



Smjernice za liječenje akutne mijeloične leukemije

2. verzija – svibanj 2024.

Mirta Mikulić, Pavle Rončević, Nadira Duraković, Margareta Radić Antolic, Ivana Franić Šimić, Antonija Babić, Koraljka Gjadrov, Željko Prka, Lana Desnica, Ante Vulić, Viktor Blaslov, Stefan Mrđenović, Radovan Vrhovac, Dubravka Sertić, Zinaida Perić, Vlatka Periša, Dragana Grohovac, Inga Mandac Smoljanović, Delfa Radić Krišto, Sunčica Ries, Hrvoje Lalić, Ranka Serventi Seiwert

Sadržaj

I. AML (non-APL, fit) 1. linija liječenja

1. AML bez flt3 mutacije
2. AML s flt3 mutacijom (ITD/TKD)
3. Gemtuzumab-ozogamicin za CD33+ AML povoljnog/intermedijarnog rizika
4. AML s promjenama vezanim uz mijelodisplaziju (AML-MRC) ili vezano uz prethodnu terapiju (T-AML)

II. AML (non-APL, fit) 2. linija liječenja

III. Dodaci

1. Dijagnostika AML prema ELN
2. Dijagnostika protočnom citometrijom i praćenje odgovora u AML
3. Citogenetski protokol za AML
4. Molekularna dijagnostika i praćenje odgovora u AML – zaključci sastanka Radne skupine 02/2024.

5. Hiperleukocitoza

6. Prevencija sindroma lize tumora

7. Zahvaćanje CNSa i profilaksa

8. Suportivna terapija

9. Procjena rizika prema Sororu

10. Procjena odgovora

11. Preporuke za maksimalne dopuštene doze antraciklina

12. ELN stratifikacija rizika

IV. AML *non-fit*

V. Literatura

VI. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica

I. 1. linija liječenja AML (non-APL, fit) (1)

- Novodijagnosticirana „de novo“ akutna mijeloična leukemija (AML) ili sekundarna AML prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (5. izdanje) ili ICC, osim akutne promijelocitne leukemije (APL) u bolesnika do 65-70 godina starosti bez značajnijih komorbiditeta
 - Obzirom da je prema novim klasifikacijama dijagnoza AML u nekim slučajevima moguća i kod <20%, odn. 10% blasta, odluku o trenutku započinjanju liječenja donosi nadležni hematolog
- Dijagnoza se postavlja temeljem analize aspirata koštane srži s nalazom citologije, imunofenotipizacije, citogenetike i molekularne genetike (mut. FLT3, NPM1, PML::RARA, CBFβ::MYH11, RUNX1::RUNX1T1) (Dodaci 1-4).
 - Nalazi citologije i imunofenotipizacije trebaju biti gotovi unutar jednog radnog dana, dok je nalaz molekularne genetike na mutaciju FLT3 kao i NPM1, te FISH na inv16 i t(8;21) važno izraditi unutar nekoliko dana zbog dodatnih modaliteta liječenja.
 - Dodatno se preporučuje učiniti i NGS (*next-generation sequencing*) kod svih novodijagnosticiranih bolesnika.
- Pri odluci o načinu liječenja, uzima se u obzir dob bolesnika, pogodnost za intenzivnu terapiju (komorbiditeti, srčana funkcija) (Dodatak 9), molekularne ili citogenetske promjene, ev. prethodeća maligna bolest

I. 1. linija liječenja AML (non-APL, fit) (2)

- U slučaju hiperleukocitoze ($L > 100$), liječenje se započinje citoredukcijom do postizanja $L \leq 30-50$, nakon čega slijedi uvodna terapija (indukcija).
Također se zbog povećanog rizika od razvoja sindroma lize tumora preporučuje citoredukcija i kod bolesnika s $L \geq 50$ (Dodatak 3).
- Preporuke za uvodno liječenje, konsolidaciju i održavanje, ovisno o karakteristikama bolesti, prikazane su na str. 5-10.
- Preporuke za broj konsolidacijskih ciklusa i terapiju održavanja ili liječenje transplantacijom krvotovrnih matičnih stanica (TKMS) navedene su odvojeno (str. 10. i 39.)
- U bolesnika sa sumnjom na infiltraciju CNSa potrebno je provesti dodatnu dijagnostiku i liječenje, a u bolesnika s povećanim rizikom infiltracije CNSa dijagnostiku i profilaktičku primjenu intratekalne terapije (Dodatak 7).
- Ukoliko postoji mogućnost, preporučuje se uključivanje bolesnika u kliničke studije

I. 1. linija liječenja: AML bez FLT3 mutacije*

Indukcija „3+7”	Citarabin 200 mg/m ² /24h D1-D7, daunorubicin 60 mg/m ² /15 min D1-D3 ili idarubicin 12 mg/m ² D1-D3 ili mitoksantron 10 mg/m ² D1-D3 Dob _≥ 60 ili score 5-9 prema Sorrowu: Citarabin 100-200 mg/m ² /24h D1-7, daunorubicin 45-60 mg/m ² /15 min D1-3, ili idarubicin 10-12 mg/m ² D1-3, ili mitoksantron 8-10 mg/m ² D1-3
Re-indukcija	Ponoviti 3+7 ili visoke doze citarabina ovisno o broju blasta
Konsolidacija Srednje visoke doze citarabina	Citarabin 1500 mg/ m ² iv kroz 3 h svakih 12h, D1-3; ili 1500 mg/m ² iv kroz 3 h D1-6 (alternativno citarabin 2000 mg/m ² doza/6 dana) Dob _≥ 60 ili score 5-9 prema Sorrowu: citarabin 1000 mg/ m ² iv kroz 3 h svakih 12h, D1-3; ili 1000 mg/m ² iv kroz 3 h D1-6
Održavanje**	Oralni azacitidin 300 mg D1-14 svakih 28 dana, do progresije*** Azacitidin s.c. - 75 mg/m ² /7dana/ciklus 28 dana [#]
TKMS – vidjeti odvojeno	

*za prevenciju sindroma lize tumora i suportivnu terapiju vidjeti Dodatak 6 i 8

** bolesnici u KR ili KRi kod kojih nije moguće nastaviti intenzivne konsolidacije ili TKSM

*** nije na listi HZZOa

[#] indikacija nije odobrena od EMAe/HZZO a

I. 1. linija liječenja: AML s FLT3 mutacijom (ITD/TKD)

<p>Indukcija „3+7”+ midostaurin</p>	<p>Citarabin 200 mg/m²/24h D1-D7, daunorubicin 60 mg/m²/15 min D1-D3 ili idarubicin 12 mg/m² D1-D3 ili mitoksantron 10 mg/m² D1-D3, midostaurin 2x50 mg po D8-21</p> <p>Dob_≥60 ili <i>score</i> 5-9 prema Sorroru: Citarabin 100-200 mg/m²/24h D1-7, daunorubicin 45-60 mg/m²/15 min D1-3, ili idarubicin 10-12 mg/m² D1-3, ili mitoksantron 8-10 mg/m² D1-3, midostaurin 2x50 mg po D8-21</p> <p>„3+7” + quizartinib*</p> <p>Za FLT3-ITD, quizartinib* D8-21 uz „3+7”</p>
<p>Re-indukcija</p>	<p>Ponoviti „3+7”+ midostaurin ili visoke doze citarabina s midostaurinom ovisno o broju blasta</p> <p>Za FLT3-ITD, „3+7”+ quizartinib*</p>
<p>Konsolidacija Srednje visoke doze citarabina + midostaurin</p> <p>Srednje visoke doze citarabina + quizartinib*</p>	<p>Citarabin 1500 mg/ m² iv kroz 3 h svakih 12h, D1-3; ili 1500 mg/m² iv kroz 3 h D1-6, midostaurin 2x50 mg po D8-21 (alternativno citarabin 1x dnevno kroz 6 dana) u svim ciklusima</p> <p>Dob_≥60 ili <i>score</i> 5-9 prema Sorroru: citarabin 1000 mg/ m² iv kroz 3 h svakih 12h, D1-3; ili 1000 mg/m² iv kroz 3 h D1-6, midostaurin 2x50 mg po D8-21 (alternativno citarabin 1x dnevno kroz 6 dana) u svim ciklusima</p> <p>Za FLT3-ITD, quizartinib* D8-14 uz visoke doze citarabina (citarabin 3g/m² svakih 12h D1,3,5) kod <60g; citarabin 1.5g/m² svakih 12h D1,3,5 kod >60g)</p>
<p>Održavanje</p>	<p>Midostaurin 2x50 mg po D1-28 kroz 12 ciklusa Sorafenib (FLT3-ITD) ** Gilteritinib** Quizartinib (FLT3-ITD)*</p>
<p>Transplantacija alogeničnih KMS – vidjeti odvojeno</p>	

* nije na listi HZZOa

** izvan indikacije

I. 1. linija liječenja: CD33+ AML povoljnog (ili intermedijarnog) rizika

Indukcija „3+7” + GO (gemtuzumab-ozogamicin)	Citarabin 200 mg/m ² /24h D1-D7; daunorubicin 60 mg/m ² /15 min D1-D3; GO 3 mg/m ² iv (max. 5 mg) D1,4,7 (alternativno D1) Dob _≥ 60 ili score 5-9 prema Sorrowu: Citarabin 100-200 mg/m ² /24h D1-7, daunorubicin 45-60 mg/m ² /15 min D1-3
Re-indukcija	Citarabin 1000 mg/m ² u 3h inf. svakih 12h D1-3; daunorubicin 60 mg/m ² D1-2 bez GO Dob _≥ 60 ili score 5-9 prema Sorrowu: Citarabin 500-1000 mg/m ² u 3h inf. svakih 12h D1-3; daunorubicin 45-60 mg/m ² D1-2 bez GO
Konsolidacija Srednje visoke doze citarabina	Citarabin 1500 mg/ m ² iv kroz 3 h svakih 12h, D1-3; ili 1500 mg/m ² iv kroz 3 h D1-6 2-4 ciklusa, daunorubicin 60 mg/m ² 1. dan 1. ciklus / daunorubicin 60 mg/m ² 1-2. dan 2. ciklus; GO 3 mg/m ² iv D1 max. 2 ciklusa Dob _≥ 60 ili score 5-9 prema Sorrowu: citarabin 1000 mg/ m ² iv kroz 3 h svakih 12h, D1-3; ili 1000 mg/m ² iv kroz 3 h D1-6 2-4 ciklusa, GO 3 mg/m ² iv D1 max. 2 ciklusa
Transplantacija alogeničnih KMS – vidjeti odvojeno	

I. 1. linija liječenja: AML s promjenama vezanim uz mijelodisplaziju (AML-MRC) ili vezano uz prethodnu terapiju (T-AML)

„3+7”	<p>Indukcija: Citarabin 200 mg/m²/24h D1-D7, daunorubicin 60 mg/m²/15 min D1-D3 ili idarubicin 12 mg/m² D1-D3 ili mitoksantron 10 mg/m² D1-D3; Dob_≥60 ili score 5-9 prema Sorroru: Citarabin 100-200 mg/m²/24h D1-7, daunorubicin 45-60 mg/m²/15 min D1-3, ili idarubicin 10-12 mg/m² D1-3, ili mitoksantron 8-10 mg/m² D1-3;</p> <p>Konsolidacija: Citarabin 1500 mg/ m² iv kroz 3 h svakih 12h, D1-3; ili 1500 mg/m² iv kroz 3 h D1-6 (alternativno citarabin 2000 mg/m² doza/6 dana) Dob_≥60 ili score 5-9 prema Sorroru: citarabin 1000 mg/ m² iv kroz 3 h svakih12h, D1-3; ili 1000 mg/m² iv kroz 3 h D1-6</p>
CLAG-M	Indukcija: Kladribin 5 mg/m ² iv D1–5; citarabin 2000 mg/m ² iv D1–5 (2 sata nakon infuzije kladribina); mitoksantron 10 mg/m ² iv D1–3; G-CSF 300 mg SC D0–5
FLAG-Ida	Fludarabin 30 mg/m ² iv D1-5, citarabine 2 g/m ² iv D1-5, idarubicin 10 mg/m ² iv D1-3, G-CSF 300 mcg/m ² , D-1-5
CPX-351	
Indukcija CPX-351	CPX-351 100 U/m ² : daunorubicin 44 mg/m ² i citarabin 100 mg/m ² iv kroz 90' D1,3,5
Re-indukcija	CPX-351 100 U/m ² : daunorubicin 44 mg/m ² i citarabin 100 mg/m ² iv kroz 90' D1,3
Konsolidacija CPX-351	CPX-351 65 U/m ² 1-2 ciklusa: daunorubicin 29 mg/m ² i citarabin 65 mg/m ² iv kroz 90' D1,3
VEN-AZA	Azacididin 75 mg/m ² s.c. D1-7, venetoklaks 400 mg po D1-28 (1. ciklus D1 100 mg - D2 200 mg – D3 400 mg)
Transplantacija alogeničnih KMS – vidjeti odvojeno	

I. 1. linija liječenja: mijeloidni sarkom

- **Izolirana ekstramedularna bolest – mijeloidni sarkom**
 - sistemska terapija – indukcija „3+7“ ± FLT3 inhibitor + radioterapija ostatne mase
 - Konsolidacija i TKMS kao bolest visokog rizika

I. Broj ciklusa konsolidacije

- Povoljni rizik – 2-4 ciklusa (2 ciklusa s GO + 2 ciklusa bez GO) uz molekularno praćenje – u slučaju MRD+ nakon 2 ciklusa konsolidacije uputiti na alogeničnu TKMS
- Povoljni rizik bez terapije GO, ili intermedijarni rizik, neg. MRD u koštanoj srži i u prikupljenom transplantatu - moguća ATKMS
- Intermedijarni rizik – 1-2 ciklusa, zatim alogenična TKMS, ovisno o vremenu do pronalaska darivatelja
- Nepovoljni rizik – 1-2 ciklusa, zatim alogenična TKMS, ovisno o vremenu do pronalaska darivatelja

II. 2. linija liječenja

- II. linija liječenja predviđena je za
 - bolesnike koji nisu postigli remisiju ili imaju progresivnu bolest nakon 1-2 ciklusa indukcije
 - bolesnike u relapsu
- Procjena odgovora na indukciju opisana je u Dodatku 10.

II. 2. linija liječenja AML (non-APL, fit)

Bolesnici koji su kandidati za intenzivnu kemoterapiju	
Srednje visoke doze citarabina + antraciklin	Srednje visoke doze citarabina – citarabin 500-1500 mg/m ² svakih 12h D1-6 + antraciklin koji nije primijenjen u prvom ciklusu: idarubicin 8-10 mg D 3-5 ili daunorubicin 45-60 mg D 1-3
CLAG-M	Indukcija: Kladribin 5 mg/m ² iv D1–5; citarabin 2000 mg/m ² iv d1–5 (2 sata nakon infuzije kladribina); mitoksantron 10 mg/m ² iv D1–3; G-CSF 300 mg SC d0–5
FLAG-Ida	Fludarabin 30 mg/m ² iv D1-5, citarabine 2 g/m ² iv D1-5, idarubicin 10 mg/m ² iv D1-3, G-CSF 300 mcg/m ² , D-1-5
Gilteritinib (AML s mutacijom <i>FLT3</i>)	120 mg po D1-28, svaka 4 tjedna
CLIA-venetoklaks	Indukcija: Kladribin 5 mg/m ² iv/1-2 h D1-5, citarabin 1500 mg/m ² (≤60 g) / citarabin 1000 mg/m ² (>60 g) iv/2h 3-6 h nakon početka inf. kladribina D1-5; idarubicin 10 mg/m ² iv D1-3; venetoklaks 400 mg po D2-8 Konsolidacija: Kladribin 5 mg/m ² iv/1-2 h D1-3, citarabin 1000 mg/m ² (≤60 g) / citarabin 750 mg/m ² (>60 g) iv/2h 3-6 h nakon početka inf. kladribina D1-3; idarubicin 8 mg/m ² iv D1-2; venetoklaks 400 mg po D2-8
Bolesnici koji nisu kandidati za intenzivnu kemoterapiju	
Venetoklaks-azacitidin	Azacitidin 75 mg/m ² s.c. D1-7, venetoklaks 400 mg po D1-28 (1. ciklus D1 100 mg - D2 200 mg – D3 400 mg)
Gilteritinib (AML s mutacijom <i>FLT3</i>)	Gilteritinib 120 mg po dnevno D1-28, svaka 4 tjedna, u mogućnost podizanja doze na 200 mg ; do progresije
Transplantacija alogeničnih KMS – vidjeti odvojeno	

III. Dodatak 1. Pretrage i postupci kod dijagnoze AML* - preporuke ELN

Pretrage i postupci	
<p>Pretrage za postavljanje dijagnoze Kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom Aspirat koštane srži Biopsija koštane srži – kod dobivanja neadekvatnog uzorka aspiracijom Imunofenotipizacija protočnom citometrijom</p>	
<p>Genetičke analize Citogenetika Probir na mutacije gena koje su neophodni za postavljanje dijagnoze i identificiranje mutacija za ciljanu terapiju <i>FLT3, IDH1, IDH2</i> <i>NPM1</i> <i>CEBPA, DDX41, TP53; ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2</i> Probir za preuredbe gena <i>PML::RARA, CBFβ::MYH11, RUNX1::RUNX1T1, KMT2A rearanžmani, BCR::ABL1,</i> Drugi fuzijski geni</p>	<p>Preporučeni rok za dobivanje nalaza: 5-7 dana</p> <p>3-5 dana 3-5 dana 1. Ciklus</p> <p>3-5 dana</p>
<p>Dodatne analize gena preporučene pri dijagnozi <i>ANKRD26, BCORL1, BRAF, CBL, CSF3R, DNMT3A, ETV6, GATA2, JAK2, KIT, KRAS, NRAS, NF1, PHF6, PPM1D, PTPN11, RAD21, SETBP1, TET2, WT1</i></p>	
<p>Anamneza Demografija i osobna anamneza Obiteljska anamneza Anamneza krvarenja Analiza komorbiditeta</p>	
<p>Dodatne pretrage i postupci Fizikalni pregled Status performans (ECOG/WHO skor) Gerijatrijska procjena (optional) Biokemija, koagulacija Serologija hepatitis A, B, C; HIV-1; CMV, EBV, HSV, VZV Test na trudnoću serum Procjena podobnosti za alogeničnu TKMS, tipizacija HLA RTG pluća, 12-kanalni EKG, UZV srca na indicaciju CT toraksa na indicaciju Lumbalna punkcija na indicaciju Informacija o krioprezervaciji sjemena i oocita--- Biobanka</p>	

*Prilagođeno prema preporukama ELN 2022 (Döhner et al. Blood 2022), za detalje molimo vidjeti originalnu publikaciju

III. Dodatak 2. Dijagnostika protočnom citometrijom i praćenje odgovora u AML – prema preporukama ELN-a (A. Babić)

Obrada dijagnostičkog uzorka

Uzorak: **KOŠTANA SRŽ** (EDTA – ljubičasti čep – na sobnoj temperaturi)

- iznimno periferna krv (u slučaju nemogućnosti dobivanja adekvatnog uzorka koštane srži)

- dostaviti u laboratorij unutar 24h
- usmeni nalaz javiti unutar 24h od dostave

Praćenje protočnom citometrijom (MRD)

Uzorak: **KOŠTANA SRŽ** (EDTA – ljubičasti čep – na sobnoj temperaturi)

-dostaviti u laboratorij unutar 24h

- Prikupljanje prvog aspirata (*eng. first pull*) koštane srži
- Preferira se dostupnost dijagnostičkog uzorka (u slučaju da je dijagnostika rađena u drugoj ustanovi dostaviti nalaz imunofenotipizacije pri dijagnozi)
- Integrirani LAIP i DfN pristup
- Akvizicija 500000-1000000 leukocita uz barem 100 vijabilnih stanica u ogradi blasta
- Određivanje limita detekcije (LOD) i limita kvantifikacije (LOQ) metode
- Pozitivan MRD $\geq 0.1\%$ leukemijskih stanica
- Tehnike liziranja i obilježavanja: *bulk lysis* ili *stain-lyse-wash*
- Praćenje u pacijenata koji nemaju definirane molekularne markere praćenja
- Točke praćenja:
 - Nakon 2 ciklusa uvodne terapije
 - Nakon završetka konsolidacijske terapije
 - Prije transplantacije krvotvornih matičnih stanica

Preuzeto i prilagođeno iz:

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345-1377.

2. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021;138(26):2753-2767.

Dijagnostika AML

Dijagnoza AML

Prekursorski biljezi	CD34, CD117, HLA-DR
Mijeloidni biljezi	Cit MPO, CD33, CD13
Mijeloidni biljezi sazrijevanja	CD11B, CD15, CD64, CD65
Monocitni biljezi	CD14, CD36, CD64, CD4, CD38, CD11c
Megakariocitni biljezi	CD41 (glikoprotein IIb/IIIa, CD61 (glikoprotein IIIa), CD36
Eritroidni biljezi	CD235a (glikoforin A), CD71, CD36

Dijagnoza MPAL

Mijeloidna loza	MPO (protočnom citometrijom, imunohistokemijom ili citokemijom) ili monocitna diferencijacija (barem 2 od sljedećih: nespecifična esteraza citokemijom, CD11c, CD14, CD64, lizozim) ili barem 2 mijeloidna biljega (npr. CD177, CD33, CD13)
T-loza	Jaki citCD3 (sa protutijelom za CD3 ϵ lanac) ili površinski CD3
B-loza	Jaki CD19 sa barem jednim od jako izraženih biljega: citCD79a, citCD22 ili CD10 ili slabi CD19 sa barem 2 jako izražena biljega: CD79a, CD22 ili CD10

Ključni MRD biljezi

CD34, CD117, CD45, CD33, CD13, CD56, CD7, HLA-DR
U slučaju monocitne loze dodati: CD64, CD11b, CD4

III. Dodatak 3. Citogenetski protokol za AML (I. Franić-Šimić)

Inicijalna dijagnostika:

Konvencionalna citogenetika (kariotipizacija):

Analiza 20 metafaza. Abnormalni klon=min 2/20 metafaza

FISH: MLL, inv(16), RARA, RUNX1/RUNX1T1

U slučaju <20 analiziranih metafaza: 5q31, 7q31, aberacije kromosoma 3

Procjena odgovora na terapiju:

Posttransplantacijski uzorci: min 20 analiziranih metafaza, FISH X/Y na 100 jezgara (kod donora suprotnog spola)

Monitoring:

Kariotipizacija (20 metafaza)

FISH na 100 interfaznih jezgara na inicijalne abnormalnosti

10 metafaza s početnim klonom=**relaps/refraktorna bolest**

Potvrda interfaznim FISH-om na inicijalne abnormalnosti

U slučaju negativnog citogenetskog nalaza, a kliničke sumnje na relaps, kreće se u citogenetski protokol od početka

Obrada dijagnostičkog uzorka – ELN 2022

Uzorak: **KOŠTANA SRŽ** (EDTA – ljubičasti čep - na ledu 2-8°C)

- iznimno periferna krv – mora biti >20% blasta

- ✓ izdvojiti DNA – pohraniti na 2-8°C – centri koji ne rade ili rade djelomičnu obradu pohraniti jedan alikvot za ARHIVU (volumena minimalno 20µl DNA $c_{min}=50ng/\mu l$, čistoće A260/A280≈1,8 do 2,0)
- ✓ izdvojiti RNA – pohraniti na -20°C (dugotrajno na -80°C)

1. Fuzijski prijepisi - TAT ≈ 14 dana (FISH – 5-7 dana*)

- a. *PML::RARA, CBFβ::MYH11, RUNX1::RUNX1T1* - kvalitativno kao potvrda translokacija (FISH)
- b. *KMT2A::MLLT3, DEK::NUP214* - kvalitativno kao potvrda translokacija (FISH)
- c. *BCR::ABL1* – obavezno odrediti **tip prijepisa** i navesti na nalazu: Major – e13a2, e14a2, e13a3, e14a3; minor – e1a2, e1a3

2. Mutacijski status *FLT3* – na nalazu obavezno navesti metodologiju, koji ekson/kodone pokriva analiza - TAT ≈ 3-5 dana

- a. Interna tandemska duplikacija (ITD) – u eksonima 14 i 15 (npr. Thiede C et al. Blood 2002;99:4326- 35.)
 - ako se dokazuje samo u eksonu 14 (Nakao i sur. 1996) – obavezno naznačiti da nije analiziran ekson 15
- b. Mutacije u tirozin kinaznoj domeni (TKD) – D835, I836 kodoni (npr. Murphy KM et al. J Mol Diagn. 2003;2:96-102)

3. Mutacijski status *NPM1* – na nalazu obavezno navesti tip mutacije (A – dupTCTG, B – insCATG, D – insCCTG) TAT ≈ 3-5 dana

- ✓ mutaciju dokazati analizom fragmenata na kapilarnoj elektroforezi (npr. Thiede C. et al (2006) Blood, 107(10):4011-4020)
- ✓ Odrediti tip mutacije Sangerovim sekvenciranjem ili NGSom
- ✓ Kvantificirati mutacije A, B i D - rezultat se izražava u postotku ili u broju kopija na 10⁴ kopija *ABL1*.

4. **NGS – ciljani panel gena** koji minimalno mora sadržavati: *FLT3, IDH1, IDH2, NPM1, CEBPA, DDX41, TP53, ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2*, a dodatna preporuka su: *ANKRD26, BCORL1, BRAF, CBL, CSF3R, DNMT3A, ETV6, GATA2, JAK2, KIT, KRAS, NRAS, NF1, PHF6, PPM1D, PTPN11, RAD21, SETBP1, TET2, WT1* (*Döhner H et al. Blood. 2022 Sep 22;140(12):1345-1377.) TAT ≈ kraj 1 ciklusa th

Praćenje – MRD molekularna - TAT ≈ 7-14 dana

➤ **nalaze molekularne analize upisati u otpusno pismo ili priložiti uz medicinsku dokumentaciju obavezno!**

koštana srž - **dijagnostički uzorak, nakon indukcije i konsolidacije**

praćenje: **svaka 3 mjeseca koštana srž ili svakih 6 tjedana periferna krv** (osjetljivost PK je 10 puta manja) prvih 24 mjeseca*

1. MRD fuzijski prijepisi

- a. *PML::RARA, CFBF::MYH11, RUNX1::RUNX1T1* - kvantitativno (kvalitativno nested PCRom)
- b. *KMT2A::MLLT3, DEK::NUP214* - kvalitativno nested PCRom
- c. *BCR::ABL1* - Major (e13a2, e14a2); minor (e1a2) – kvantitativno (ostali kvalitativno)

2. MRD *FLT3* - samo ITD samo u eksonu 14 (Nakao i sur. 1996) – kvalitativno

- nije moguće pratiti TKD niti ITD u eksonu 15 – preventivno se može raditi ITD samo u eksonu 14 uz napomenu da molekularna promjena nije dokazana kod dijagnoze – zbog mogućnosti evolucije *FLT3* TKD klonu u ITD klon

3. MRD *NPM1* - mutacije A, B i D - kvantitativno - rezultat se izražava u postotku ili u broju kopija na 10^4 kopija *ABL1*

4. MRD NGS nije dostupan u rutinskoj dijagnostici

RELAPS bolesti - učiniti kompletnu molekularnu obradu kao što je opisano za dijagnostičke uzorke (+ obavezno skladištenje uzorka DNA za dodatnu obradu).

Ukoliko pacijent mijenja ustanovu liječenja ili dolazi na transplantaciju u medicinskoj dokumentaciji mora biti naveden nalaz molekularne dijagnostike kako bi se omogućilo praćenje!

*Heuser M, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood. 2021 Dec 30;138(26):2753-2767.

III. Dodatak 5: Hiperleukocitoza $L > 100$

Hidroksiureja 50-60 mg/kg p.o. \pm deksametazon 2x8 mg/d/3 dana,

Ili u slučaju nedostatka odgovora

Citarabin 100 mg i.v./24h ili odmah započeti indukciju, prema odluci ordinarijusa, a preferabilno uz terapiju razburikazom

Kod simptomatske hiperleukocitoze:

Terapijska leukaferaza do postizanja $L \leq 100$ + hidroksiureja 50-60 mg/kg \pm deksametazon 1x8 mg/d/3 dana

III. Dodatak 6: Prevencija sindroma lize tumora – svi bolesnici, u tijeku citoredukcije ili intenzivne kemoterapije

- Hiperhidracija 3L/m²
- alopurinol 300 mg po – standard, ili
febeksostat 120 mg po – kod GF<30, ili
razburikaza 0.20 mg/kg/dan iv/30' – kod hiperleukocitoze >100
- + forsirana diureza: furosemid 2x40 mg i.v.
i alakalinizacija mokraće (npr. inf. 5% glukoze 1.0L+8.4%NaHCO₃ 200 ml)

III. Dodatak 7: Sumnja na infiltraciju CNS-a ili profilaksa CNS-a

1. Kod *de novo* AML i neuroloških simptoma učiniti CT ili MR mozga. Kada se isključi postojanje tumorske mase ili krvarenja, učiniti lumbalnu punkciju (LP). Ukoliko stanje bolesnika dozvoljava, odgoditi LP do nestanka blasta iz periferne krvi.
 - U slučaju postojanja tm. mase – prije LP učiniti pregled očne pozadine
 - Ako je LP pozitivna (citološki ili imunofenotipizacijom):
citarabin 40 mg i.t. ± ili MTX 15 mg i.t. 2xtjedno do negativizacije likvora, potom 1xtjedno 4-6 tjedana
 - Ako je LP negativna, a simptomi perzistiraju, potrebno je ponoviti LP
2. LP potrebno je učiniti i u tijeku indukcije i kod bolesnika bez simptoma, a koji imaju: AML s monocitnom diferencijacijom, MPAL i ekstramedularnu bolest
3. U odsustvu neuroloških simptoma, učiniti LP u 1KR i kod ostalih bolesnika s povišenim rizikom infiltracije CNS-a (monocitna diferencijacija, MPAL, L>40, ekstramedularna bolest, flt3+):
 - LP prije započinjanja prvog ciklusa konsolidacije
 - LP poz. (cito ili IF) Citarabin 40 mg i.t. ± ili MTX 15 mg it. 2xtjedno do negativizacije likvora, potom 1xtjedno 4-6 tjedana

III. Dodatak 8: Suportivna terapija uz intenzivnu kemoterapiju

- **Antiemetici** – granisetron u tijeku i neposredno nakon primjene kemoterapije 2x3 mg iv ± deksametazon 2x8 mg iv
- **Antimikrobna profilaksa** – u indukciji od početka kemoterapije, a u konsolidacijskim ciklusima po završetku kemoterapije; ukoliko nije već u tijeku antibiotsko/antifungalno liječenje
 1. U uvodnoj terapiji ili kod refraktorne bolesti - aciklovir 3x400 mg po, ciprofloksacin 2x500 mg po, posakonazol 2x300 mg loading, zatim 300 mg po
 2. Za vrijeme postremisijske kemoterapije - aciklovir 3x400 mg po, ciprofloksacin 2x500 mg po, flukonazol 400 mg po
- **Transfuzijsko liječenje**
 - transfuzije KE kod Hb<70-80 g/L
 - transfuzije KT kod T<10x10E9/L ili ranije u slučaju hemoraške dijateze, sepse ili krvarenja
 - U slučaju hiperleukocitoze održavati T>35, i po redukciji broja leukocita
- **Profilaksa kemijskog konjunktivitisa**

U tijeku primjene srednje visokih ili visokih doza citarabina, steroidne kapi za oči 4x na dan u oba oka

III. Dodatak 9: AML-CM procjena rizika prema Sorroru
 =HCT-CI+augmentirani HCT-CI+dob+skupina rizika prema ELN

Comorbidity	Definition	Score
The HCT-CI		
Arrhythmia	Any type of arrhythmia that has necessitated the delivery of a specific anti-arrhythmia treatment at any time point in the patient's past medical history.	1
Cardiac	Coronary artery disease, ⁹ congestive heart failure, myocardial infarction, or EF \leq 50%	1
Inflammatory bowel disease	Crohn's disease or ulcerative colitis requiring treatment at any time point in patient's past medical history.	1
Diabetes	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemic agents continuously for 4 weeks before start of treatment	1
Cerebrovascular disease	Transient Ischemic attack or cerebrovascular accident	1
Psychiatric disturbance	Any disorder requiring continuous treatments for 4 weeks before start of treatment	1
Hepatic, mild	Chronic hepatitis, bilirubin $>$ ULN to $1.5 \times$ ULN, or AST/ALT $>$ ULN to $2.5 \times$ ULN; using the closest value before start of treatment.	1
Obesity	Patients with a body mass index $>$ 35 kg/m ² for patients older than 18 years or a BMI-for-age of \geq 95th percentile for patients of \leq 18 years of age	1
Infection	Requiring antimicrobial treatment starting from before treatment and continued beyond day 0	1
Rheumatologic	Requiring specific treatment at any time point in the patient's past medical history	2
Peptic ulcer	Based on prior endoscopic or radiologic diagnosis	2
Moderate/severe renal	Creatinine clearance $<$ 45, if not available then serum creatinine $>$ 2 mg/dL using the closest value before start of treatment, on dialysis, or prior renal transplantation	2
Moderate pulmonary	Corrected D _i CO (via Dinakara equation) and/or FEV1 of 66%-80% or dyspnea on slight activity	2
Prior malignancy	Any prior malignancy to AML treated at any time point in the patient's past history.	3

Comorbidity	Definition	Score
	excluding non-melanoma skin cancer and other myeloid malignancies.	
Heart valve disease	Of at least moderate severity, prosthetic valve, or symptomatic mitral valve prolapse as detected by echocardiogram	3
Severe pulmonary	Corrected D _i CO (via Dinakara equation) and/or FEV1 \leq 65% or dyspnea at rest or requiring oxygen	3
Moderate/severe hepatic	Liver cirrhosis, bilirubin $>$ $1.5 \times$ ULN, or AST/ALT $>$ $2.5 \times$ ULN; using the closest value before start of treatment.	3
The Augmented HCT-CI = all the above + the following		
Comorbidity	Definition	Score
Hypoalbuminemia	Value of $<$ 3.5 g/dL; using the closest value before start of treatment.	1
Thrombocytopenia	Value of $<$ 20,000 cells/ μ L; using the closest value before start of treatment	1
Elevated LDH	Values of $>$ 200-1000 U/L; using the closest value before start of treatment.	1
Elevated LDH	Value of $>$ 1000 U/L; using the closest value before start of treatment.	2
The AML-CM = all the above + the following		
Component	Definition	Score
Age	50-59 years old	1
Age	\geq 60 years old	2
ELN cytogenetic/molecular risk groups	Intermediate	1
ELN cytogenetic/molecular risk groups	Adverse	2

Score 0-4 *fit*
 Score 5-9 - prema procjeni hematologa
 Score \geq 10 *non-fit*

III. Dodatak 10: Procjena odgovora nakon uvodne terapije

1. Citološka punkcija koštane srži D21 (samo citologija):

- <5% blasta – ponoviti na D28 radi potvrde KR
- \geq 5% blasta (perzistiranje blasta) –
 - kod značajnog smanjenja blasta za >50% na 5-25% primijeniti drugi ciklus uvodne terapije – isti kao prvi (bolesnici koji su u 1. ciklusu primili GO, drugi ciklus uvodne terapije bez GO)
 - \geq 25% blasta – srednje visoke doze citarabina – citarabin 500-1500 mg/m² svakih 12h D1-6 + antraciklin koji nije primijenjen u prvom ciklusu: idarubicin 8-10 mg D 3-5 ili daunorubicin 45-60 mg D 1-3
 - progresija – th. za R/R AML
- hipoplazija: pričekati oporavak i ponoviti punkciju
- graničan nalaz – ponoviti za 5-7 dana
- TP53+ bolesnici – nastaviti th. decitabinom 20 mg/m² D1-10 u ciklusima po 28 dana + venetoclax (off-label)

2. Citološka punkcija koštane srži D28 (citologija, imunofenotipizacija, PCR):

- Morfološki značajna rezidualna bolest bez hipocelularne KS – th. za R/R AML (>50% bl. u odnosu na ranije)
- značajna citoredukcija s niskim % rezidualnih blasta – pričekati oporavak i ponoviti punkciju
- Hipoplazija – pričekati oporavak i ponoviti punkciju
- kompletna remisija (KR) – postremisijska terapija

III. Dodatak 11: Preporuke za maksimalne kumulativne doze antraciklina

Drug	Maximum cumulative lifetime dose (mg/m²)	Conversion factor for mg/m² doxorubicin equivalent
Doxorubicin	550	1
Epirubicin	900	0.611
Daunorubicin	550	1
Idarubicin	150	3.667
Mitoxantrone	140	3.929

*Preporuka jest da se u tijeku cjelokupnog liječenja ne prelazi maksimalna ekvivalentna doza antraciklina, kako je navedeno u tablici

Cancer Calc - <https://www.cancercalc.com/anthracycline.php>

III. Dodatak 12. Stratifikacija rizika prema ELN 2022 ovisno o genetskim biljezima*

Kategorija rizika	Genetski poremećaj
Povoljni	t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1,‡ inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/ CBFB::MYH11,‡ Mutirani NPM1,§ bez FLT3-ITD bZIP in-frame mutacija CEBPAk
Intermedijarni	Mutirani NPM1,§ with FLT3-ITD <i>Wild-type</i> NPM1 with FLT3-ITD (bez genetskih poremećaja za visoki rizik) t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A,¶ Citogenetski i/ili molekularni poremećaji koji nisu klasificirani kao povoljni ili nepovoljni
Nepovoljni	t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged# t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/ GATA2, MECOM(EVI1) t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged 25 or del(5q); 27; 217/abn(17p) Kompleksni kariotip,** monosomalni kariotip†† Mutacije ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2‡‡ Mutirani TP53a

‡Istovremene mutacije KIT i/ili FLT3 gena ne mijenjaju kategoriju rizika

§AML with NPM1 mutation and adverse-risk cytogenetic abnormalities are categorized as adverse-risk.

K s povoljnim ishodom su povezane samo *in-frame* mutacije affecting *basic leucine zipper* (bZIP) regije CEBPA, i mono- i bialelne

¶ Prisustvo t(9;11)(p21.3;q23.3) je značajnije od ev. istovremenih genetskih poremećaja nepovoljnog rizika

Izuzev parcijalne tandem duplikacije (PTD) KMT2A.

**Kompleksni kariotip: ≥3 nepovezana kromosomska poremećaja bez istovremenih drugih definirajućih rponavljajućih genetskih poremećaja, izuzev hiperdiploidnog kariotipa s tri ili više trisomije ili polisomije bez strukturalnih poremećaja

††Monosomalni kariotip: prisustvo dvije ili više značajne monosomije (osim gubitka X ili Y) ili jedna autosomalna monosomija u kombinaciji s najmanje jednim strukturalnim kromosomskim poremećajem (izuzev CBF-AML)

‡‡U prisustvu značajki povoljnog rizika, ne ovi se biljezi ne smatraju nepovoljnima

aTP53 mutacija s min VAF-om 10%, bez obzira je li mutacija mono- ili bialelna; TP53 mutacije su značajno povezane s AML s kompleksnim ili monosomalnim kariotipom

IV. AML non-fit (1)

- “unfit” status procjenjuje kliničar
- Dijagnoza AML prema WHO (2022) odnosno ICC (2022)
- Obrada uključuje citologiju, imunofenotipizaciju, kariogram, FISH, molekularnu obradu te bi idealno trebala uključivati NGS (pitanje između ostalog TP53, ASXL1 te IDH mutacijskog statusa)- materijal koštana srž
- U većini slučajeva nije potreban hitan početak liječenja
- Početak liječenja venetoklaxsom (VCLX): podizanje doze lijeka ukoliko je moguće uputno je organizirati u bolničkim uvjetima ako su vrijednosti leukocita u perifernoj krvi $L > 25 \times 10^9/l$ (do kontrole brojeva hidroksiureja ili citarabin)

IV. AML non-fit (2)

- Zajedno u ciklusu primijeniti hipometilirajući agens (HMA)i VCLX
- Procjena odgovora prema ELN smjericama iz 2022.
 - ***Izostankom odgovora*** smatra se refraktorna bolest (RD) nakon analize koštane u zadanim vremenskim točkama.
- Ukoliko dođe do poboljšanja “performance status”(PS) pacijenta, može biti naknadno razmotren za intenzivnije načine liječenja, uključujući transplantaciju alogeničnih krvotvornih matičnih stanica

CR*,†,‡	Bone marrow blasts < 5%; absence of circulating blasts; absence of extramedullary disease; ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ (1,000/ μ L); platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ (100 000/ μ L)	
CRh*,†,‡	ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ (500/ μ L) and platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ (50 000/ μ L), otherwise all other CR criteria met	If CRh used, CRi should only include patients not meeting the definition of CRh
CRi*,†,‡	All CR criteria except for residual neutropenia < $1.0 \times 10^9/L$ (1,000/ μ L) or thrombocytopenia < $100 \times 10^9/L$ (100 000/ μ L)	
MLFS	Bone marrow blasts < 5%; absence of circulating blasts; absence of extramedullary disease; no hematologic recovery required	Marrow should not merely be "aplastic"; bone marrow spicules should be present; at least 200 cells should be enumerated in the aspirate or cellularity should be at least 10% in the biopsy. Mainly used in the context of phase 1-2 clinical trials
PR	All hematologic criteria of CR; decrease of bone marrow blast percentage to 5% to 25%; and decrease of pre-treatment bone marrow blast percentage by at least 50%	Mainly used in the context of phase 1-2 clinical trials
No response	Patients evaluable for response but not meeting the criteria for CR, CRh, CRi, MLFS or PR are categorized as having no response prior to the response landmark. Patients failing to achieve response by the designated landmark are designated as having refractory disease	
Nonevaluable for response	Non-evaluable for response will include patients lacking an adequate bone marrow response evaluation. This category will include patients with early death, withdrawal prior to response assessment, or a technically suboptimal bone marrow sample precluding assessment	

Response (if including assessment of MRD)§		
CR, CRh, or CRi without MRD‡ (CR _{MRD-} , CRh _{MRD-} , or CRi _{MRD-})	CR, CRh or CRi with MRD below a defined threshold for a genetic marker by qPCR, or by MFC. Response without MRD should be confirmed with a subsequent assessment at least 4 wk apart. The date of response without MRD is the first date in which the MRD was below the defined threshold Response with MRD detection at low-level (CR _{MRD-LL}) is included in this category of CR, CRh or CRi without MRD. CR _{MRD-LL} is currently only defined for <i>NPM1</i> -mutant and CBF-AML	Sensitivities vary by marker tested, and by method used; therefore, test used, tissue source and minimum assay sensitivity for evaluability should be reported; analyses should be done in experienced laboratories (centralized diagnostics)
Treatment failure		
Refractory disease	No CR, CRh or CRi at the response landmark, ie, after 2 courses of intensive induction treatment or a defined landmark, eg, 180 d after commencing less-intensive therapy	Patients not responding to a first cycle of 7 + 3 should be considered for a regimen containing higher doses of cytarabine
Relapsed disease (after CR, CRh or CRi)	Bone marrow blasts ≥ 5%; or reappearance of blasts in the blood in at least 2 peripheral blood samples at least one week apart; or development of extramedullary disease	
Treatment failure (if including assessment of MRD)§		
MRD relapse (after CR, CRh or CRi without MRD)	1. Conversion from MRD negativity to MRD positivity, independent of method, or 2. Increase of MRD copy numbers ≥ 1 log ₁₀ between any two positive samples in patients with CR _{MRD-LL} , CRh _{MRD-LL} or CRi _{MRD-LL} by qPCR The result of 1. or 2. should be rapidly confirmed in a second consecutive sample from the same tissue source	Test methodology, sensitivity of the assay, and cutoff values used must be reported; analyses should be done in experienced laboratories (centralized diagnostics)

IV. 1. Linija liječenja – prethodno neliječeni

- HMA (AZA 75 mg/m² d. 1-7 ili DEC 20 mg/m² d.1-5/10) + VCLX 400 mg/d 1-28
- Citarabin 20 mg/m² sc d. 1-10 + VCLX 600 mg/d 1-28
- Liječenje se provodi do izostanka odgovora ili neprihvatljive toksičnosti
- Kontrolna evaluacija najkasnije nakon 3. ciklusa liječenja

IV. 1. Linija liječenja – MDS liječen HMA u progresiji u AML

- VCLX 400 mg/d 1-28 nadodan uz postojeći HMA
- VCLX 400 mg/d 1-28 nadodan uz izmjenu HMA (azacitidin -> decitabin, decitabin -> azacitidin)
- VCLX 600 mg/d 1-28 uz citarabin 20 mg/m² sc/d 1-10
- Liječenje se provodi do izostanka odgovora ili neprihvatljive toksičnosti
- Kontrolna evaluacija najkasnije nakon 3. ciklusa liječenja s VCLX

IV. 1. Linija liječenja – AML s IDH1 R132 mutacijom

- IVO 500 mg po D1-28 AZA 75 mg/m² d. 1-7 (kontrola nakon 6 mjeseci terapije)
- AZA 75 mg/m² + VCLX 400 mg/d 1-28
- Citarabin 20 mg/m² sc d. 1-10 + VCLX 600 mg/d 1-28
- Za AZA+VEN i citarabin+VEN smjernica po pitanju kontrole kao za de novo AML

IV. 2. linija liječenja – AML prethodno liječena bez postignutog odgovora, bez provedenog liječenja inhibitorom *bcl2* proteina

- Ako je inicijalno liječenje provedeno citarabinom:
 - HMA (AZA 75 mg/m² d. 1-7 ili DEC 20 mg/m² d.1-5/10) + VCLX 400 mg/d 1-28
- Ako je inicijalno liječenje provedeno HMA:
 - Citarabin 20 mg/m² sc d. 1-10 + VCLX 600 mg/d 1-28
 - VCLX 400 mg/d 1-28 nadodan uz postojeći HMA
 - VCLX 400 mg/d 1-28 uz izmjenu HMA (AZA -> DEC*, DEC -> AZA)
- Liječenje se nastavlja do izostanka odgovora ili neprihvatljive toksičnosti
- Kontrolna evaluacija najkasnije nakon 3. ciklusa liječenja VCLX

IV. 2. Linija liječenja – AML s FLT3 ITD/TKD mutacijom

- Gilteritinib 120-200 mg dnevno
- Liječenje se provodi do izostanka odgovora ili neprihvatljive toksičnosti
- Kontrolna evaluacija najkasnije nakon 3. ciklusa liječenja, uz mogućnost provođenja evaluacije nakon 1. ciklusa zbog potrebe eskalacije terapije na 200 mg

IV. 2. linija liječenja – AML bez odgovora na VCLX

- Ukoliko nema odgovora na HMA+VCLX, prekida se primjena VCLX, a nastavlja se ili HMA (uz izmjenu preparata ako je moguće), ili se provodi liječenje niskim dozama citarabina
- Ukoliko nema odgovora na citarabin + VCLX, prekida se liječenje VCLX, a nastavlja se s primjenom HMA
- Kontrola bolesti tioguaninom i HU, najbolje dostupne terapije odnosno BSC (best supportive care, najbolje potporne terapije)

V. Literatura (1)

1. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia, Courtney D. DiNardo et al, N Engl J Med 2020; 383:617-629, DOI: 10.1056/NEJMoa2012971
2. Clinical Experience With the BCL2-inhibitor Venetoclax in Combination Therapy for Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia and Related Myeloid Malignancies, DiNardo et al., Am J Hematol. 2018 Mar;93(3):401-407
3. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel, Dohner et al, Blood 2017 Jan 26; 129(4): 424–447.
4. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN, *Blood* (2022) 140 (12): 1345–1377.
5. Durable Remissions with Ivosidenib in *IDH1*-Mutated Relapsed or Refractory AML, DiNardo et al, N Engl J Med 2018; 378:2386-2398
6. Enasidenib, an inhibitor of mutant IDH2 proteins, induces durable remissions in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia, Pollyea et al, *Leukemia*, 33, p. 2575–2584(2019)
7. Evidence for selective benefit of sequential treatment with azanucleosides in patients with myelodysplastic syndromes (MDS)., [Rami S. Komrokji](#) et al, JCO, Vol 31, No15
8. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory *FLT3*-Mutated AML, Perl et al., N Engl J Med 2019; 381:1728-1740
9. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data, Arber et al
10. Ivosidenib (AG-120) Induced Durable Remissions and Transfusion Independence in Patients with IDH1-Mutant Untreated AML: Results from a Phase 1 Dose Escalation and Expansion Study, *Blood* (2018) 132 (Supplement 1): 561.

V. Literatura (2)

11. Ivosidenib and Azacitidine in *IDH1*-Mutated Acute Myeloid Leukemia, N Engl J Med 2022; 386:1519-1531 DOI: 10.1056/NEJMoa2117344
12. Randomized Comparison of Low Dose Cytarabine With or Without Glasdegib in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome Cortes et al., Leukemia. 2019 Feb;33(2):379-389
13. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, Daniel A. Arber et al., Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405
14. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/ Dendritic Neoplasms, Khoury et al
15. *TP53* and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes, Welch et al, N Engl J Med 2016; 375:2023-2036
16. Treatment of Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes After Failure of Hypomethylating Agents, Rami Kromokji, Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2015-06-01, Volume 15, Pages S56-S59
17. Venetoclax Combined With Decitabine or Azacitidine in Treatment-Naive, Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia, Courtney di Nardo et al., Blood. 2019 Jan 3;133(1):7-17.
18. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study, Wei et al., J Clin Oncol. 2019 May 20;37(15):1277-1284
19. Venetoclax in patients with AML refractory to HMA-s, a multicenter historical prospective study, Ann Hematol 98, 1927-1932

VI. Indikacije za alogeničnu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica bolesnika oboljelih od akutne mijeloične leukemije

- U donošenju odluke da li je u određeni bolesnik kandidat za liječenje alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (KMS) u obzir treba uzeti:
 - da li je alogenična transplantacija optimalan pristup liječenju leukemije
 - da li je liječenje transplantacijom moguće uzimajući u obzir ukupno zdravlje oboljelog, komorbiditete, stanje leukemije (ostatna bolest), dostupnost darivatelja i izvor transplantata
- u procjeni ukupnog zdravlja i komorbiditeta oboljelog preporuča se koristiti indeks komorbiditeta za transplantaciju KMS (HCT-CI od engl. Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index) odnosno njegovu inačicu koja u obzir uzima i dob za starije bolesnike. Ukoliko je vrijednost indeksa ≥ 3 smrtnost povezana s transplantacijom značajno je viša

VI. HCT-CI indeks

<https://www.mdcalc.com/calc/3980/hematopoietic-cell-transplantation-specific-comorbidity-index-hct-ci>

<http://www.hctci.org/home/calculator>

Comorbidity	Definitions of comorbidities included in the HCT-CI	HCT-CI weighted scores
Arrhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias	1
Cardiac	Coronary artery disease, congestive heart failure, myocardial infarction, or EF < 50%	1
Inflammatory bowel disease	Crohn's disease or ulcerative colitis	1
Diabetes	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemics but not diet alone	1
Cerebrovascular disease	Transient ischemic attack or cerebrovascular accident	1
Psychiatric disturbance	Depression or anxiety requiring psychiatric consult or treatment	1
Hepatic, mild	Chronic hepatitis, bilirubin > ULN to 1.5 x ULN, or AST/ALT > ULN to 2.5 x ULN	1
Obesity	Patients with a body mass index > 35 kg/m ²	1
Infection	Requiring continuation of antimicrobial treatment after day 0	1
Rheumatologic	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, or polymyalgia rheumatic	2
Peptic ulcer	Requiring treatment	2
Moderate/severe renal	Serum creatinine > 2 mg/dL, on dialysis, or prior renal transplantation	2
Moderate pulmonary	DLco and/or FEV1 66%-80% or dyspnea on slight activity	2
Prior solid tumor	Treated at any time point in the patient's past history, excluding nonmelanoma skin cancer	3
Heart valve disease	Except mitral valve prolapse	3
Severe pulmonary	DLco and/or FEV1 < 65% or dyspnea at rest or requiring oxygen	3
Moderate/severe hepatic	Liver cirrhosis, bilirubin > 1.5 x ULN, or AST/ALT > 2.5 x ULN	3

Sorrer, M. et al Blood 2005;106: 2912-2919

VI. Bolesnici u prvoj kompletnoj remisiji, s povoljnim rizikom prema ELN 2022

- Pacijenti s povoljnom prognozom prema ELN 2022 kriterijima (CBF leukemije, t(8,21) ili inv(16), CEBPA ili NPM1+FLT3ITD-mutacijski status)
 - ukoliko ne postignu molekularnu remisiju nakon drugog ciklusa kemoterapije trebaju biti razmotreni za alogeničnu transplantaciju KMS
 - ukoliko im za postizanje citološke remisije treba više od dva ciklusa indukcije trebaju biti razmotreni za alogeničnu transplantaciju KMS

VI. Bolesnici u prvoj kompletnoj remisiji, s intermedijarnim rizikom prema ELN 2022

- Trebaju biti razmotreni za alogeničnu transplantaciju KMS u prvoj kompletnoj remisiji HLA-identičnog srodnog ili zadovoljavajuće podudarnog nesrodnog darivatelja (10/10 ili 9/10). Ukoliko takav darivatelj nije dostupan može se razmotriti transplantacija od srodnog haploidentičnog darivatelja.
- Prihvatljiva terapijska opcija je učiniti autolognu transplantaciju KMS ukoliko je bolesnik MRD negativan¹⁻³

¹ Han, L. et al. Post-Remission Measurable Residual Disease Directs Treatment Choice and Improves Outcomes for Patients with Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia in CR1. *Int. J. Hematol.* 2022, 116, 892–901

² Venditti, A. et al. GIMEMA AML1310 Trial of Risk-Adapted, MRD-Directed Therapy for Young Adults with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 2019, 134, 935–945.

³ Tettero, J.M.; et al. Measurable Residual Disease-Guided Therapy in Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia Patients Is a Valuable Strategy in Reducing Allogeneic Transplantation without Negatively Affecting Survival. *Haematologica* 2023, 108, 2794–2798.

VI. Bolesnici u prvoj kompletnoj remisiji, s nepovoljnim rizikom prema ELN 2022

- Trebaju biti razmotreni za alogeničnu transplantaciju u prvoj kompletnoj remisiji od HLA-identičnog srodnog, zadovoljavajuće podudarnog nesrodnog darivatelja (10/10 ili 9/10), ili srodnog haploidentičnog darivatelja

VI. Bolesnici u drugoj kompletnoj remisiji

- Bez obzira na rizik prema ELN-u trebaju biti razmotreni za alogeničnu transplantaciju od HLA-identičnog srodnog, zadovoljavajuće podudarnog nesrodnog darivatelja (10/10 ili 9/10), ili srodnog haploidentičnog darivatelja.
- Autologna transplatacije nije preporučena kao terapijska opcija u drugoj kompletnoj remisiji.

VI. Bolesnici koji nisu u remisiji

- Alogenična transplantacija se može razmotriti u bolesnika koji nisu postigli kompletnu remisiju
 - ukoliko postoji podudaran i dostupan HLA-identični srodni, zadovoljavajuće podudaran nesrodni (10/10 ili 9/10), ili srodni haploidentični darivatelj
 - i ukoliko se procijeni da je bolesnik podoban za liječenje transplantacijom
- Autologna transplatacije nije preporučena kao terapijska opcija u bolesnika koji nisu u kompletnoj remisiji