

# ZNAČENJE DULJINA MUTIRANIH PRIJEPISA FLT3 GENA KOD BOLESNIKA S AKUTNOM MIJELOIČNOM LEUKEMIJOM (AML) I NJIHOV UTJECAJ NA PROGNOZU



OSTOJIĆ A.<sup>1</sup>, Vrhovac R.<sup>1,2</sup>, Zadro R.<sup>2,3</sup>, Radić Antolice M.<sup>3</sup>, Duraković N.<sup>1,2</sup>, Rončević P.<sup>1</sup>, Sertić D.<sup>1</sup>, Serventi-Seiwerth R.<sup>1</sup>, Labar B.<sup>1,2</sup>, Nemet D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>KBC Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za hematologiju | <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet

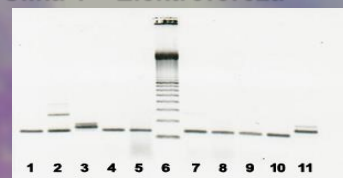
<sup>3</sup>KBC Zagreb, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinička jedinica za specijalnu i molekularnu hematologiju, Zagreb, Hrvatska

**CILJ:** Mutacija FLT3 gena (FLT3-ITD) jedan je od prognostičkih faktora rizika koji određuje način liječenja AML, ponajprije u postremisijskom razdoblju. Cilj ovog rada je retrospektivnom studijom ispitati (i) učestalost FLT3-ITD mutacije u AML i (ii) utvrdi važnost dužine sekvencije FLT3-ITD na prognozu AML.

**METODE:** Prisutnost FLT3/ITD detektirana je elektroforetskim razdvajanjem umnoženih produkata na 3%-tnom gelu agaroze nakon alel specifične reakcije lančane polimeraze (PCR) (Nakao i sur. Leukemia 1996;10:1911-8.) iz uzorka koštane srži (Slika 1). Bolesnici su temeljem duljine sekvencije FLT3-ITD svrstani u skupine s kraćom (<23 tripleta) ili dužom sekvencom (≥23 tripleta). Ispitivanje je provedeno retrospektivno te su korišteni molekularni, laboratorijski i klinički podaci bolesnika koji su liječeni u razdoblju od veljače 1996. do svibnja 2013. godine.

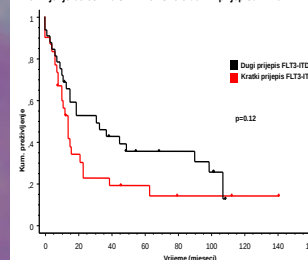
**REZULTATI:** U sedmogodišnjem razdoblju od 2003. do 2010. godine u 35 (22%) od ukupno 159 testiranih bolesnika oboljelih od AML dokazana je FLT3-ITD mutacija (Slika 2). Od veljače 1996. do svibnja 2013. godine FLT3-ITD mutacija dokazana je kod ukupno 62 bolesnika s AML dostupnih analizi. Njih 30 je imalo kratki, a 32 dugi prijelaz FLT3-ITD. Bolesnici u ove dvije skupine se nisu značajnije razlikovali s obzirom na dob (medijan 46 godina; raspon 24-77, te 50; 20-76 istim redom,  $p=0,56$ ), spol, medijan praćenja i način liječenja. Neovisno o načinu liječenja, opažen je trend duljeg preživljavanja u bolesnika s dugim prijelazom od onih s kratkim prijelazom FLT3-ITD (medijan 31 mjesec prema 14 mjeseca, Slika 3). Ova razlika nije statistički značajna ( $p=0,12$ ). Bolesnici liječeni alogenom transplantacijom pokazuju značajno bolje preživljenje u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni drugim oblicima terapije (Slika 4). Ukupno je 9 bolesnika liječeno alogenom transplantacijom (1 s kraćim, 8 s dužim FLT3-ITD prijelazom), a uz medijan praćenja od 39 mjeseci (raspon 7-141), vjerojatnost njihovog 10-godišnjeg preživljenja iznosi 56%.

Slika 1 – Elektroforeza



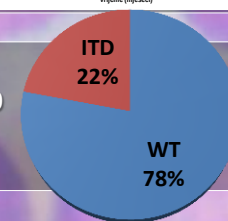
1, 4, 5, 7-10: FLT3WT/WT; 2: FLT3WT/ITD; 3, 11 FLT3-/ITD (hemizigot); 6 molekularni biljeg 100 pb

Slika 3. Preživljenje bolesnika s AML ovisno o dužini prijelaza FLT3-ITD

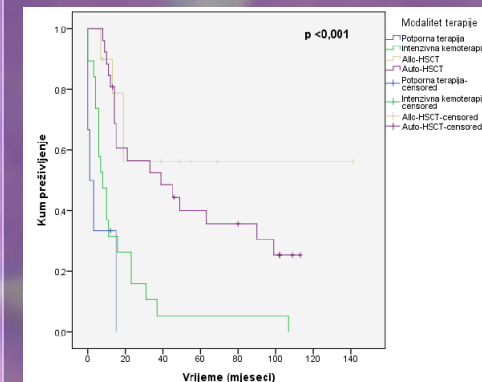


Slika 2 - Incidencija FLT3-ITD mutacije u sedmogodišnjem razdoblju od 2003. do 2010. godine

N = 159



Slika 4 – Kumulativno preživljenje ovisno o primjenjenoj terapiji



6. Hrvatski kongres hematologa i transfuziologa

Poster HP8-05

20 - 23.03.2014., Rovinj

**ZAKLJUČAK:** U populaciji bolesnika liječenih u našoj ustanovi incidencija FLT3-ITD mutacije iznosi oko 22%, što je u skladu s rezultatima dosadašnjih studija. Najbolji rezultati liječenja bolesnika s AML i FLT3-ITD u KBC Zagreb postižu se transplantacijom alogernih krvotvornih matičnih stanica. Dužina FLT3-ITD prijelaza možda ima i dodatnu prognostičku vrijednost u AML. U skladu i s rezultatima drugih istraživanja, i u naših se bolesnika čini da oni s kraćim FLT3-ITD prijelazom imaju lošiju prognozu pa ove bolesnike treba liječiti transplantacijom alogernih krvotvornih matičnih stanica od srodnog, nesrodnog ili haploidentičnog donora. Optimalan način liječenja bolesnika s dužim prijelazom FLT3-ITD treba istražiti u prospektivnom randomiziranom multicentričnom kliničkom ispitivanju.