

# Visszatérő genetikai eltérések vizsgálata akut myeloid leukémiában az új célzott terápiák tükrében

Krizsán Szilvia<sup>1</sup>, Dénes Zsófia<sup>1</sup>, Gángó Ambrus<sup>1</sup>, Gerecs Bence<sup>1</sup>, Demeter Judit<sup>2</sup>,  
Nagy Zsolt<sup>2</sup>, Tárkányi Ilona<sup>2</sup>, Masszi Tamás<sup>3</sup>, Farkas Péter<sup>3</sup>, Masszi András<sup>3</sup>,  
Szombath Gergely<sup>3</sup>, Benedek Szabolcs<sup>3</sup>, Várkonyi Judit<sup>3</sup>, Horváth Laura<sup>3</sup>,  
Nagy Zsolt<sup>4</sup>, Radványi Gáspár<sup>4</sup>, Takács István<sup>4</sup>, Hamed Aryan<sup>5</sup>, Lázár Zsolt<sup>5</sup>,  
Süveges Erzsébet<sup>6</sup>, Kárpáti Ágnes<sup>6</sup>, Plander Márk<sup>7</sup>, Szendrei Tamás<sup>7</sup>, Pál Katalin<sup>8</sup>,  
Gurzó Mihály<sup>9</sup>, Jakucs János<sup>10</sup>, Egyed Miklós<sup>11</sup>, Bödör Csaba<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Magyar Tudományos Akadémia, Semmelweis Egyetem Lendület Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport,  
Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>4</sup>Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Miskolc

<sup>5</sup>Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr

<sup>6</sup>Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest

<sup>7</sup>Markusovszky Egyetemi Oktató Kórház, Szombathely

<sup>8</sup>Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Székesfehérvár

<sup>9</sup>Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét

<sup>10</sup>Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, Gyula

<sup>11</sup>Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár

Az akut myeloid leukémia (AML) osztályozásának és rizikóbecslésének alapjául a citogenetikai eltérések szolgálnak, azonban az elmúlt években az új generációs szekvenálásnak (NGS) köszönhetően nagy előrelépések történtek az AML genom szintű feltérképezésében. Az újonnan megismert genetikai eltérések diagnosztikus és prognosztikus jelentőséggel bírnak, így mára a nemzetközi ajánlásokba is felvételre kerültek. Az AML kezelése terén az elmúlt évtizedekben nem következett be jelentős változás, azonban a visszatérő génmutációk azonosítása révén több célzott terápiás gyógyszer került kifejlesztésre.

Jelen tanulmányunk célja a hazai AML-es betegpopulációban előforduló citogenetikai és molekuláris genetikai eltérések gyakoriságának meghatározása, különös tekintettel azokra a mutációkra, melyekkel szemben már léteznek célzott terápiák.

329 AML-es beteg esetében végeztük el az *IDH1*, *IDH2* és *FLT3*-TKD mutációanalízist hagyományos Sanger-szekvenálással, míg az *FLT3*-ITD, *NPM1* és *CEBPA* mutációs státusz, valamint a citogenetikai vizsgálatok eredményei rendelkezésünkre álltak, mivel a diagnosztikus rutin részét képezik.

Az általunk vizsgált betegpopuláció 51,4%-ában mutattunk ki kromoszómaeltérést, melyek közül leggyakrabban a  $-5/\text{del}(5q)$  (10,6%), 8-as trizómia (7,9%), a  $t(15;17)$  (7,9%) valamint a  $-7/\text{del}(7q)$  (7,5%) fordult elő, míg a betegek fennmaradó 48,6%-a normál kariotípussal rendelkezett. A mutációanalízis eredményeképpen a betegek 7,0%-ában volt kimutatható az *IDH1*-, 13,4%-ában az *IDH2*-, 5,8%-ában az *FLT3*-TKD-, 22,4%-ában *FLT3*-ITD-, 27,3%-ában *NPM1*-, valamint 7,1%-ában *CEBPA*-mutáció. A genetikai eltéréseken alapuló Európai LeukémiaNet (ELN) 2017-es ajánlása szerint elvégzett rizikóbesorolás során szignifikáns különbség volt kimutatható a rizikócsoporthoz tartozásuk között: a medián teljes túlélési idő a kedvező rizikócsoporthoz tartozókban 34,7 hónap, az intermedier rizikócsoporthoz tartozókban 10,0 hónap, míg a kedvezőtlen rizikócsoporthoz tartozókban 3,7 hónap volt ( $p < 0,0001$ ).

Eredményeink azt mutatják, hogy az AML-es betegek közel fele hordoz olyan génmutációt, mellyel szemben már rendelkezünk célzott terápiával. Reményeink szerint a jövőben további támadáspontok is azonosításra kerülnek, és ezáltal az

\*Levelezési cím: Dr. Bödör Csaba, Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Üllői út 26, 1085 Budapest; Tel.: 0036-1-215-7300/54462; E-mail: bodor.csaba1@med.semmelweis-univ.hu

AML-es betegek kezelésében is megvalósulhat a mutáció státuszon alapuló személyre szabott célzott kezelés, ami növelheti a betegek várható élettartamát.

**Kulcsszavak:** akut myeloid leukémia, mutációanalízis, prognosztika, célzott terápia

## Analysis of recurrent genetic abnormalities in acute myeloid leukemia in the context of novel targeted therapies

The classification and prognostication of acute myeloid leukaemia (AML) is based on detection of cytogenetic aberration, but the advent in the next generation sequencing (NGS) technologies leads to a better insight into the mutational landscape of AML. These newly recognized genetic alterations are now part of the international recommendations as they have diagnostic as well as prognostic significance. No major advances have been achieved in the treatment of AML in the last decades, however, as a result of recognition of recurrent AML-associated mutations, several new targeted therapies have been developed in the past few years.

The aim of our research was to determine the frequency of cytogenetic alterations along with recurrent gene mutations, with special attention to those, which represent targets of newly approved therapies in AML.

Sanger sequencing was applied in 329 AML patients to determine the *IDH1*, *IDH2* and *FLT3*-TKD mutational status, while the mutational status of *FLT3*-ITD, *NPM1* and *CEBPA* and the results of karyotyping were available as part of the standard diagnostic algorithm.

Chromosomal abnormalities were detected in 51,4% of patients, with  $-5/\text{del}(5q)$  (10.6%), trisomy 8 (7.9%),  $t(15;17)$  (7.9%) and  $-7/\text{del}(7q)$  (7.5%) representing the most frequent alterations, while 48,6% of patients carried a normal karyotype. We detected *IDH1* mutations in 7.0%, *IDH2* mutations in 13.4%, *FLT3*-TKD mutations 5.8%, *FLT3*-ITD mutations in 22.4%, *NPM1* mutations in 27.3% and *CEBPA* mutations in 7.1% of patients. Risk stratification was performed according to the recommendations of European Leukemia NET (ELN-2017) with significant differences observed in overall survival (OS) among the risk groups. The median OS was 34.7 months in the favourable risk group, 10.0 months in the intermediate and 3.7 months in the adverse group ( $p < 0.0001$ ).

Our results demonstrate that nearly half of the AML patients in our cohort carry mutations targetable by the newly approved agents in AML. The initial encouraging results using the novel targeted therapies may envision the long-awaited breakthrough in the treatment of AML. We hope that further targetable AML-associated mutations will be identified in the future leading to a more personalized treatment with the promise of further improvements in survival.

**Keywords:** acute myeloid leukemia, mutational analysis, prognosis, targeted therapy

(Beérkezett: 2019. február 15.; elfogadva: 2019. május 17.)

### Rövidítések

AML = akut myeloid leukémia; *ASXL1* = additional sex combs like 1; *CEBPA* = CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha; *DNMT3A* = DNS citozin-metil-transzferáz 3A; ELN = Európai LeukémiaNet; *FLT3* = fms-szerű tirozin-kináz; *IDH* = izocitrát-dehidrogenáz; ITD = internal tandem duplication, MRD = minimális/mérhető reziduális betegség, NCCN = National Comprehensive Cancer Network, NGS = (next generation sequencing) új generációs szekvenálás; *NPM1* = nucleophosmin 1; *NRAS* = neuroblastoma RAS viral oncogene homolog; OS = teljes túlélés; *RUNX1* = runt related transcription factor 1; *SRSF2* = szerin/arginin gazdag splicing faktor 2; *TET2* = ten-eleven-translocation-2; TKD = tirozin-kináz domén; *TP53* = tumor protein 53; WHO = (World Health Organisation) Egészségügyi Világszervezet

Az akut myeloid leukémia (AML) a myeloid sejtek klonális megbetegedése, melyre a differenciálódásban gátolt, éretlen myeloid sejtek felszaporodása jellemző. Az AML a leggyakoribb felnőttkori akut leukémia a fejlett országok-

ban, incidenciája 4,3/100 000 fő/év [1]. A betegség előfordulási gyakorisága az életkorral párhuzamosan nő, a betegek medián életkora diagnózisukkor 68 év [2]. A betegség napjainkban is a magas letalitású kórképek közé tartozik, a 18–60 év közötti betegek 5 éves teljes túlélése (OS) 35–40%, 60 év felett azonban mindössze 5–15% [3]. Az elmúlt évtizedben a legtöbb hematológiai malignitás kezelésében jelentős előrelépések történtek a célzott terápiák bevezetésével, azonban az AML terápiájában ez az áttörés még várat magára. A betegség kezelése napjainkban is döntően az 1973-ban bevezetett úgynevezett „7+3”-as kezelési sémán alapszik, és ehhez képest igazán jelentős változás nem következett be az elmúlt évtizedekben [4, 5].

Az AML Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) szerinti osztályozásának és rizikóbecslésének alapjául a citogenetikai eltérések szolgálnak, melyeket hagyományos sávozási technikával, valamint fluoreszcens *in situ* hibridizációval lehet detektálni [6]. Az AML-es betegek közel 50%-ában lehet kimutatni valamilyen, a betegség patogenezisében bizonyítottan szerepet játszó kromoszómaeltérést [7]. Az ELN legújabb ajánlása szerint a  $t(15;17)$ ,  $t(8;21)$ ,  $inv(16)$  vagy  $t(16;16)$  kedvező

prognózissal jár, a t(9;11) intermedier, míg a t(6;9), inv(3), -5/-5q, -7, -17/-17p kedvezőtlen prognózissal bír [6]. A betegek mintegy 40–50%-a azonban nem hordoz kromoszómaeltérést, úgynevezett normál kariotípussal rendelkeznek, amely intermedier rizikót jelent [5, 7]. Mindazonáltal ennek a betegcsoportnak a kórlefolyása rendkívül heterogén lehet, ezért kiemelten fontos esetükben olyan molekuláris markerek azonosítása, amelyek segíthetnek a rizikóbecslésben és terápiatervezésben.

Az elmúlt években előtérbe került bizonyos gének mutációinak vizsgálata is, melyek közül az *NPM1*- (nucleophosmin 1) és a biallélikus *CEBPA*- (CCAAT/enhancer binding protein alpha) mutációk 2016 óta a WHO osztályozási rendszerében már önálló entitást képeznek, míg a *RUNX1*- (runt related transcription factor 1) mutációt hordozó AML provizórikus entitásként került felvételre [5]. Prognosztikus jelentősége miatt a rutindiagnosztika részét képezi az *NPM1*- és *CEBPA*-mutációkon túlmenően az *FLT3-ITD*- (fms-szerű tirozin-kináz internal tandem duplication) mutáció vizsgálata is.

Az új generációs szekvenálás (NGS) alkalmazásával lehetőség nyílt az AML genom széles körű feltérképezésére, melynek eredményeképpen világossá vált, hogy az AML genetikai szempontból rendkívül heterogén betegség [8–10]. A leggyakoribb mutációk között az *FLT3*, *NPM1* és *CEBPA* gének mutációi mellett a *DNMT3A* (DNS citozinmetil-transzferáz 3A), *NRAS* (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog), *IDH2* (izocitrát-dehidrogenáz 2), *TET2* (ten-eleven-translocation-2), *SRSF2* (szerin/arginin gazdag splicing faktor 2), *TP53* (tumor protein p53), *ASXL1* (additional sex combs like 1) és az *IDH1* (izocitrát-dehidrogenáz 1) gének mutációi szerepelnek [8–10]. Egyes mutációk vonzó terápiás célpontok lehetnek az AML kezelésében. Jelenleg az *FLT3*-mutációt célzó midostaurin és gilteritinib, az *IDH1*-inhibitor ivosidenib, valamint az *IDH2*-inhibitor enasidenib törzskönyvezett az Amerikai Egyesült Államokban, míg az Európai Unióban egyedül a midostaurin engedélyezett [11–14].

Jelen tanulmányunk célja az elmúlt évtizedben az Intézetünkben diagnosztizált AML-es betegpopulációban

előforduló citogenetikai és molekuláris genetikai eltéréseinek vizsgálata retrospektív módon, különös tekintettel azokra a mutációkra, amelyekkel szemben már léteznek célzott terápiák.

## Betegek és módszer

Munkánk során a Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében 2008–2018 között, az Egészségügyi Világszervezet kritériumai alapján [6] diagnosztizált felnőtt AML-es betegek DNS-mintáit vizsgáltuk [6]. Tanulmányunk összesen 722 beteg diagnóziskori mintájának bevonásával készült, közülük 611 beteg esetén rendelkezünk a citogenetikai vizsgálatok eredményeivel, valamint 606 beteg esetében került sor mutációanalízisre. A hagyományos citogenetikai vizsgálat az Intézet Citogenetikai Laboratóriumában került elvégzésre a standard protokolloknak megfelelően. A DNS-minták csontvelőből ( $n = 340$ ) vagy perifériás vérből ( $n = 266$ ) kerültek izolálásra, a High Pure PCR Template Purification Kit (Roche) segítségével, a gyártó utasításainak megfelelően.

Az *IDH1*- (exon 4) és az *IDH2*- (exon 4) mutációs státusz meghatározását 313, az *FLT3-TKD* (exon 20) vizsgálatát 329 AML-es beteg rutin diagnosztikai vizsgálatra érkező DNS-mintáján végeztük el. Az *FLT3-ITD*- (exon 14–15), *NPM1*- (exon 12) és *CEBPA*- (teljes kódoló régió) mutációanalízisek évek óta a rutin diagnosztika részét képezik, így ezek eredményei rendelkezésünkre álltak. Összesen 604 betegnek volt ismert az *FLT3-ITD*-, 596 betegnek az *NPM1*-mutáció státusza, míg a *CEBPA* génmutációs státusza 308 beteg esetén került meghatározásra. A mutációk kimutatását korábban publikált eljárásokat alkalmazva, polimeráz láncreakcióval (PCR) történő amplifikációt követő direkt Sanger-szekvenálással végeztük el [15–19]. A vizsgált betegcsoport medián életkora a diagnóziskor 62 év volt, a további klinikai és biológiai paraméterek megoszlása az 1. táblázatban látható. A túlélés vizsgálatához Kaplan–Meier-analízist alkalmaztunk a Graphpad Prism 5.0 szoftver segítségével.

1. táblázat. Klinikai és biológiai paraméterek megoszlása a vizsgált betegcsoportban

Paraméter	Betegszám ( $n = 722$ )	%	
Nem	nő	357	49,4
	férfi	365	50,6
Életkor	<60 év	329	45,6
	60-69 év	267	37,0
	70-79 év	109	15,1
	>80 év	17	2,3
WHO-osztályozás	AML, visszatérő genetikai eltérésekkel	263	36,4
	AML, myelodysplasiás vonásokkal	120	16,6
	AML, terápiaindukált	14	1,9
	AML, nem klasszifikálható	323	44,7
	Myeloid sarcoma	2	0,3

## Eredmények

### Kromoszómaeltérések AML-ben

A kromoszómaeltérések gyakoriságának meghatározásához 611 AML-es beteg citogenetikai vizsgálatának eredményeit dolgoztuk fel. A betegek 51,4%-ában (314/611) mutattunk ki kromoszómaeltérést (2. táblázat). A leggyakrabban azonosított eltérések  $-5/\text{del}(5q)$  (10,6%; 65/611), a 8-as triszómia (7,9%; 48/611), a  $t(15;17)$  (7,9%; 48/611), valamint a  $-7/\text{del}(7q)$  (7,5%; 46/611) voltak. Komplex kromoszómaeltérést 91 AML-es betegben detektáltunk, míg a kedvező prognózist jelentő  $t(8;21)$  és  $\text{inv}(16)$  26 illetve 15 esetben volt megfigyelhető. A további kromoszómaeltérések gyakorisága az 1. ábrán és a 2. táblázatban láthatóak.

### Az *IDH1*-, *IDH2*-, *FLT3*-, *CEBPA*- és *NPM1*-mutációk gyakorisága, típusai, génen belüli eloszlása

*IDH1*-mutációt a betegek 7,0%-ában (22/313) azonosítottunk, valamennyi esetben az ismert mutációs forrópontot, a 132-es kodont érintő missense-mutációt detektáltuk (2. ábra (E)). Az *IDH1*-mutációk típusai a 3. (A) ábrán láthatóak. Az *IDH1*-mutációt hordozó betegek medián életkora diagnóziskor magasabb volt, mint a mutációt nem hordozó betegeké (65,0 vs 60,0 év;  $p = 0,028$ ).

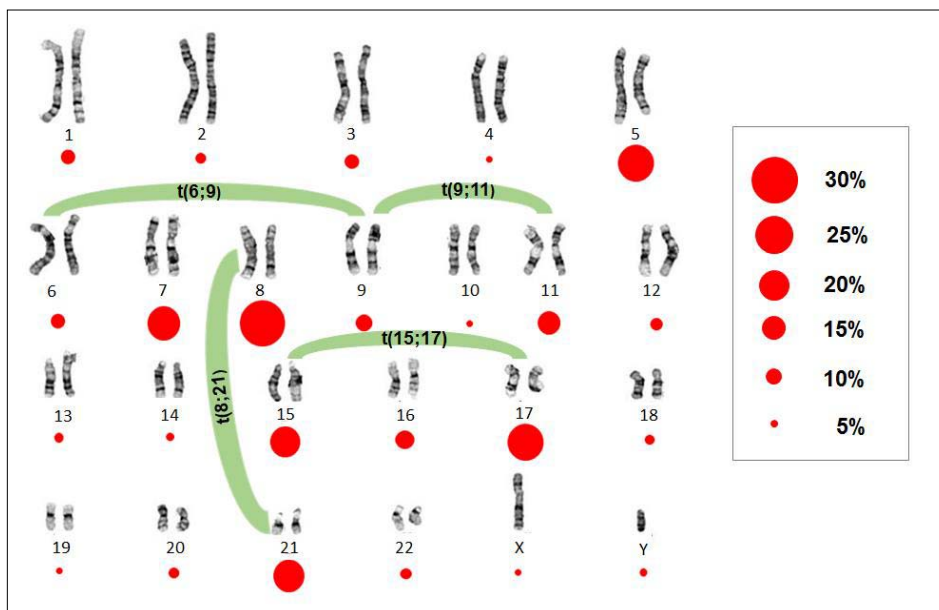
Az *IDH2* gén mutációját a betegek 13,4%-ában (42/313) mutattuk ki (2. ábra (F)), 85,7%-ban (36/42) a 140-es kodont, 14,3%-ban (6/42) a 172-es kodont érintette a mutáció. Az *IDH2*-mutációk minden esetben aminosavcserét

2. táblázat. 611 AML-es betegben megfigyelt kromoszómaeltérések előfordulási gyakorisága

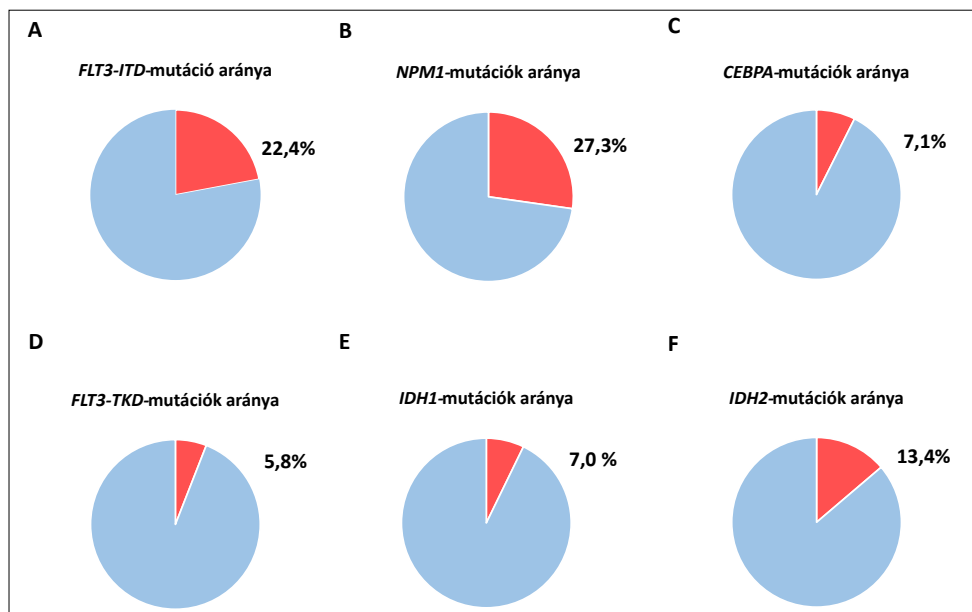
Kariotípus	Betegszám (n = 611)	%
$t(8;21)$	26	4,3
$\text{inv}(16)$	15	2,5
$t(15;17)$	48	7,9
normál	297	48,6
$t(9;11)$	5	0,8
8+	48	7,9
11+	11	1,8
13+	4	0,6
21+	15	2,4
egyéb	87	14,0
$\text{del}(5q)/-5$	65	10,6
$\text{del}(7q)/-7$	46	7,5
$t(6;9)$	2	0,3
$t(v;11q23.3)$	6	1,0
$\text{inv}(3)$	4	0,7
$t(9;22)$	8	1,3
-17	11	1,8
komplex	91	14,9

eredményező missense-mutációk voltak, típusai a 3. (B) ábrán láthatóak. Az *IDH2* mutációja valamennyi esetben intermedier prognózisú kromoszómaeltéréssel fordult elő (4. ábra).

Az *FLT3* „internal tandem” duplikációját (*FLT3*-ITD) a betegek 22,4%-ában (135/604) azonosítottuk (2. ábra (A)).



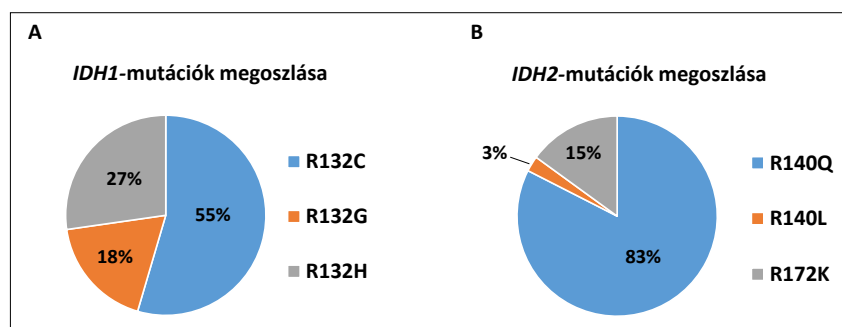
1. ábra. 297 kromoszómaeltéréssel rendelkező AML-es beteg citogenetikai vizsgálatának eredményei kariogramon ábrázolva. A kromoszómák alatt látható körök mérete arányos az adott kromoszómát érintő aberrációk gyakoriságával. Leggyakrabban az 5-ös, 7-es, 8-as és 21-es kromoszómák numerikus eltérései voltak megfigyelhetőek, míg a kiegyensúlyozott kromoszóma eltérések közül a  $t(15;17)$ , a  $t(8;21)$ , valamint az  $\text{inv}(16)$  fordultak el legnagyobb arányban



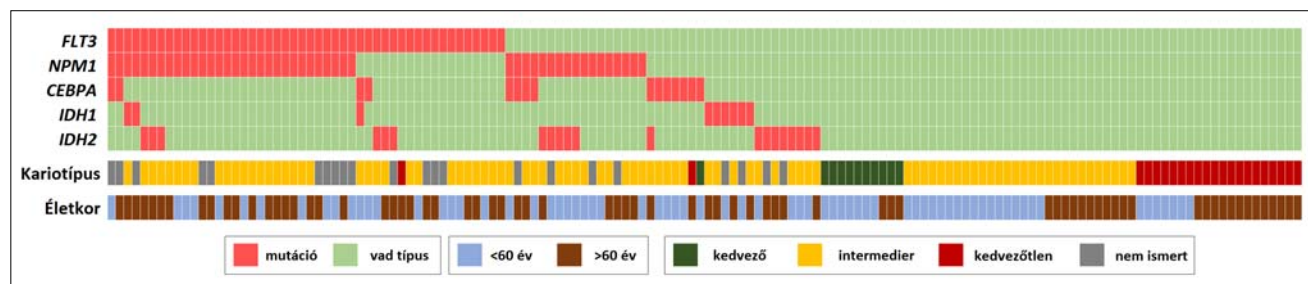
2. ábra. A prognosztikai és terápiás jelentőséggel bíró mutációk előfordulási gyakorisága AML-ben. A betegekben leggyakrabban az *NPM1*- (27,3%), az *FLT3-ITD*- (22,4%) és az *IDH2*- (13,4%) mutációt lehetett kimutatni

A 135 *FLT3-ITD*-mutáció közül 99 esetben nyílt lehetőség az allélarány meghatározására is. A betegek 28,3%-ában (28/99) detektáltunk kedvezőtlen prognózissal járó 0,5 feletti mutáns/vad allélarányt. A tirozin-kináz domént érintő pontmutáció a betegek (*FLT3-TKD*) 5,8%-ában

(19/329) fordult elő (2. ábra (D)). Az *FLT3-TKD*-mutáció minden esetben a jól ismert D835 kodont érintő aminosavcserét eredményező missense-mutáció volt. A 835-ös pozícióban eredetileg egy aszparaginsav található, azonban a mutáció hatására az esetek 63,2%-ában (12/19) tiro-



3. ábra. Az *IDH1*- és *IDH2*-mutációk típusainak gyakorisága. Az *IDH* gén mutációi döntően az arginint (R) kódoló kodonokat érintik, *IDH1* esetén a 132-es kodont érintő mutációk arginin cisztein (C), glicin (G) vagy hisztidin (H) cserét eredményeztek. Az *IDH2* gén mutációi leggyakrabban a 140-es kodont érintették, melyek közül az arginin-glutamin (Q) aminosavcserét detektáltuk legnagyobb arányban (83%), emellett azonban arginin-leucin (L) csere is előfordult 3%-ban. A 172-es kodont érintő mutációk (15%) minden esetben az arginin-lizin aminosavcserét eredményeztek



4. ábra. 144 beteg molekuláris genetikai vizsgálatának eredményei hőterkép formájában ábrázolva. A betegek 59,7%-ában (86/144) lehetett kimutatni az öt vizsgált gén valamelyikében mutációt. A betegek 45,3%-ában (39/86) egy, 45,3%-ában (39/86) kettő, 8,1%-ában (7/86) három, valamint 1,2%-ában (1/86) négy mutációt detektáltunk. Az esetek 40,3%-ában (58/144) nem lehetett általunk vizsgált gének mutációját kimutatni

zinra, 15,8%-ában (3/19) hisztidinre, 10,5%-ában glutaminsavra (2/19), míg 5,3%–5,3%-ában (1/19) valinra vagy aszparaginra cserélődtek.

A *CEBPA* gén monoallélikus mutációját a betegek 5,2%-ában (16/308) azonosítottuk, míg a kedvező prognózist jelentő biállélikus *CEBPA*-mutáció a betegek 1,9%-ában (6/308) fordult elő (2. ábra (C)). A *CEBPA*-mutációt hordozó betegek medián életkora diagnóziskor szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a vad típusúaké (52,5 év vs. 61,5 év;  $p = 0,014$ ).

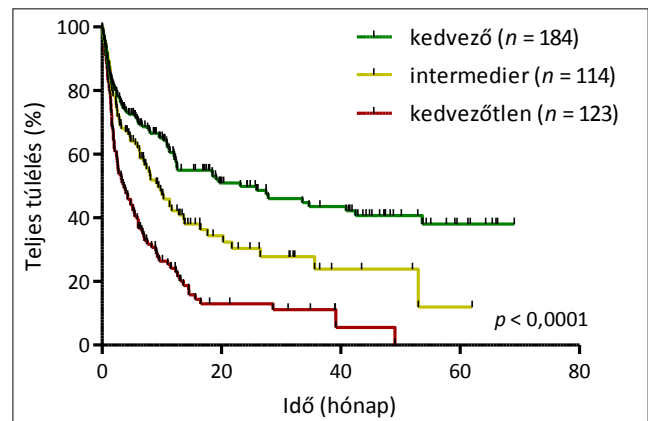
*NPM1*-mutációt a betegek 27,3%-ában (163/596) detektáltunk (2. ábra (B)), amely nagyobb gyakorisággal fordult elő nőkben (33,9% vs 22,0%;  $p < 0,001$ ). Az *NPM1*-mutációt hordozó 163 beteg közül 121 esetben rendelkezünk a citogenetikai vizsgálatok eredményeivel. Az *NPM1*-mutáns betegek 98,3%-a intermedier prognózisú kariotípussal rendelkezett, 1,7%-ban fordult elő komplex kromoszómaeltérés, míg kedvező prognózissal járó kromoszómaeltérést nem detektáltunk az *NPM1*-mutáns betegcsoportban (4. ábra).

Mivel az AML-es betegekben több gén mutációja egyidejűleg is előfordulhat, ezért összevetettük a molekuláris genetikai vizsgálatok eredményeit, és mindezt hőtésképp formájában jelenítettük meg (4. ábra). A betegek 59,7%-ában (86/144) azonosítottunk mutációt; közülük 64 beteg esetén rendelkezünk a citogenetikai vizsgálatok eredményeivel is. A mutációt hordozó betegek 81,3%-a normál kariotípussal rendelkezett, 1,6%-a kedvező prognózist jelentő t(8;21) transzlokációt hordozott, 14,1%-a intermedier, míg 3,1%-a kedvezőtlen prognózisú kromoszómaeltéréssel rendelkezett. Az általunk vizsgált gének mutációi a normál kariotípusú betegekben nagyobb gyakorisággal fordultak elő (81,3% vs 18,7%;  $p < 0,001$ ).

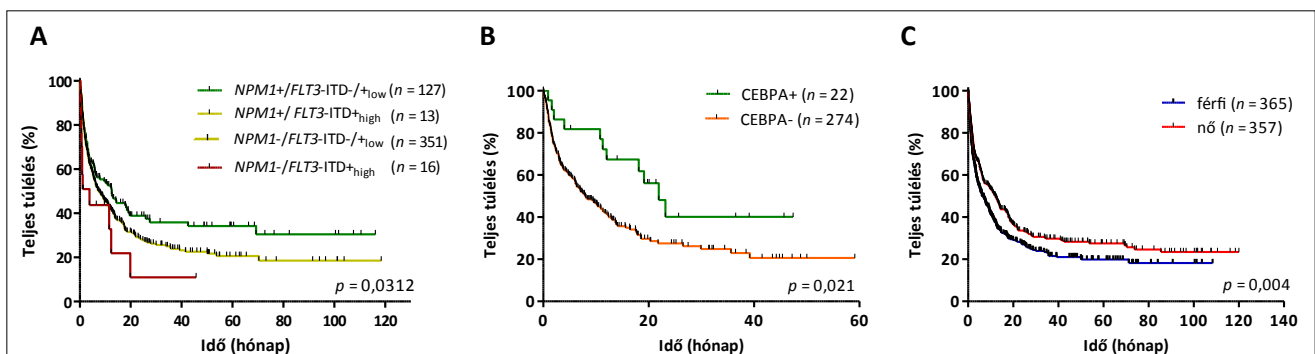
Az *FLT3*-ITD-mutáció önmagában ritkán volt detektálható (6/36; 16,7%), gyakran társult viszont az *NPM1* gén mutációjával (63,9% (23/36);  $p < 0,001$ ). Az *IDH2*-mutáció szintén nagyobb gyakorisággal fordult elő *NPM1*-mutációval együtt (8 vs 20;  $p = 0,024$ ). Az *IDH1* és *IDH2* mutációi kölcsönösen kizárták egymást, ezzel szemben az *FLT3* gén ITD- és TKD-mutációi egyidejűleg is előfordultak, az *FLT3*-TKD-mutációt hordozó betegek 31,6%-ánál (6/19) *FLT3*-ITD-mutáció is kimutatható volt (4. ábra).

### Genetikai eltérések hatása a teljes túlélésre

Az ELN 2017-es ajánlása szerint a betegek rizikóbesorolása a citogenetikai és molekuláris genetikai eltéréseiken alapszik, amelynek értelmében 421 AML-es beteg prognosztikai besorolását végeztük el. A 60 év alatti betegek 56,7%-a (106/187) a kedvező, 24,6%-a (46/187) az intermedier, 18,7%-a (35/187) a kedvezőtlen prognosztikai csoportba tartozott, míg a 60 év feletti betegek 33,3%-a (78/234) kedvező, 29,1%-a (68/234) intermedier, 37,6%-a (88/234) kedvezőtlen prognózisú genetikai eltéréseket hordozott. A 60 év feletti betegekben szignifikánsan gyakoribbak voltak a kedvezőtlen prognózist jelentő genetikai eltérések ( $p < 0,001$ ). Munkánk során megvizsgáltuk a citogenetikai, valamint a molekuláris genetikai eltérések teljes túlélésre gyakorolt hatását is. Az ELN 2017-es ajánlása alapján a prognózis meghatározásához a kariotípust, valamint a molekuláris genetikai markerek közül az *FLT3*-ITD-, az *NPM1*- és a *CEBPA*-mutációs státuszt vettük figyelembe. Az egyes prognosztikai csoportok túlélését összehasonlítva szignifikáns eltérést tapasztaltunk. A kedvező prognózisú csoportba tartozó betegek medián túlélési



5. ábra. 407 AML-es beteg teljes túlélése az ELN 2017-es ajánlása alapján végzett rizikóbesorolás szerint. Az 5 éves teljes túlélés a kedvező prognosztikai csoportban 38,0%, az intermedier prognózisú csoportban 11,9% volt, míg a kedvezőtlen rizikócsoportba tartozó valamennyi beteg teljes túlélési ideje rövidebb volt mint 5 év



6. ábra. Az *FLT3*-ITD-, *NPM1*-, *CEBPA*-mutáció hatása a teljes túlélésre, valamint a teljes túlélés nemek szerint ábrázolva. (A) Teljes túlélés az *FLT3*-ITD- és az *NPM1*-mutációs státusz függvényében. A túlélési görbék színe az ELN szerinti rizikóbesorolást tükrözik. (B) A medián OS a *CEBPA*-mutációt hordozó betegekben 21,9 hónap, míg vad típusú *CEBPA* esetén 7,9 hónap volt ( $p = 0,021$ )

ideje 34,7 hónap volt, az intermedier csoport esetén 10,0 hónap, míg a kedvezőtlen prognózisú csoportba tartozó betegek esetén mindössze 3,7 hónap volt a teljes túlélés ( $p < 0,001$ ) (5. ábra).

Megvizsgáltuk továbbá az egyes genetikai eltérések hatását a teljes túlélésre, közülük az ELN ajánlása értelmében az *FLT3-ITD*- és az *NPM1*-mutációk hatását együtt vizsgáltuk. A betegek teljes túlélése az egyes genetikai eltérések függvényében a 6. ábrán látható. Az *FLT3-ITD*-mutáció rövidebb teljes túléléssel társult, különösen 0,5 feletti mutáns/vad allélarány esetén (6. ábra (A)). A medián teljes túlélés az *NPM1*-mutáns, *FLT3-ITD*-mutációt nem hordozó vagy 0,5 alatti allélarányban hordozó betegekben volt a leghosszabb (12,5 hónap), míg vad típusú *NPM1*- és 0,5 feletti allélarányú *FLT3-ITD*-mutáció esetén mindössze 2,4 hónap volt.

A vizsgált genetikai eltérések közül a *CEBPA*-mutáció hosszabb teljes túléléssel társult, a mutációt hordozó betegek medián teljes túlélése szignifikánsan hosszabb volt, mint vad típusú *CEBPA* esetén (21,9 vs 7,9 hónap;  $p = 0,021$ ) (6. ábra (B)), azonban a biállélikus *CEBPA*-mutáció kedvezőbb prognosztikus hatását a monoallélikus *CEBPA*-mutációval szemben nem tudtuk igazolni az alacsony esetszám miatt. Az *IDH1*-, *IDH2*- és az *FLT3-TKD*-mutációs státusz függvényében nem mutatkozott szignifikáns különbség a teljes túlélésben.

Nemek szerint összehasonlítva a teljes túlélést, jelentős különbség volt megfigyelhető, a férfiak medián teljes túlélési ideje szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nőké (6,17 vs 12,0 hónap;  $p = 0,004$ ) (6. ábra (C)). Ennek hátterében elsősorban az állhat, hogy a női betegek között szignifikánsan gyakoribb volt a kedvező prognózist jelentő *NPM1*- ( $p < 0,001$ ) és *CEBPA*- ( $p = 0,001$ ) mutáció.

## Megbeszélés

Az AML napjainkban is a kedvezőtlen kórjóslatú hematológiai malignitások közé tartozik, emiatt intenzív kuta-

tások folynak a betegség genetikai hátterének feltérképezése céljából. Az elmúlt években azonosított genetikai eltérések közül egyesek már a legújabb nemzetközi ajánlásoknak is részét képezik (3. táblázat). Az AML osztályozása szempontjából fontos az *NPM1*- és a *CEBPA*-mutációs státusz meghatározása, míg a pontos rizikóbesorolás céljából az *NPM1*-, *CEBPA*-, *RUNX1*-, *FLT3-ITD*-, *ASXL1*-, valamint a *TP53*-mutációs státusz meghatározása ajánlott [5]. Emellett kiemelendő az *FLT3-ITD*-, *FLT3-TKD*-, *IDH1*- és *IDH2*-mutációk vizsgálata is, mivel terápiás célpontot jelentenek az újonnan törzskönyvezett gyógyszerek számára.

Jelen tanulmányunkban retrospektív módon megvizsgáltuk a Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében az elmúlt 10 évben diagnosztizált AML-es betegpopulációban előforduló citogenetikai és molekuláris genetikai eltérések gyakoriságát. Munkánk során a betegek 51,4%-ában detektáltunk kromoszómaeltérést, leggyakrabban a del(5q)/-5 (10,6%), 8-as triszómia (7,9%), t(15;17) (7,9%) valamint a del(7q)/-7 (7,4%), fordult elő. Eredményeink túlnyomórészt megegyeznek az irodalomban közölt adatokkal, azonban az általunk vizsgált betegcsoportban a kedvező prognózist jelentő citogenetikai eltérések kisebb arányban voltak jelen (14% vs 20%), míg komplex kromoszómaeltérés nagyobb arányban (14% vs 10%) volt kimutatható [20].

A betegek 48,6%-ánál nem detektáltunk kromoszómaeltérést, így az esetükben a pontosabb rizikóbesoroláshoz molekuláris genetikai vizsgálatok elvégzése volt szükséges. Az *FLT3-ITD*-mutáció a betegek 22,4%-ában volt kimutatható, ami megegyezik az irodalomban leírt adatokkal [21]. *FLT3-ITD*-mutáció nagyobb arányban fordult elő normál kariotípussal rendelkező betegekben, valamint gyakran társult *NPM1*-mutációval. Az *FLT3-ITD*-mutáció igazoltan kedvezőtlen prognosztikai faktor, rövidebb teljes túléléssel, magasabb relapszus rátával, illetve terápiarezisztenciával jár [22]. A legújabb kutatások szerint az *FLT3-ITD* mutáns/vad allélaránya befolyásolja a

3. táblázat. A nemzetközi ajánlások részét képező génmutációk előfordulási gyakorisága és klinikai jelentősége

Gén	Gyakoriság (%)	Jelentősége	ELN/NCCN ajánlás
<i>FLT3-ITD</i>	20–25	kedvezőtlen prognózis, terápiás célpont	✓/✓
<i>FLT3-TKD</i>	5–10	terápiás célpont	-/✓
<i>NPM1</i>	30	kedvező prognózis	✓/✓
<i>CEBPA</i>	10	kedvező prognózis	✓/✓
<i>IDH1</i>	5–15	terápiás célpont	-/✓
<i>IDH2</i>	10–20	terápiás célpont	-/✓
<i>TP53</i>	5–20	kedvezőtlen prognózis	✓/✓
<i>KIT</i>	10	kedvezőtlen prognózis*, terápiás célpont	✓/-
<i>ASXL1</i>	5–15	kedvezőtlen prognózis	✓/-
<i>RUNX1</i>	5–20	kedvezőtlen prognózis	✓/-

\* „core-binding factor” leukémiák [t(8;21), inv(16), t(16;16)] esetén

Rövidítések: ELN = Európai LeukémiaNet; NCCN = National Comprehensive Cancer Network

mutáció prognosztikai hatását, 0,5 alatti mutáns/vad allélarány esetén *NPM1*-mutációval egyidejűleg a kedvező rizikócsoportba, *NPM1*-mutáció hiányában az intermedier, míg 0,5 feletti mutáns/vad allélarány esetén *NPM1*-mutáció hiányában a kedvezőtlen rizikócsoportba sorolandók a betegek [5, 23]. Munkánk során retrospektív módon megvizsgáltuk az *FLT3*-ITD-mutáció teljes túlélésre gyakorolt hatását az ajánlások értelmében az *NPM1*-mutációval együtt, mely során szignifikánsan alacsonyabb volt a betegek túlélése *FLT3*-ITD-mutáció esetén, amennyiben az allélarány 0,5 felett volt (6. ábra (A)). A legújabb vizsgálatok azonban megkérdőjelezzik, hogy az *FLT3*-ITD allélarány valóban prognosztikai szereppel bírna, ugyanis az alacsony allélarányú *FLT3*-ITD- és *NPM1*-mutációt hordozó betegek túlélése jelentősen elmarad az egyéb kedvező prognózissal járó genetikai eltéréseknél tapasztaltaktól [24, 25].

Az *FLT3* gén tirozin-kináz domént érintő mutációját a betegek 5,8%-ában azonosítottuk, mely arány összhangban áll az irodalmi adatokkal [26, 27]. Az *FLT3*-TKD-mutációt döntően normál kariotípusú betegekben detektáltuk, illetve gyakrabban fordult elő *NPM1*-mutációval egyidejűleg. Vizsgálatunk során nem találtunk összefüggést az *FLT3*-TKD-mutáció és a teljes túlélés között, ami összhangban áll egy nagyszámú beteg adatát feldolgozó metaanalízis eredményeivel, melyben az *FLT3*-TKD-mutáció prognosztikus értékét vizsgálták [26].

Az általunk vizsgált betegpopulációban az irodalomban közölt adatoknak megfelelően az *IDH1*-mutáció 7,0%-ban, míg az *IDH2*-mutáció 13,4%-ban fordult elő, döntően normál kariotípusú AML-es betegekben [10, 28]. Az irodalmi adatok ellentmondásosak az *IDH*-mutációk prognosztikus hatását illetően, emiatt megvizsgáltuk az összefüggést az *IDH1* és *IDH2* gének mutációs státusza és a teljes túlélés között, ám szignifikáns összefüggést nem találtunk [28–30]. Az irodalmi adatok alapján az *IDH1* R132C és R132H missense-mutációk eltérő prognózisúak lehetnek, ezért megvizsgáltuk az *IDH1*-mutációt hordozó betegek teljes túlélését, mely során az R132C-mutáció esetén hosszabb volt a medián teljes túlélés (20,2 vs 3,37 hónap), azonban a különbség nem volt szignifikáns mértékű ( $p = 0,093$ ) [31]. Mivel egyes munkacsoportok eredményei alapján felmerült, hogy az *IDH2*-mutációk kórlefo-lyásra gyakorolt hatását befolyásolja, hogy a mutáció mely kodont érinti, ezért megvizsgáltuk a140-es és 172-es kodonokat érintő mutációk és a teljes túlélés kapcsolatát [8, 32]. Vizsgálatunk során nem találtunk szignifikáns összefüggést az *IDH2* 140-es és a 172-es kodont érintő mutációk és a teljes túlélés között ( $p = 0,620$ ).

A betegek 27,3%-ánál detektáltunk *NPM1*-mutációt, mely az esetek 98,1%-ában (119/121) intermedier prognózisú kariotípussal fordult elő. Eredményeink megfelelnek más tanulmányokban szereplő adatoknak, mivel az *NPM1*-mutáció megközelítőleg az AML-es betegek 30%-ában fordul elő, döntően normál kariotípusú betegekben és jellemzően kedvező kórlefo-lyással társul [8, 9, 33]. Megvizsgálva az *NPM1*-mutáció prognosztikai hatását szigni-

kánsan hosszabb teljes túlélés volt megfigyelhető az *NPM1*-mutáns betegekben (12,2 hónap vs 6,6 hónap;  $p = 0,014$ ), azonban kedvező prognosztikai hatását negatív módon befolyásolta az *FLT3*-ITD-mutáció egyidejű jelenléte, különösen a 0,5 feletti allélarányú *FLT3*-ITD-mutáció esetén (6. ábra (A)).

Az általunk vizsgált betegcsoport 1,9%-ában detektáltunk biállélikus *CEBPA*-mutációt, míg 5,2%-ában monoallélikus mutációt, mely összességében megfelel az irodalomban közölt 6–10%-os gyakoriságnak [3]. Az irodalmi adatokhoz hasonlóan a *CEBPA*-mutációt hordozó betegek medián életkora szignifikánsan alacsonyabb volt, mint vad típusú *CEBPA* esetén (50,9 vs 58,2 év;  $p = 0,014$ ) [3, 34]. Kiemelendő, hogy a *CEBPA* gén mutációja nem csupán a sporadikus megjelenésű AML-ben mutatható ki, hanem csírvonalbeli mutációját familiáris AML-ben is azonosították [35]. Pabst és munkatársai 2008-ban igazolták, hogy a sporadikusnak tűnő *CEBPA*-mutációk 11%-a alaposabb vizsgálat után valójában örökletesnek bizonyultak [36]. Emiatt a fiatalkori (<45 év) AML-es esetekben fontos lehet a mutáció csírvonalbeli eredetének tisztázása, mivel a betegség hátterében familiáris AML is állhat, aminek kiemelt jelentősége lehet az őssejt-transzplantáció kapcsán felmerülő donorválasztás kapcsán, elkerülve az esetleg csírvonalbeli mutációt hordozó rokon donorként való alkalmazását [37].

Munkánk során az általunk vizsgált betegcsoport retrospektív analízise alapján összesen az AML-es esetek 47,9%-ában (69/144) lehetett potenciálisan célozható mutációt (*FLT3*, *IDH1*, *IDH2*) kimutatni. Ugyanakkor a betegek 12,5%-ában (18/144) nem volt jelen egyetlen általunk vizsgált génmutáció, illetve citogenetikai eltérés sem, ami alátámasztja, hogy a betegség pontosabb karakterizálásához további gének vizsgálata lehet indokolt. Emiatt az AML kutatásában egyre nagyobb szerephez jut az NGS alkalmazása, mellyel idő- és költséghatékony módon nyílik lehetőség nagyszámú gén egyidejű vizsgálatára [38–40]. A nemzetközi irodalomban egyre több publikáció jelenik meg, melyek az NGS használatának előnyeire hívják fel a figyelmet, ami nem csupán a diagnosizalkotásban, hanem a minimális reziduális betegség (MRD) követésére is alkalmazható lehet [38, 41, 42].

Az elmúlt évek kutatásai révén az AML genetikai hátteréről alkotott tudásunk exponenciális mértékben bővült. Ehhez nagymértékben hozzájárultak olyan kutatások, mint a „The Cancer Genome Atlas Research Network” vizsgálata, mely során 200 AML-es beteg mintájának vizsgálata során kimutatták, hogy AML esetén a mutációk száma elmarad a más daganatoknál megfigyelttől, átlagosan 5 visszatérő mutációt lehetett betegenként detektálni, illetve összesen 23 gén visszatérő mutációja volt kimutatható szignifikáns mértékben, míg további 237 gén mutációja volt detektálható legalább két betegben [9]. Az AML genetikai hátterének feltárásához a kromoszómaeltérések vizsgálata továbbra is elengedhetetlenül fontos maradt, erre világított rá a „The Cancer Genome Project” 1540 AML-es beteg bevonásával végzett vizsgálata is,



melynek során teljes exomszekvenálás mellett citogenetikai vizsgálatokat is végeztek. Ennek eredményeképpen 76 génben és genom régióban detektáltak mutációkat, mely alapján a betegek 80%-át 11 genetikai alcsoportba lehetett besorolni. Az esetek 96%-ában volt jelen legalább egy drivermutáció, míg a betegek 86%-ában kettő vagy több drivermutáció is detektálható volt [8].

Az új molekuláris célpontok felismerése egyelőre nem hozta meg a várt előrelépést az AML-es betegek kezelésében. Ezt a problémát felismervén indította el a „Leukemia and Lymphoma Society” 2016-ban a „Beat AML Master Trial” elnevezésű klinikai tanulmányt, mely a maga nemében egyedülálló kezdeményezés, hiszen a klinikai vizsgálatban az AML-es betegek individuális genetikai profiljuk alapján részesülnek személyre szabott célzott kezelésben. A vizsgálat elsődleges célkitűzése, hogy minden beteg esetében 7 napon belül megtörténjen a genetikai profil meghatározása, mely alapján algoritmus használatával kerülnek besorolásra a betegek az egyes terápiás karokra. A klinikai vizsgálatban új terápiák hatékonyságát vizsgálják, melyeket akár egymással kombinációban is alkalmaznak, ebből a szempontból is eltér ez az ún. „ernyő”-vizsgálat a hagyományos klinikai vizsgálatoktól. Jelenleg a klinikai vizsgálatban 11-féle kezelést alkalmaznak, melyek között olyan új gyógyszerek is szerepelnek, mint a SYK inhibitor entospletinib, a Nedd8 inhibitor pevonedistat és a CD33-ellenes monoklonális antitest BI 836858. Reményeink szerint a Beat AML Master Trial klinikai vizsgálat eredményei hozzájárulhatnak ahhoz, hogy paradigmaváltás következzen be az AML kezelésében is.

Az AML kutatásában egy új és izgalmas korszak kezdetéhez érkeztünk el, az AML-es betegek mutációs profiljának feltérképezése által eljutottunk a pontosabb diagnosztikához, a mutációs státusz prognosztikai felhasználásához, valamint a célzott terápiák alkalmazásához. A végső cél az AML terápiájában, hogy az individuális genetikai profilozáson alapuló személyre szabott kezelés elérhetővé váljon, ami forradalmi változást hozhatna ennek a különösen kedvezőtlen kórjóslatú malignitásnak a kezelésében.

*Nyilatkozat:* A cikk nem jelent meg más folyóiratban és nem áll publikáció alatt. A szerzők a szerzői útmutatót elolvasták.

*Anyagi támogatás:* A közlemény az MTA Lendület programjának (LP95021), a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal NVKP\_16-1-2016-0004 pályázatának, valamint az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új Nemzeti Kiválóság Programjának (ÚNKP-18-3-I-SE-48.) támogatásával készült.

*Érdekeltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

*Szerzői munkamegosztás:* Valamennyi szerző részt vett a közlemény megírásában, valamint az előzetes irodalmi adatok feldolgozásában.

## Irodalom

- [1] Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, USA, 2017.
- [2] Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al. SEER Stat Fact Sheets: Acute Myeloid Leukemia (AML) NIH [online] <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aml.html>
- [3] Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1136–1152.
- [4] Yates JW, Wallace HJ, Jr., Ellison RR, et al. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep.* 1973; 57: 485–488.
- [5] Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129: 424–447.
- [6] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391–2405.
- [7] Grimwade D, Mrozek K. Diagnostic and prognostic value of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011; 25: 1135–1161, vii.
- [8] Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2016; 374: 2209–2221.
- [9] Ley TJ, Miller C, Ding L, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2059–2074.
- [10] Tyner JW, Tognon CE, Bottomly D, et al. Functional genomic landscape of acute myeloid leukaemia. *Nature* 2018; 562: 526–531.
- [11] Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med.* 2017; 377: 454–464.
- [12] Perl AE, Cortes JE, Strickland SA, et al. An open-label, randomized phase III study of gilteritinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3 mutation-positive acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2017; 35: TPS7067–TPS7067.
- [13] Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017; 130: 722–731.
- [14] DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med.* 2018; 378: 2386–2398.
- [15] Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001; 98: 1752–1759.
- [16] Dohner K, Schlenk RF, Habdank M, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood* 2005; 106: 3740–3746.
- [17] Frohling S, Schlenk RF, Stolze I, et al. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 624–633.
- [18] Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013; 13: 345.
- [19] Liang DC, Shih LY, Hung IJ, et al. FLT3-TKD mutation in childhood acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2003; 17: 883–886.
- [20] Estey E, Dohner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2006; 368: 1894–1907.
- [21] Khwaja A, Bjorkholm M, Gale RE, et al. Acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16010.

- [22] Frohling S, Schlenk RF, Breitnick J, et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood* 2002; 100: 4372–4380.
- [23] Network NCC Acute myeloid leukemia (Version 2.2018). 2018.
- [24] Straube J, Ling VY, Hill GR, et al. The impact of age, NPM1(mut), and FLT3(ITD) allelic ratio in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2018; 131: 1148–1153.
- [25] Sakaguchi M, Yamaguchi H, Najima Y, et al. Prognostic impact of low allelic ratio FLT3-ITD and NPM1 mutation in acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2018; 2: 2744–2754.
- [26] Bacher U, Haferlach C, Kern W, et al. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters – an analysis of 3082 patients. *Blood.* 2008; 111: 2527–2537.
- [27] Mead AJ, Linch DC, Hills RK, et al. FLT3 tyrosine kinase domain mutations are biologically distinct from and have a significantly more favorable prognosis than FLT3 internal tandem duplications in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110: 1262–1270.
- [28] Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3636–3643.
- [29] Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1079–1089.
- [30] Wagner K, Damm F, Gohring G, et al. Impact of IDH1 R132 mutations and an IDH1 single nucleotide polymorphism in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: SNP rs11554137 is an adverse prognostic factor. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2356–2364.
- [31] Bors A, Feczko A, Meggyesi N, et al. Type and location of isocitrate dehydrogenase mutations influence clinical characteristics and disease outcome of acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 1028–1035.
- [32] Green CL, Evans CM, Zhao L, et al. The prognostic significance of IDH2 mutations in AML depends on the location of the mutation. *Blood* 2011; 118: 409–412.
- [33] Thiede C, Koch S, Creutzig E, et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2006; 107: 4011–4020.
- [34] Taskesen E, Bullinger L, Corbacioglu A, et al. Prognostic impact, concurrent genetic mutations and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: further evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity. *Blood* 2011; 117: 2469–2475.
- [35] Smith ML, Cavenagh JD, Lister TA, et al. Mutation of CEBPA in familial acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2403–2407.
- [36] Pabst T, Eyholzer M, Haefliger S, et al. Somatic CEBPA mutations are a frequent second event in families with germline CEBPA mutations and familial acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 5088–5093.
- [37] Király PA, Kállay K, Marosvári D, et al. Clinical and genetic background of familial myelodysplasia and acute myeloid leukemia. [Familiáris myelodysplasiás szindróma és akut myeloid leukaemia klinikai és genetikai háttere.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 283–289. [Hungarian]
- [38] Thol F, Gabdoulline R, Liebich A, et al. Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML. *Blood.* 2018; 132: 1703–1713.
- [39] Mack EKM, Marquardt A, Langer D, et al. Comprehensive genetic diagnosis of acute myeloid leukemia by next-generation sequencing. *Haematologica* 2019; 104: 277–287.
- [40] Király PA, Alpár D, Fésüs V, et al. Introduction to the molecular diagnostic methods of oncohematology. [Az oncohematológia molekuláris diagnosztikai vizsgálmódszereinek alapjai.] *Magy Onkol.* 2016; 60: 88–98. [Hungarian]
- [41] Kim T, Moon JH, Ahn JS, et al. Next-generation sequencing-based posttransplant monitoring of acute myeloid leukemia identifies patients at high risk of relapse. *Blood* 2018; 132: 1604–1613.
- [42] Onecha E, Linares M, Rapado I, et al. A novel deep targeted sequencing method for minimal residual disease monitoring in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2019; 104: 288–296.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)