In Vivo Antitumor Activity of SU11248, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Targeting Vascular Endothelial Growth Factor and Platelet-derived Growth Factor Receptors: Determination of a Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationship. *Clin Cancer Res*. 2003 Jan 1;9(1):327–37.
26. Wu M, Li C, Zhu X. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 2018 Dec 4;11:133.

27. O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA, Ngai TJ, Louie SG, Yee KWH, et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood*. 2003 May 1;101(9):3597–605.
28. O'Farrell AM, Foran JM, Fiedler W, Serve H, Paquette RL, Cooper MA, et al. An innovative phase I clinical study demonstrates inhibition of FLT3 phosphorylation by SU11248 in acute myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2003 Nov 15;9(15):5465–76.
29. Fiedler W, Serve H, Döhner H, Schwittay M, Ottmann OG, O'Farrell AM, et al. A phase 1 study of SU11248 in the treatment of patients with refractory or resistant acute myeloid leukemia (AML) or not amenable to conventional therapy for the disease. *Blood*. 2005 Feb 1;105(3):986–93.
30. Synergistic effect of SU11248 with cytarabine or daunorubicin on FLT3 ITD-positive leukemic cells - ScienceDirect [Internet]. [citirano 2.8.2022.]. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120490676?via%3Dihub>
31. Fiedler W, Kayser S, Kebenko M, Krauter J, Salih HR, Götze K, et al. Sunitinib and Intensive Chemotherapy in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Activating FLT3 Mutations: Results of the AMLSG 10-07 Study (ClinicalTrials.gov No. NCT00783653). *Blood*. 2012 Nov 16;120(21):1483.
32. Zhang W, Konopleva M, Shi Y xi, McQueen T, Harris D, Ling X, et al. Mutant FLT3: a direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Feb 6;100(3):184–98.
33. Man CH, Fung TK, Ho C, Han HHC, Chow HCH, Ma ACH, et al. Sorafenib treatment of FLT3-ITD+ acute myeloid leukemia: favorable initial outcome and mechanisms of subsequent nonresponsiveness associated with the emergence of a D835 mutation. *Blood*. 2012 May 31;119(22):5133–43.
34. Borthakur G, Kantarjian H, Ravandi F, Zhang W, Konopleva M, Wright JJ, et al. Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias. *Haematologica*. 2011 Jan;96(1):62–8.
35. Ravandi F, Cortes JE, Jones D, Faderl S, Garcia-Manero G, Konopleva MY, et al. Phase I/II Study of Combination Therapy With Sorafenib, Idarubicin, and Cytarabine in Younger Patients With Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 10;28(11):1856–62.
36. Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, Rudek MA, Rajkhowa T, Richie MA, et al. Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood*. 2013 Jun 6;121(23):4655–62.
37. Ohanian M, Garcia-Manero G, Levis M, Jabbour E, Daver N, Borthakur G, et al. Sorafenib Combined with 5-azacytidine in Older Patients with Untreated FLT3-ITD Mutated Acute Myeloid Leukemia. *Am J Hematol*. 2018;93(9):1136–41.
38. Serve H, Krug U, Wagner R, Sauerland MC, Heinecke A, Brunnberg U, et al. Sorafenib in Combination With Intensive Chemotherapy in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2013 Sep;31(25):3110–8.

39. Uy GL, Mandrekar SJ, Laumann K, Marcucci G, Zhao W, Levis MJ, et al. A phase 2 study incorporating sorafenib into the chemotherapy for older adults with FLT3-mutated acute myeloid leukemia: CALGB 11001. *Blood Adv.* 2017 Jan 24;1(5):331–40.
40. Röllig C, Serve H, Noppeney R, Hanoun M, Krug U, Baldus CD, et al. Sorafenib or placebo in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia: long-term follow-up of the randomized controlled SORAML trial. *Leukemia.* 2021;35(9):2517–25.
41. Muppidi MR, Portwood S, Griffiths EA, Thompson JE, Ford LA, Freyer CW, et al. Decitabine and Sorafenib Therapy in FLT-3 ITD-Mutant Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015 Jun;15:S73–9.
42. Metzelder S, Wang Y, Wollmer E, Wanzel M, Teichler S, Chaturvedi A, et al. Compassionate use of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia: sustained regression before and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2009 Jun 25;113(26):6567–71.
43. Yokoyama H, Lundqvist A, Su S, Childs R. Toxic effects of sorafenib when given early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2010 Oct 14;116(15):2858–9.
44. Chen YB, Li S, Lane AA, Connolly C, Del Rio C, Valles B, et al. Phase I Trial of Maintenance Sorafenib after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for FLT3-ITD AML. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2014 Dec;20(12):2042–8.
45. Burchert A, Bug G, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Röllig C, et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With *FLT3* –Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol.* 2020 Sep 10;38(26):2993–3002.
46. Sharma M, Ravandi F, Bayraktar UD, Chiattonne A, Bashir Q, Giralt S, et al. Treatment of FLT3-ITD-Positive Acute Myeloid Leukemia Relapsing after Allogeneic Stem Cell Transplantation with Sorafenib. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2011 Dec;17(12):1874–7.
47. Metzelder SK, Schroeder T, Finck A, Scholl S, Fey M, Götze K, et al. High activity of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses. *Leukemia.* 2012 Nov;26(11):2353–9.
48. Rautenberg C, Nachtkamp K, Dienst A, Schmidt PV, Heyn C, Kondakci M, et al. Sorafenib and azacitidine as salvage therapy for relapse of FLT3-ITD mutated AML after allo-SCT. *Eur J Haematol.* 2017 Apr;98(4):348–54.
49. Xuan L, Wang Y, Chen J, Jiang E, Gao L, Wu B, et al. Sorafenib Therapy Is Associated with Improved Outcomes for FMS-like Tyrosine Kinase 3 Internal Tandem Duplication Acute Myeloid Leukemia Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Aug;25(8):1674–81.
50. Levis M. Midostaurin approved for FLT3-mutated AML. *Blood.* 2017 Jun 29;129(26):3403–6.

51. Stone RM, Fischer T, Paquette R, Schiller G, Schiffer CA, Ehninger G, et al. Phase IB study of the FLT3 kinase inhibitor midostaurin with chemotherapy in younger newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012 Sep;26(9):2061–8.
52. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):454–64.
53. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, Salih HR, Wulf G, Salwender H, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood*. 2019 Feb 21;133(8):840–51.
54. Cooper B, Kindwall-Keller T, Craig M, Creger R, Hamadani M, Tse W, et al. A Phase I Study of Midostaurin and Azacitidine in Relapsed and Elderly AML. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015 Jul;15(7):428-432.e2.
55. Strati P, Kantarjian H, Ravandi F, Nazha A, Borthakur G, Daver N, et al. Phase I/II Trial of the Combination of Midostaurin (PKC412) and 5-Azacytidine for Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Am J Hematol*. 2015 Apr;90(4):276–81.
56. Tomlinson BK, Gallogly MM, Kane DM, Metheny L, Lazarus HM, William BM, et al. A Phase II Study of Midostaurin and 5-Azacitidine for Untreated Elderly and Unfit Patients With FLT3 Wild-type Acute Myelogenous Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Apr;20(4):226-233.e1.
57. Maziarz RT, Levis M, Patnaik MM, Scott BL, Mohan SR, Deol A, et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(5):1180–9.
58. Cortes JE, Kantarjian H, Foran JM, Ghirdaladze D, Zodelava M, Borthakur G, et al. Phase I Study of Quizartinib Administered Daily to Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia Irrespective of FMS-Like Tyrosine Kinase 3–Internal Tandem Duplication Status. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3681–7.
59. Sandmaier BM, Khaled S, Oran B, Gammon G, Trone D, Frankfurt O. Results of a phase 1 study of quizartinib as maintenance therapy in subjects with acute myeloid leukemia in remission following allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Am J Hematol*. 2018 Feb;93(2):222–31.
60. Zarrinkar PP, Gunawardane RN, Cramer MD, Gardner MF, Brigham D, Belli B, et al. AC220 is a uniquely potent and selective inhibitor of FLT3 for the treatment of acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2009 Oct 1;114(14):2984–92.
61. Cortes J, Perl AE, Döhner H, Kantarjian H, Martinelli G, Kovacsovics T, et al. Quizartinib, an FLT3 inhibitor, as monotherapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):889–903.
62. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, Perl AE, Ganguly S, Russell N, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia

- (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jul 1;20(7):984–97.
63. Altman JK, Foran JM, Pratz KW, Trone D, Cortes JE, Tallman MS. Phase 1 study of quizartinib in combination with induction and consolidation chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2018 Feb;93(2):213–21.
 64. Dennis M, Thomas IF, Ariti C, Upton L, Burnett AK, Gilkes A, et al. Randomized evaluation of quizartinib and low-dose ara-C vs low-dose ara-C in older acute myeloid leukemia patients. *Blood Adv.* 2021 Dec 28;5(24):5621–5.
 65. Ueno Y, Mori M, Kamiyama Y, Kaneko N, Isshiki E, Takeuchi M. Gilteritinib (ASP2215), a Novel FLT3/AXL Inhibitor: Preclinical Evaluation in Combination with Azacitidine in Acute Myeloid Leukemia. *Blood.* 2016 Jan 1;128(22):2830.
 66. Hosono N, Yokoyama H, Aotsuka N, Ando K, Iida H, Ishikawa T, et al. Gilteritinib versus chemotherapy in Japanese patients with FLT3-mutated relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Int J Clin Oncol.* 2021 Nov 1;26(11):2131–41.
 67. Perl AE, Altman JK, Cortes J, Smith C, Litzow M, Baer MR, et al. Selective Inhibition of FLT3 by Gilteritinib in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: a Multicenter, First-in-human, Open-label, Phase 1/2 Study. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1061–75.
 68. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory *FLT3* -Mutated AML. *N Engl J Med.* 2019 Oct 31;381(18):1728–40.
 69. Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, Strickland S, Wang ES, Atallah E, et al. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation–positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. *Blood.* 2022 Jun 9;139(23):3366–75.
 70. Gilteritinib Plus Azacitidine Combination Shows Promise in Newly Diagnosed FLT3-Mutated AML. *The Oncologist.* 2021 Feb;26(Suppl 1):S10.
 71. Scholl S, Fleischmann M, Schnetzke U, Heidel FH. Molecular Mechanisms of Resistance to FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Ongoing Challenges and Future Treatments. *Cells.* 2020 Nov 17;9(11):2493.
 72. Pratz KW, Sato T, Murphy KM, Stine A, Rajkhowa T, Levis M. FLT3-mutant allelic burden and clinical status are predictive of response to FLT3 inhibitors in AML. *Blood.* 2010 Feb 18;115(7):1425–32.
 73. Breitenbuecher F, Markova B, Kasper S, Carius B, Stauder T, Böhmer FD, et al. A novel molecular mechanism of primary resistance to FLT3-kinase inhibitors in AML. *Blood.* 2009 Apr 23;113(17):4063–73.
 74. Smith CC, Lin K, Stecula A, Sali A, Shah NP. FLT3 D835 Mutations Confer Differential Resistance to Type II FLT3 Inhibitors. *Leukemia.* 2015 Dec;29(12):2390–2.
 75. Green AS, Maciel TT, Hospital MA, Yin C, Mazed F, Townsend EC, et al. Pim kinases modulate resistance to FLT3 tyrosine kinase inhibitors in FLT3-ITD acute myeloid leukemia. *Sci Adv.* 2015 Sep 18;1(8):e1500221.

76. Park IK, Mundy-Bosse B, Whitman S, Zhang X, Warner S, Bearss D, et al. Receptor tyrosine kinase Axl is required for resistance of leukemic cells to FLT3-targeted therapy in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015 Dec;29(12):2382–9.
77. Chang YT, Hernandez D, Alonso S, Gao M, Su M, Ghiaur G, et al. Role of CYP3A4 in bone marrow microenvironment-mediated protection of FLT3/ITD AML from tyrosine kinase inhibitors. *Blood Adv*. 2019 Mar 21;3(6):908–16.
78. Sato T, Yang X, Knapper S, White P, Smith BD, Galkin S, et al. FLT3 ligand impedes the efficacy of FLT3 inhibitors in vitro and in vivo. *Blood*. 2011 Mar 24;117(12):3286–93.
79. Mitochondria – judges and executioners of cell death sentences - PMC [Internet]. [citirano 13.8.2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806554/>
80. Konopleva M, Letai A. BCL-2 inhibition in AML: an unexpected bonus? *Blood*. 2018 Sep 6;132(10):1007–12.
81. Del Poeta G, Venditti A, Del Principe MI, Maurillo L, Buccisano F, Tamburini A, et al. Amount of spontaneous apoptosis detected by Bax/Bcl-2 ratio predicts outcome in acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2003 Mar 15;101(6):2125–31.
82. Cang S, Iragavarapu C, Savooji J, Song Y, Liu D. ABT-199 (venetoclax) and BCL-2 inhibitors in clinical development. *J Hematol Oncol*. 2015 Nov 20;8:129.
83. D’Rozario J, Bennett SK. Update on the role of venetoclax and rituximab in the treatment of relapsed or refractory CLL. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719844697.
84. Venclyxto 10 mg filmom obložene tablete - Mediatelly Baza Lijekova [Internet]. Mediatelly. [citirano 13.8.2022.]. Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs/NzL089Ri2u2OXAZtbe0Tt5Pprbw/venclyxto-10-mg-filmom-oblozene-tablete>
85. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, Chyla B, Hogdal L, Busman T, et al. Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase 2 Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discov*. 2016 Oct;6(10):1106–17.
86. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020 Jun 11;135(24):2137–45.
87. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):617–29.
88. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Thirman M, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2018 Feb 1;19(2):216–28.
89. Pollyea DA, Dinardo CD, Thirman MJ, Letai A, Wei AH, Jonas BA, et al. Results of a phase 1b study of venetoclax plus decitabine or azacitidine in untreated acute myeloid

- leukemia patients ≥ 65 years ineligible for standard induction therapy. *J Clin Oncol*. 2016 May 20;34(15_suppl):7009–7009.
90. Pollyea DA, Pratz K, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Pullarkat V, et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Long term follow-up from a phase 1b study. *Am J Hematol*. 2021 Feb 1;96(2):208–17.
 91. Chua CC, Roberts AW, Reynolds J, Fong CY, Ting SB, Salmon JM, et al. Chemotherapy and Venetoclax in Elderly Acute Myeloid Leukemia Trial (CAVEAT): A Phase Ib Dose-Escalation Study of Venetoclax Combined With Modified Intensive Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 20;38(30):3506–17.
 92. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*. 2009 Dec;462(7274):739–44.
 93. Figueroa ME, Wahab OA, Lu C, Ward PS, Patel J, Shih A, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell*. 2010 Dec 14;18(6):553–67.
 94. Medeiros BC, Fathi AT, DiNardo CD, Pollyea DA, Chan SM, Swords R. Isocitrate dehydrogenase mutations in myeloid malignancies. *Leukemia*. 2017 Feb;31(2):272–81.
 95. Norsworthy KJ, Luo L, Hsu V, Gudi R, Dorff SE, Przepiora D, et al. FDA Approval Summary: Ivosidenib for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia with an Isocitrate Dehydrogenase-1 Mutation. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2019 Jun 1;25(11):3205–9.
 96. Norsworthy KJ, Mulkey F, Scott EC, Ward AF, Przepiora D, Charlab R, et al. Differentiation syndrome with ivosidenib and enasidenib treatment in patients with relapsed or refractory IDH-mutated AML: a U.S. Food and Drug Administration systematic analysis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2020 Aug 15;26(16):4280–8.
 97. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):2386–98.
 98. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Mims AS, Prince GT, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020 Feb 13;135(7):463–71.
 99. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, Mims AS, Pratz KW, Savona MR, et al. Ivosidenib or enasidenib combined with intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: a phase 1 study. *Blood*. 2021 Apr 1;137(13):1792–803.
 100. DiNardo CD, Stein AS, Stein EM, Fathi AT, Frankfurt O, Schuh AC, et al. Mutant Isocitrate Dehydrogenase 1 Inhibitor Ivosidenib in Combination With Azacitidine for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2021 Jan 1;39(1):57–65.

101. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017 Aug 10;130(6):722–31.
102. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, Pollyea DA, Stone RM, Altman JK, et al. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. *Blood*. 2019 Feb 14;133(7):676–87.
103. Pollyea DA, Tallman MS, de Botton S, Kantarjian HM, Collins R, Stein AS, et al. Enasidenib, an inhibitor of mutant IDH2 proteins, induces durable remissions in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019 Nov;33(11):2575–84.
104. DiNardo CD, Schuh AC, Stein EM, Montesinos P, Wei AH, Botton S de, et al. Enasidenib plus azacitidine versus azacitidine alone in patients with newly diagnosed, mutant-IDH2 acute myeloid leukaemia (AG221-AML-005): a single-arm, phase 1b and randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Nov 1;22(11):1597–608.
105. Venugopal S, Takahashi K, Daver N, Maiti A, Borthakur G, Loghavi S, et al. Efficacy and safety of enasidenib and azacitidine combination in patients with IDH2 mutated acute myeloid leukemia and not eligible for intensive chemotherapy. *Blood Cancer J*. 2022 Jan 25;12(1):10.

6. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Lara Divjak

Datum rođenja: 20. ožujak 1998.

Mjesto rođenja: Zagreb, Republika Hrvatska

ISKUSTVO

[kolovoz 2022.] klinička praksa

Klinika za radiologiju, LKH-Universitätsklinikum Graz, Austrija

OBRAZOVANJE

[rujan 2016. – rujan 2022.] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

[rujan 2012. – lipanj 2016.] XV. Gimnazija, Zagreb

[rujan 2004. – lipanj 2012.] OŠ Horvati, Zagreb

STRANI JEZICI

Engleski – C2 (Cambridge English Level 3 Certificate in ESOL International (Advanced))

Francuski – B2 (DELF B2)

Njemački – B2

Talijanski – B2

AKTIVNOSTI NA FAKULTETU

[rujan 2020. – lipanj 2022.] urednica rubrike Sport, Medicinar (časopis Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu)

[rujan 2019. – lipanj 2021.] član Vijeća Studentske sekcije za kardiologiju

[rujan 2020. – lipanj 2022.] projekt „Kuham za svoje srce“

[rujan 2019. – lipanj 2021.] projekt „Čuvajmo naše srce“

HOBIJI I INTERESI

Planinarenje, tenis, skijanje