

Νέα Ταξινόμηση και Προγνωστικοί Δείκτες στην Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία

Ελευθερία Χατζημιχαήλ¹, Κωνσταντίνα Παπαθανασίου², Θεόδωρος Μαρινάκης³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ) είναι μια κλωνική διαταραχή των κυττάρων της μυελικής σειράς που χαρακτηρίζεται από ραγδαία ανάπτυξη άωρων κυττάρων τα οποία διηθούν το μυελό των οστών και εμποδίζουν την αιμοποίηση. Η ταξινόμηση FAB (French-American-British Classification, 1976) αποτέλεσε την πρώτη προσπάθεια ταξινόμησης βάσει μορφολογικών και κυτταροχημικών χαρακτηριστικών. Λόγω της μεγάλης ετερογένειας των ασθενών με ΟΜΛ κρίθηκε αναγκαία η ταξινόμησή τους σε κατηγορίες με διαφορετική πρόγνωση και απάντηση στη θεραπεία. Η ταξινόμηση σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) το 2001 και το 2008 αποτέλεσε μία σύγχρονη προσπάθεια να ταξινομηθούν οι αιματολογικές κακοήθειες βάσει μορφολογικών, κυτταρογενετικών, ανοσοφαινοτυπικών, μοριακών και κλινικών χαρακτηριστικών. Η πρόσφατη ταξινόμηση του 2016 αποτελεί μία αναθεώρηση της προηγούμενης μετά την ενσωμάτωση νέων χαρακτηριστικών. Ο προσδιορισμός της πρόγνωσης κρίνεται ιδιαίτερα σημαντικός στον χειρισμό των ασθενών με ΟΜΛ. Η διαστρωμάτωση του κινδύνου που διατρέχουν οι ασθενείς και ακολούθως η κατάταξη τους σε αντίστοιχες ομάδες καθοδηγούν τον κλινικό ιατρό να λάβει αποφάσεις όπως είναι η επιλογή συγκεκριμένης θεραπείας, η απόφαση για αλλογενή μεταμόσχευση, ακόμα και η επιλογή ανάμεσα σε καθιερωμένα ή ερευνητικά θεραπευτικά πρωτόκολλα. Η απόκριση στη θεραπεία και η ολική επιβίωση των ασθενών με ΟΜΛ είναι επίσης ιδιαίτερα ετερογενής. Η ηλικία, η κατάσταση ικανότητας, ο καρύοτυπος και οι γονιδιακές μεταλλάξεις αποτελούν τους πιο ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες. Το European Leukemia Net (ELN) το 2010 ενσωμάτωσε κυτταρογενετικά και μοριακά χαρακτηριστικά (π.χ. *FLT3-ITD*, *CEBPA* και *NPM1*) ώστε να κατηγοριοποιηθούν οι ασθενείς σε 4 ομάδες κινδύνου. Η εξέλιξη νέων τεχνικών στο γονιδιακό τοπίο της νόσου και η ανάπτυξη νέων αντιλευχαιμικών παραγόντων οδήγησαν στην έκδοση νέων, βασισμένων σε τεκμήρια και στη γνώμη ειδικών, συστάσεων από το ELN για τη διάγνωση και τη διαχείριση των ασθενών με ΟΜΛ (ELN AML Recommendations 2017) που περιλαμβάνουν μια αναθεωρημένη έκδοση των ELN γενετικών κατηγοριών σε 3 ομάδες κινδύνου (ευνοϊκού, ενδιάμεσου και αυξημένου κινδύνου) και συγκεκριμένες διαφοροποιήσεις από τις προηγούμενες συστάσεις.

Haema 2017; 8(2): 147-167 Copyright EAE

1. Εισαγωγή

Η Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (ΟΜΛ) είναι μία κλωνική διαταραχή του αιμοποιητικού ιστού που χαρακτηρίζεται από αναστολή της διαφοροποίησης και ανεξέλεγκτη παραγωγή άωρων, βλαστικών κυττάρων, που διηθούν τον μυελό των οστών -και μερικές φορές και άλ-

λα όργανα- με αποτέλεσμα την ανεπάρκεια της φυσιολογικής αιμοποίησης και λειτουργίας των οργάνων.

Η ΟΜΛ εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια. Οι λευχαιμικοί βλάστες της μυελικής σειράς παρουσιάζουν μεταξύ τους σημαντικές ομοιότητες, αλλά και διαφορές στη μορφολογία, στη φαινοτυπική και βιολογική τους συμπεριφορά, γεγονός που ίσως ερμηνεύει και τις παραλλαγές στην κλινική εικόνα και την έκβαση της νόσου. Λόγω ακριβώς των ομοιοτήτων, αλλά και των διαφορών τους κρίθηκε αναγκαία η ταξινόμηση αυτών των ετερογενών περιπτώσεων ΟΜΛ, δηλαδή η ένταξή τους σε κατηγορίες/ομάδες του νοσήματος, τόσο με βάση το σύνολο των κοινών χαρακτηριστικών τους, όσο και εκείνων που τις

¹Αιματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκόστα»

²Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

³Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»

Συγγραφέας υπεύθυνη για επικοινωνία: Ελευθερία Χατζημιχαήλ, MD, PhD, Αιματολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Ι. «Γ. Χατζηκόστα», Ιωάννινα, e-mail: ehatzim@cc.uoi.gr

διαφοροποιούν, ώστε να ορίζονται με ακρίβεια. Η ταξινόμηση αυτή πρέπει να είναι ευρέως αποδεκτή, εύχρηστη, εφαρμόσιμη και να συμβάλλει στην καλύτερη περιγραφή των νοσημάτων, στη διάγνωση και στη θεραπευτική τους αντιμετώπιση.

2. Προηγούμενες ταξινομήσεις

Η ταξινόμηση FAB (French-American-British Classification, 1976)¹ αποτέλεσε την πρώτη συνεργατική προσπάθεια να αναγνωριστούν οι διάφορες υποομάδες της ΟΜΛ. Η ταξινόμηση στηρίχθηκε σε μορφολογικά και κυτταροχημικά χαρακτηριστικά των βλαστών. Αρχικά η ΟΜΛ διακρίθηκε σε 6 κατηγορίες: M1 (ΟΜΛ με μικρή ωρίμανση), M2 (ΟΜΛ με ωρίμανση), M3 (οξεία προμυελοκυτταρική), M4 (οξεία μυελομονοκυτταρική, M4Eo με ηωσινοφιλία), M5 (οξεία μονοκυτταρική, M5a χωρίς διαφοροποίηση, M5b με διαφοροποίηση), M6 (οξεία ερυθρολευχαιμία).² Αργότερα (1985) κρίθηκε αναγκαία και η εισαγωγή του ποσοτικού κριτηρίου. Για να τεθεί η διάγνωση της ΟΜΛ σύμφωνα με την FAB ταξινόμηση ήταν απαραίτητη η παρουσία βλαστών στον μυελό ή στο περιφερικό αίμα σε ποσοστό >30% του συνόλου των εμπύρηνων κυττάρων. Ακολούθως με την πρόοδο στις διαγνωστικές τεχνικές, με συνεκτίμηση της κυτταροχημείας και την ανάπτυξη της ανοσοφαινοτυπικής μελέτης χαρακτηρίστηκαν και η οξεία μεγακαροβλαστική (M7) και η οξεία μυελογενής λευχαιμία χωρίς διαφοροποίηση (M0).³ Η ταξινόμηση κατά FAB είναι εύκολη και γρήγορη στην εκτίμηση, οικονομική και μπορεί να εφαρμοστεί αναδρομικά και προοπτικά, αλλά έχει περιορισμένη αξία στη πρόγνωση αφού δεν μπορεί να καταδείξει οντότητες με διαφορετική βιολογική και κλινική συμπεριφορά.

Με την εφαρμογή νέων τεχνικών από το 1990 στη μελέτη της παθοφυσιολογίας και διάγνωσης της ΟΜΛ η κλασική κυτταρογενετική αρχικά ανέδειξε σημαντικό αριθμό μη τυχαίων χρωμοσωμικών ανωμαλιών, που στη συνέχεια επιβεβαιώθηκαν και με μοριακές τεχνικές PCR και με τη μέθοδο του *in situ* φθορίζοντος υβριδισμού. Οι μελέτες που ακολούθησαν αναγνώρισαν τα γονίδια, που εμπλέκονταν με αυτές τις μη τυχαίες χρωμοσωμικές ανωμαλίες και τελικά σχετίζονταν με συγκεκριμένες υποκατηγορίες ΟΜΛ, αφού παρουσίαζαν ανάλογη συμπεριφορά.

Αργότερα με την ανάδειξη συσχέτισης των παραπάνω ομάδων με καρυοτυπικές ανωμαλίες φάνηκε ότι ορισμένες βλάβες, όπως η μετάθεση t(15;17), και αντίστοιχοι οι t(8;21) και inv(16), που ανευρίσκονταν η πρώτη στην προμυελοκυτταρική λευχαιμία, η δεύτερη στον τύπο M2 και η τρίτη συνηθέστερα στην M4 με ηωσινοφιλία, συνδυάζονταν με καλή εξέλιξη και πρόγνωση της νόσου, αφού διαπιστώνονταν υψηλά ποσοστά πλήρους ύφεσης και 5ετούς επιβίωσης. Αντίθετα στις ομάδες, όπου

ανευρίσκονταν μονοσωμία 5 ή 7 ή σύνθετες ανωμαλίες, όπως στις δευτεροπαθείς ΟΜΛ, η εξέλιξη ήταν κακή.⁴

Η σημασία των ευρημάτων αυτών συνέβαλε στην τροποποίηση της κατάταξης των ΟΜΛ από την παλαιά κατά FAB ταξινόμηση στη νέα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ, World Health Organization: WHO 2001), που στηρίχθηκε όχι μόνο στα μορφολογικά/κυτταροχημικά ευρήματα, αλλά και στις κυτταρογενετικές ανωμαλίες, που συνδυάζονται με ιδιαίτερη πρόγνωση της νόσου.

Η ταξινόμηση του ΠΟΥ 2001 (WHO 2001) αποτέλεσε μία σύγχρονη προσπάθεια να ταξινομηθούν οι αιματολογικές κακοήθειες. Χρησιμοποίησε μορφολογικά, κυτταρογενετικά, ανοσοφαινοτυπικά, μοριακά και κλινικά χαρακτηριστικά με σκοπό την αναγνώριση ξεχωριστών κλινικών οντοτήτων.⁵ Για τη διάγνωση της ΟΜΛ είναι πλέον απαραίτητη η παρουσία βλαστών στο περιφερικό αίμα ή στο μυελό των οστών σε ποσοστό $\geq 20\%$ του συνόλου των εμπύρηνων κυττάρων. Η τροποποίηση αυτή έγινε επειδή φάνηκε ότι τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) με ποσοστό βλαστών $\geq 20\%$ παρουσίαζαν παρόμοια πορεία νόσου με τους ασθενείς με ΟΜΛ.

Η νέα ταξινόμηση κατά WHO 2001 περιελάμβανε τέσσερις ομάδες:

1. την ΟΜΛ με επαναλαμβανόμενες κυτταρογενετικές ανωμαλίες. Αυτή περιείχε τις ΟΜΛ με t(8;21), με inv16 ή t(16;16), με t(15;17) και αυτές με διαταραχές της περιοχής 11q23. Οι ΟΜΛ με t(8;21) και inv16 ή t(16;16) χαρακτηρίζονται από γενετικές διαταραχές που διαταράσσουν το γονίδιο core-binding factor (CBF) και συχνά αναφέρονται ως *CMF* ΟΜΛ.
2. την ΟΜΛ με πολυγραμμική δυσπλασία με ή χωρίς προηγούμενο ιστορικό μυελοδυσπλασίας.
3. τη δευτεροπαθή ΟΜΛ/ΜΔΣ μετά από θεραπεία (t-AML, t-MDS) σχετιζόμενη με θεραπεία με αλκυλιούντες παράγοντες/ακτινοθεραπεία ή με αναστολείς της τοποϊσομεράσης II και
4. την ΟΜΛ μη περαιτέρω προσδιοριζόμενη (με μη ειδικούς χαρακτήρες, που δεν μπορούσε να ταξινομηθεί στις προηγούμενες ομάδες).

Τα επόμενα έτη μετά από τη σημαντική εμπειρία και τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την εφαρμογή της παραπάνω ταξινόμησης και τη συσσώρευση γνώσεων από τη κυτταρογενετική και μοριακή μελέτη των ασθενών με ΟΜΛ κρίθηκε σκόπιμη η επανεκτίμηση/αναθεώρηση της παραπάνω ταξινόμησης κατά WHO. Η μορφολογία και η κυτταροχημεία εξακολουθούν να αποτελούν πολύτιμα, γρήγορα, εύχρηστα και μη δαπανηρά εργαλεία για τη διάγνωση της ΟΛ, αλλά η ακριβέστερη ταξινόμηση/διάγνωση, ο καθορισμός προγνωστικών δεικτών και οι αποφάσεις για στοχευμένη θεραπεία (ή βάσει προγνωστικών παραγόντων) πρέπει να βασίζονται επιπλέον στο συνδυασμό κλινικών, ανοσοφαινοτυπικών, κυτταρογενετικών και μοριακών ευρημάτων.

Η αναθεωρημένη ταξινόμηση του ΠΟΥ 2008 (WHO 2008) βασίστηκε στην προηγηθείσα νόσο, τα κυτταρογενετικά ευρήματα και πληροφορίες από τις βλάβες γονιδίων. Περιελάμβανε τις παρακάτω ομάδες και διαφοροποιήσεις σε σχέση με την προηγούμενη ταξινόμηση.^{6,7}

1. Η υποομάδα OMA με τις επαναλαμβανόμενες κυτταρογενετικές ανωμαλίες αυξήθηκε με συμμετοχή και άλλων μοριακών βλαβών.
2. Η OMA με πολυγραμμική δυσπλασία μετονομάστηκε σε OMA με αλλαγές σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία για να περιλάβει όχι μόνο τις περιπτώσεις με σημαντική πολυγραμμική δυσπλασία, αλλά και αυτές ασθενών με ιστορικό ΜΔΣ ή με ανωμαλίες σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία.
3. Χρησιμοποιήθηκε ο όρος Μυελικά Νεοπλάσματα σχετιζόμενα με θεραπεία για να καλύψει το πλήθος των διαταραχών, που προηγούμενα αναφέρονταν ως therapy related AML (t-AML), t-MDS, tMDS/MPN και συμβαίνουν ως επιπλοκές κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας ή/και ακτινοθεραπείας.
4. Προστέθηκαν τρεις νέες ομάδες: το Μυελικό Σάρκωμα, η Μυελοϋπερπλασία σε σύνδρομο Down και η OMA από βλαστικά πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα.

3. Τρέχουσα ταξινόμηση OMA κατά ΠΟΥ 2016 (WHO 2016)

Η ταξινόμηση κατά WHO ανανεώθηκε για 2^η φορά το 2008. Έκτοτε η ανάλυση της έκφρασης των γονιδίων και η εξέλιξη των τεχνικών αλληλούχισης των γονιδίων (next generation sequencing) οδήγησαν στην ταυτοποίηση βιοδεικτών και στη βελτίωση καθορισμού της πρόγνωσης, αλλά και αναγνώρισης νέων οντοτήτων που έπρεπε να προστεθούν. Η έκδοση της ταξινόμησης του 2016 (Πίνακας 1) αποτελεί μία αναθεώρηση της προηγούμενης ταξινόμησης μετά την ενσωμάτωση νέων κλινικών, προγνωστικών, μορφολογικών και ανοσοφαινοτυπικών χαρακτηριστικών.⁸

Αναλυτικά οι ομάδες περιγράφονται παρακάτω με τις διαφοροποιήσεις που έγιναν:

1. OMA με επαναλαμβανόμενες κυτταρογενετικές ανωμαλίες

Σε αυτήν εντάσσονται οι γνωστές από την προηγούμενη ταξινόμηση:

- OMA με t(8;21)(q22;q22) [*RUNX1-RUNX1T1*]. Αποτελεί το 5% των περιπτώσεων OMA και η συχνότητά της είναι αυξημένη στις μικρότερες ηλικιακές ομάδες. Συνηθέστερα ανήκει στην ομάδα M2 κατά FAB ταξινόμηση. Ανήκει στην OMA με ευνοϊκή πρόγνωση.

Η παρουσία μεταλλάξεων του *c-kit* (30%) προσδίδει αρνητική πρόγνωση.

- OMA με inv16(p13.1;q22) και t(16;16)(p13.1;q22) [*CBFβ-MYH11*]. Αντιπροσωπεύει το 7-8% των περιπτώσεων OMA και η συχνότητά της αυξάνει στις μικρές ηλικίες. Σύμφωνα με την FAB ταξινόμηση οι περισσότερες περιπτώσεις ανήκουν στην κατηγορία με μυελομονοκυτταρική διαφοροποίηση και ηωσινοφιλία. Η παρουσία μεταλλάξεων του *c-kit* στο 30% των περιπτώσεων προσδίδει αρνητική πρόγνωση.
- Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία με *PML-RARA*. Με σκοπό να τονιστεί η σημασία του *PML-RARA* που μπορεί να κρυπτικό ή να προέρχεται από σύμπλοκες κυτταρογενετικές αναδιατάξεις εκτός από την κλασική t(15;17)(q24.1;q21.2), η υποκατηγορία αυτή μετονομάστηκε σε οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία με *PML-RARA*.
- OMA με t(9;11)(p21.3;q23.3) [*MLL3-KMT2A*]. Η υποκατηγορία με ανωμαλίες της περιοχής 11q23 (*MLL*) ήταν ιδιαίτερα ετερογενής λόγω των διαφορετικών γονιδίων που μπορεί να συμμετέχουν στην αναδιάταξη και αντικαταστάθηκε από την OMA με t(9;11)(p22;q23). Η αντιμετάθεση έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία του χιμαιρικού γονιδίου *MLL3-KMT2A*. Το γονίδιο *KMT2A* (*MLL*) βρίσκεται στη χρωμοσωμική θέση 11q23 κωδικοποιεί την αντίστοιχη πρωτεΐνη, που διαθέτει λειτουργία μεθυλτρανσφεράσης με αποτέλεσμα να συμμετέχει στη ρύθμιση της έκφρασης πολλών γονιδίων απαραίτητων για τη φυσιολογική αιμοποίηση. Οι διάφορες αντιμεταθέσεις του *KMT2A* (*MLL*) έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία χιμαιρικών πρωτεϊνών με διαταραγμένη λειτουργία και αποτέλεσμα τη νεοπλασματική εξαλλαγή και πρέπει να αναφέρονται με λεπτομέρεια, επειδή θεωρούνται ότι αποτελούν διακριτές οντότητες με διαφορετική πρόγνωση. Οι t(9;11) και t(4;11) αποτελούν τις συχνότερες αντιμεταθέσεις του 11q23 στην OMA και OMA αντίστοιχα. Η OMA με t(9;11) κατά κανόνα ανήκει στις OMA με μονοκυτταρική διαφοροποίηση σύμφωνα με την ταξινόμηση FAB. Η πρόγνωση της συγκεκριμένης οντότητας δεν είναι ευνοϊκή. Από το σύνολο όμως των αντιμεταθέσεων του 11q23, η t(9;11) διαθέτει την καλύτερη πρόγνωση. Αποτελεί σπάνια οντότητα στο 2% των ενηλίκων με OMA.
- OMA με t(6;9)(p23;q34.1) [*DEK-NUP214*]. Αποτελεί σπάνια οντότητα και ανευρίσκεται στο 1% των περιπτώσεων OMA σε ασθενείς νεαρής ηλικίας. Η αντιμετάθεση έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία του χιμαιρικού γονιδίου *DEK-NUP214* με αποτέλεσμα τη δημιουργία παθολογικής πρωτεΐνης με λειτουργία μεταγραφικού παράγοντα. Ανευρίσκονται μεταλλάξεις εσωτερικού αναδιπλασιασμού (internal tandem duplication: ITD) του FMSlike tyrosine kinase 3 (*FLT3*)

Πίνακας 1. Ταξινόμηση Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας (ΟΜΛ) κατά ΠΟΥ (WHO) 2016**ΟΜΛ με επαναλαμβανόμενες γενετικές ανωμαλίες**

- ΟΜΛ με t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*
- ΟΜΛ με inv(16)(p13.1q22) ή t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
- Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία με *PML-RARA*¹
- ΟΜΛ με t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*²
- ΟΜΛ με t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
- ΟΜΛ με inv(3)(q21.3q26.2) ή t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM(EVI1)*
- ΟΜΛ (μεγακαρυοβλαστική) με t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*³
- Προσωρινή οντότητα: ΟΜΛ με *BCR-ABL1*
- ΟΜΛ με μεταλλαγμένο *NPM1*⁴
- ΟΜΛ με διαλλαλικές μεταλλάξεις του *CEBPA*⁴
- Προσωρινή οντότητα: ΟΜΛ με μεταλλαγμένο *RUNX1*

ΟΜΛ με αλλαγές που σχετίζονται με μυελοδυσπλασία⁵**Μυελικά νεοπλάσματα που σχετίζονται με θεραπεία⁶****ΟΜΛ, με μη ειδικούς χαρακτήρες (NOS)**

- ΟΜΛ με ελάχιστη διαφοροποίηση
- ΟΜΛ χωρίς ωρίμανση
- ΟΜΛ με ωρίμανση
- Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία
- Οξεία μονοβλαστική/μονοκυτταρική λευχαιμία
- Αμιγής ερυθρολευχαιμία⁷
- Οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία
- Οξεία βασεοφιλική λευχαιμία
- Οξεία πανμύελωση με μυελοϊνωση

Μυελοειδές σάρκωμα**Μυελική υπερπλασία που σχετίζεται με σύνδρομο Down**

- Παροδική ανώμαλη μυελοποίηση
- Μυελογενής λευχαιμία που συνδυάζεται με το σύνδρομο Down

Νεόπλασμα από πλασμακυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα

Για τη διάγνωση της οξείας λευχαιμίας απαιτείται ποσοστό βλαστών στο μυελό $\geq 20\%$, εκτός από την ΟΜΛ με επαναλαμβανόμενες γενετικές ανωμαλίες t(15;17), t(8;21), inv(16), ή t(16;16)

MPAL, mixed phenotype acute leukemia (μικτού φαινότυπου οξεία λευχαιμία); NK, natural killer (φυσικοί φονείς).

¹Άλλες επαναλαμβανόμενες αναδιατάξεις που περιλαμβάνουν το γονίδιο *RARA* θα πρέπει να αναφέρονται ανάλογα: για παράδειγμα, ΟΜΛ με t(11;17)(q23;q12); *ZBTB16-RARA*; ΟΜΛ με t(11;17)(q13;q12); *NUMA1-RARA*; ΟΜΛ με t(5;17)(q35;q12); *NPM1-RARA*; ή ΟΜΛ με *STAT5B-RARA* (με φυσιολογικό χρωμόσωμα 17 στη συμβατική καρυστυπική ανάλυση).

²Άλλες αναδιατάξεις που περιλαμβάνουν το *KMT2A (MLL)* θα πρέπει να αναφέρονται ανάλογα: για παράδειγμα, ΟΜΛ με t(6;11)(q27;q23.3); *MLLT4-KMT2A*; ΟΜΛ με t(11;19)(q23.3;p13.3); *KMT2A-MLLT1*; ΟΜΛ με t(11;19)(q23.3;p13.1); *KMT2A-ELL*; ΟΜΛ με t(10;11)(p12;q23.3); *MLLT10-KMT2A*.

³Σπάνια λευχαιμία περισσότερο συχνή στα παιδιά.

⁴Η διάγνωση τίθεται ανεξάρτητα από την παρουσία ή την απουσία πολυγραμμικής δυσπλασίας.

⁵Τουλάχιστον 20% βλαστικά κύτταρα στο αίμα ή στο μυελό των οστών ΚΑΙ οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: προηγούμενο ιστορικό ΜΔΣ ή ΜΔΣ/ΜΥΝ, κυτταρογενετική ανωμαλία που σχετίζεται με μυελοδυσπλασία; πολυγραμμική δυσπλασία, ΚΑΙ απουσία τόσο προηγούμενης κυτταροτοξικής θεραπείας για μη σχετική νόσο όσο και κάποιες από τις προαναφερθείσες επαναλαμβανόμενες γενετικές ανωμαλίες. Οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες που αρκούν ώστε να τεθεί η διάγνωση της ΟΜΛ με αλλαγές που σχετίζονται με μυελοδυσπλασία είναι: α. σύμπλοκος καρυότυπος (ορίζεται ως 3 ή περισσότερες χρωμοσωμικές ανωμαλίες όταν απουσιάζει 1 από τις κατά WHO επαναλαμβανόμενες αναδιατάξεις ή αναστροφές, όπως, t(8;21), inv(16) ή t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) ή t(3;3), β. Ασύμμετρες ανωμαλίες: -7 ή del(7q), -5 ή del(5q), i(17q) ή t(17p), -13 ή del(13q), del(11q), del(12p) ή t(12p), idic(X)(q13), γ. Συμμετρικές ανωμαλίες: t(11;16)(q23.3;p13.3), t(3;21)(q26.2;q22.1), t(1;3)(p36.3;q21.2), t(2;11)(p21;q23.3), t(5;12)(q32;p13.2), t(5;7)(q32;q11.2), t(5;17)(q32;p13.2), t(5;10)(q32;q21.2), t(3;5)(q25.3;q35.1).

⁶Τα περιστατικά θα πρέπει να κατηγοριοποιούνται ανάλογα με τη σχετική γενετική ανωμαλία που διαπιστώνεται στη διάγνωση.

⁷Η προηγούμενη υποκατηγορία της οξείας ερυθρολευχαιμίας, ερυθρά/μυελική σειρά ($\geq 50\%$ πρόδρομες μορφές της ερυθράς σειράς στον μυελό των οστών και $\geq 20\%$ μυελοβλάστες ανάμεσα στα υπόλοιπα κύτταρα που δεν ανήκουν στην ερυθρά σειρά) καταργήθηκε. Οι μυελοβλάστες υπολογίζονται πλέον ως ποσοστό επί του συνόλου των κυττάρων στον μυελό των οστών. Η παραμένουσα υποκατηγορία της ΟΜΛ, που δεν ταξινομείται αλλού, η αμιγής ερυθρολευχαιμία απαιτεί την παρουσία 80% άωρων μορφών της ερυθράς σειράς με $\geq 30\%$ προερυθροβλάστες.

⁸Η *BCR-ABL1* ΟΜΛ ίσως παρουσιάζεται σαν MPAL (μικτού φαινότυπου οξεία λευχαιμία). Η θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει έναν αναστολέα τυροσινικής κινάσης.

- στο 69-78% και σχετίζεται με κακή πρόγνωση.
- ΟΜΛ με inv3(q21.3;q26.2) ή t(3;3)(q21.3;q26.2) [*GATA1, MECOM*]. Σπάνια οντότητα στο 1% των περιπτώσεων ΟΜΛ. Η αντιμετάθεση οδηγεί σε δια-

- ταραγμένη έκφραση του γονιδίου *EVI-1*. Συνήθως οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων στην αρχική διάγνωση. Η πρόγνωση είναι πτωχή.
- ΟΜΛ (μεγακαρυοβλαστική) με t(1;22)(p13.3;q13.3)

[*RBM15-MKL1*]. Σπάνια οντότητα που παρατηρείται σε βρέφη και παιδιά. Αυξημένη συχνότητα παρατηρείται σε ασθενείς με σύνδρομο Down. Μορφολογικά οι περιπτώσεις αυτές ανήκουν στην οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία κατά FAB.

- ΟΜΛ με μετάλλαξη του *NPM1*. Μεταλλάξεις του γονιδίου της νουκλεοφωσμίνης (*NPM1*) ανευρίσκονται σε 50-60% των ασθενών με φυσιολογικό καρυότυπο. Συνυπάρχει μετάλλαξη *FLT3/ITD* στο 40% των ασθενών. Παρουσία *NPM1* μεταλλάξεων σε ασθενείς με φυσιολογικό καρυότυπο σε απουσία μετάλλαξης *FLT3* συνδυάζεται με υψηλό ποσοστό πλήρους ύφεσης και ολικής επιβίωσης. Αποτελεί γενετική ανωμαλία που χαρακτηρίζει υποομάδα ασθενών με ξεχωριστά βιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά.
- ΟΜΛ με διαλλαλικές μεταλλάξεις του *CEBPA*. Αρχικώς είχε θεωρηθεί ότι ασθενείς με μεταλλαγμένο *CEBPA* είχαν ευνοϊκή πρόγνωση. Ωστόσο, αποδείχτηκε στη συνέχεια ότι ευνοϊκή πρόγνωση έχουν μόνο αυτοί οι ασθενείς που φέρουν μεταλλάξεις και στα δύο αλληλία (διαλλαλικές) του *CEBPA* και αυτό τονίζεται στην αναθεωρημένη ταξινόμηση WHO 2016. Λόγω της έλλειψης προγνωστικής αξίας της πολυγραμμικής δυσπλασίας σε ασθενείς χωρίς κυτταρογενετικές διαταραχές που σχετίζονται με ΜΔΣ και με διαλλαλικές μεταλλάξεις του *CEBPA*, οι διαλλαλικές μεταλλάξεις του *CEBPA* υπερνικούν την πολυγραμμική δυσπλασία, συνεχίζουν να έχουν ευνοϊκή πρόγνωση οπότε συμπεριλαμβάνονται σε αυτήν την κατηγορία.⁹

Προσωρινή οντότητα (provisional entity):
ΟΜΛ με BCR-AML1

Η οντότητα αυτή έχει προταθεί για να αναγνωριστεί ότι ασθενείς με αυτήν την ανωμαλία θα πρέπει να λά-

βουν θεραπεία με έναν αναστολέα τυροσινικής κινάσης. Η διάκριση από τη βλαστική φάση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (ΧΜΛ) μπορεί να είναι πολύ δύσκολη. Πρώιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι έλλειψη των γονιδίων του T κυτταρικού υποδοχέα (T cell receptor), της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης (immunoglobulin heavy chain), του *IKZF1* και/ή του *CDKN2A* μπορεί να υποστηρίξουν τη διάγνωση ΟΜΛ αντί της βλαστικής φάσης της ΧΜΛ.¹⁰

Προσωρινή οντότητα (provisional entity):
ΟΜΛ με μετάλλαξη του RUNX1

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει ασθενείς με *de novo* ΟΜΛ, χωρίς κυτταρογενετικές ανωμαλίες που σχετίζονται με μυελοδυσπλασία και με διακριτά κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά και πιθανά πτωχή πρόγνωση.^{11,12}

2. ΟΜΛ με αλλοιώσεις σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία

Η νέα ταξινόμηση αντικατέστησε με τον παραπάνω όρο την ΟΜΛ με πολυγραμμική δυσπλασία συμπεριλαμβάνοντας τις περιπτώσεις με σημαντική πολυγραμμική δυσπλασία και αυτές ασθενών με ιστορικό ΜΔΣ ή με κυτταρογενετικές ανωμαλίες σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία

Κριτήρια για τη διάγνωση αποτελούν η παρουσία αριθμού βλαστών $\geq 20\%$ και 1 ένα από τα ακόλουθα

- i. ΟΜΛ μετά από προηγμένη μυελοδυσπλαστικό ή μυελοδυσπλαστικό/μυελοϋπερπλαστικό σύνδρομο
- ii. ΟΜΛ με χρωμοσωμικές διαταραχές σχετιζόμενες με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, όπως: -7/7q-, -5/5q-, i(17q)/t(17pP0, -13/del(13), del(11q), del(12p) ή

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου για την έκβαση ενήλικων ασθενών με ΟΜΛ

Ευνοϊκοί παράγοντες	Δυσμενείς παράγοντες
Ηλικία <50 ετών	Ηλικία >50 ετών
Karnofsky score >60%	Karnofsky score <60%
MDR1 αρνητικός φαινότυπος	MDR1 θετικός φαινότυπος
Αρνητικό ιστορικό για προηγμένη αιματολογικό νόσημα ή προηγθείσα ακτινο- ή χημειο-θεραπεία	ΟΜΛ σχετιζόμενη με προηγθείσα θεραπεία, προηγμένη ΜΔΣ, ΜΥΝ ή άλλο αιματολογικό νόσημα
t(8;21), inv(16)/t(16;16), t(15;17)	Σύμπλοκος καρυότυπος, -5, -7, διαταραχές του 3 q26, t(6;9), διαταραχές του 11q23 εκτός από t(9;11), μονοσωμιακός καρυότυπος
Μεταλλάξη του <i>NPM1</i> , διαλλαλική μετάλλαξη του <i>CEBPA</i>	Μεταλλάξη <i>FLT3/ITD</i> , μεταλλάξεις <i>IDH1</i> και/ή <i>IDH2</i> , υπερέκφραση <i>BAALC</i>

/t(12p), idic(X)(q13), t(1;3), t(2;11), t(5;12), t(5;7), t(5;17), t(5;10), t(3;5)(7,24). Η έλλειψη του 9q έχει αφαιρεθεί στην αναθεωρημένη ταξινόμηση γιατί σχετίζεται συχνά με την ΟΜΛ με t(8;21), την ΟΜΛ με μετάλλαξη του *NPM1* και την ΟΜΛ με τη διαλληλική μετάλλαξη του *CEBPA*.¹³

iii. ΟΜΛ με παρουσία δυσπλαστικών αλλοιώσεων που εκτιμάται σε επιχρίσματα περιφερικού αίματος και μυελού. Απαιτείται η παρουσία δυσπλαστικών αλλοιώσεων σε περισσότερα από 50% των κυττάρων σε 2 ή περισσότερες μυελικές σειρές καθώς και απουσία ιστορικού λήψης κυτταροτοξικής θεραπείας για κάποιο άλλο νόσημα και των χαρακτηριστικών διαταραχών που περιγράφηκαν παραπάνω στην ΟΜΛ με επαναλαμβανόμενες γενετικές ανωμαλίες. Η πρόγνωση της ΟΜΛ με αλλοιώσεις σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία είναι πτωχή.

3. Μυελικά νεοπλάσματα σχετιζόμενα με προηγηθείσα θεραπεία

Στην ομάδα αυτή με την ταξινόμηση της WHO 2001 συμπεριλαμβάνονταν οι περιπτώσεις δευτεροπαθούς ΟΜΛ, στις οποίες έχει προηγηθεί κυτταροτοξική θεραπεία ή/και ακτινοβολία για κακόηθες ή καλόηθες νόσημα. Αυτές οι υποομάδες με πτωχή πρόγνωση ήταν:

- ΟΜΛ μετά από 5-10 έτη από τη χορήγηση αλκυλιούτων παραγόντων (μεφαλανή, προκαρβαζίνη, κ.α.) ή αυτές στις οποίες προηγείτο ΜΔΣ και που χαρακτηριζόταν συνήθως από διαταραχές στα χρωμοσώματα 5, 7 ή είχε προηγηθεί ακτινοβολία.
- ΟΜΛ μετά από 1-5 έτη από χορήγηση αναστολέων τοποϊσομεράσης II (ετοποσιδή, αδριαμικίνη, μιτοξανδρόνη, κ.α.) χωρίς να προηγείται ΜΔΣ. Στον κυτταρογενετικό έλεγχο ανιχνεύονται αμοιβαίες αντιμεταθέσεις τμημάτων χρωμοσωμάτων, συνηθέστατα του 11q23. Στη νέα ταξινόμηση η κατηγορία αυτή αναφέρεται ενιαία χωρίς να γίνεται διάκριση της προηγηθείσας θεραπείας.

4. ΟΜΛ με μη ειδικούς χαρακτήρες (ή μη περαιτέρω προσδιοριζόμενη, not otherwise specified: NOS)

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι περιπτώσεις ΟΜΛ που δεν μπορούν να καταταγούν σε προηγούμενες κατηγορίες. Διατηρείται η παλαιότερη ταξινόμηση κατά FAB Περιγράφονται οι κάτωθι μορφές:

- i. οξεία μυελογενής λευχαιμία με ελάχιστη διαφοροποίηση
- ii. οξεία μυελογενής λευχαιμία με μικρή/χωρίς ωρίμανση
- iii. οξεία μυελογενής λευχαιμία με ωρίμανση

- iv. οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία
- v. οξεία μονοβλαστική/μονοκυτταρική λευχαιμία (M5a χωρίς διαφοροποίηση, M5b με διαφοροποίηση)
- vi. αμιγής ερυθρολευχαιμία (Pure erythroid leukemia) Η προηγούμενη υποκατηγορία της οξείας ερυθρολευχαιμίας, ερυθρά/μυελική σειρά (≥50% πρόδρομες μορφές της ερυθράς σειράς στον μυελό των οστών και ≥20% μυελοβλάστες ανάμεσα στα υπόλοιπα κύτταρα που δεν ανήκουν στην ερυθρά σειρά) καταργήθηκε. Οι μυελοβλάστες υπολογίζονται πάντα τώρα σαν ποσοστό επί του συνόλου των κυττάρων στον μυελό των οστών. Η παραμένουσα υποκατηγορία της ΟΜΛ, η αμιγής ερυθρολευχαιμία απαιτεί την παρουσία 80% άωρων μορφών της ερυθράς σειράς με ≥30% προερυθροβλάστες.
- vii. οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία
- viii. οξεία βασηοφιλική λευχαιμία
- viii. οξεία πανμύελωση με μυελοϊνώση.

5. Μυελοειδές σάρκωμα

Πρόκειται για ογκόμορφη εξωμυελική εξεργασία που αποτελείται από την άθροιση μυελικών βλαστών με συνοδό κατάργηση της αρχιτεκτονικής του ιστού που διηθεί. Άλλες ονομασίες είναι κοκκιοκυτταρικό σάρκωμα και χλώρωμα. Μπορεί να εμφανίζεται σε ασθενείς χωρίς λευχαιμική διήθηση του μυελού των οστών. Παρατηρείται σε δέρμα, λεμφαδένες, οστά, υποδόριο, όρχις, κ.ά. Η πρόγνωση είναι πτωχή και η παρουσία του θέτει την ανάγκη αντιμετώπισης του ασθενούς ως επί παρουσίας ΟΜΛ.

6. Μυελικές υπερπλασίες σχετιζόμενες με σύνδρομο Down

Οι παραπάνω ασθενείς έχουν αυξημένη συχνότητα να αναπτύξουν λευχαιμία στην παιδική ηλικία. Είναι συνήθως οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία στο 50%. Αναφέρονται δύο σύνδρομα:

1. παροδική παθολογική αιμοποίηση που εμφανίζεται με κλινική και εργαστηριακή εικόνα ΟΜΛ και στη πλειοψηφία των περιπτώσεων παρατηρείται αυτόματη ύφεση μετά από μερικές εβδομάδες έως 3 μήνες, ενώ στο 20-30% των περιπτώσεων εμφανίζεται ΟΜΛ μετά από 1-3 έτη
2. ΟΜΛ σχετιζόμενη με σύνδρομο Down

7. Νεοπλάσματα από βλαστικά πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα

Αποτελεί μια σπάνια κακοήθη νόσο που παρατηρείται σε μεγάλες ηλικίες. Η εκτροπή αφορά τις πρόδρομες

μορφές των πλασματοκυτταροειδών δενδριτικών κυττάρων. Χαρακτηρίζεται από δερματικά οζίδια, πλάκες ή εκχυμώσεις, ενώ διαπιστώνεται και λεμφαδενοπάθεια (ποσοστό 40-50%) και προσβολή μυελού (60-90%). Χαρακτηρίζεται από υψηλό ποσοστό πλήρους ύφεσης, αλλά χαμηλό ολικής επιβίωσης λόγω αυξημένου ποσοστού υποτροπής. Η πρόγνωση είναι εξαιρετικά πτωχή.

4. Προγνωστικοί δείκτες στην ΟΜΛ

Η απόκριση στη θεραπεία και η ολική επιβίωση των ασθενών με ΟΜΛ είναι ιδιαίτερα ετερογενής. Μια πληθώρα προγνωστικών παραγόντων που σχετίζονται με τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενή ή τα χαρακτηριστικά της λευχαιμίας έχουν περιγραφεί για την ΟΜΛ. Η ηλικία, η κατάσταση ικανότητας και οι γενετικές και μοριακές διαταραχές αποτελούν τους πιο ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες. Όπως αναφέρεται αναλυτικά παρακάτω, οι ασθενείς με ΟΜΛ μπορούν να καταταχθούν σε ομάδες ευνοϊκού, ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου μόνο από το κυτταρογενετικό τους προφίλ,¹⁴ ενώ γονιδιακές μεταλλάξεις βοήθησαν στον περαιτέρω καθορισμό της πρόγνωσης επί συγκεκριμένων κυτταρογενετικών χαρακτηριστικών.¹⁵

Ο προσδιορισμός της πρόγνωσης κρίνεται ιδιαίτερα σημαντικός στον χειρισμό των ασθενών με ΟΜΛ. Η διαστρωμάτωση του κινδύνου που διατρέχουν οι ασθενείς και ακολούθως η κατάταξή τους σε αντίστοιχες ομάδες κινδύνου βάσει των προγνωστικών παραγόντων καθοδηγούν τον κλινικό ιατρό να λάβει θεραπευτικές αποφάσεις όπως είναι η επιλογή συγκεκριμένης θεραπείας, η απόφαση για αλλογενή μεταμόσχευση ακόμα και η επιλογή ανάμεσα σε καθιερωμένα ή ερευνητικά θεραπευτικά πρωτόκολλα. Δυστυχώς, παρά τη συνεχή ανεύρεση προγνωστικών και προβλεπτικών παραγόντων η 5ετής επιβίωση στην ΟΜΛ παραμένει <50% ενώ όσον αφορά τους ηλικιωμένους μόνο το 20% θα επιτύχει 2ετή επιβίωση.

4.1. Προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή - Κλινικοί παράγοντες κινδύνου

Υπάρχουν διάφοροι κλινικοί παράγοντες που μπορούν να προβλέψουν την πιθανότητα επίτευξης πλήρους ύφεσης (ΠΥ) και ακολούθως της επιβίωσης ελεύθερης νόσου (DFS: disease free survival). Οι ισχυρότεροι πτωχοί κλινικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι: η προχωρημένη ηλικία, η πτωχή κατάσταση ικανότητας, συγκεκριμένα κυτταρογενετικά και/ή μοριακά χαρακτηριστικά των λευχαιμικών κυττάρων (κάποια από αυτά σχετιζόμενα με την ηλικία), προηγούμενη έκθεση σε κυτταροτοξικούς πα-

ράγοντες ή ακτινοβολία και προηγούμενο ιστορικό μυελοδυσπλασίας ή άλλης αιματολογικής διαταραχής π.χ. μυελοϊντερπλαστική νεοπλασία. Οι δύο πρώτοι είναι οι κυριότεροι προγνωστικοί παράγοντες πρώιμου θανάτου ενώ οι υπόλοιποι είναι προβλεπτικοί παράγοντες ανθεκτικής νόσου ή πρώιμης υποτροπής.

4.1.1. Ηλικία

Αν και δεν υπάρχει καθαρά αποδεκτός ορισμός σχετικά με το ποιος θεωρείται «νέος» και ποιος «ηλικιωμένος» ασθενής με ΟΜΛ, στις περισσότερες μελέτες «ηλικιωμένος» ασθενείς με ΟΜΛ θεωρούνται όσοι είναι μεγαλύτεροι των 55, 60 ή 65 ετών. Αυτοί οι ασθενείς έχουν χαμηλότερα ποσοστά επίτευξης ΠΥ, βραχύτερο διάστημα ελεύθερο νόσου σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς και μειωμένη ολική επιβίωση.^{16,17} Η ηλικία και η κατάσταση ικανότητας κατά τη διάγνωση ομοίως βοηθούν στην πρόβλεψη της θνητότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία (TRM – treatment related mortality). Στους ηλικιωμένους ασθενείς ωστόσο η TRM φαίνεται να εξαρτάται περισσότερο από άλλους παράγοντες, όπως είναι ο αριθμός των αιμοπεταλίων, η τιμή της κρεατινίνης και της αλβουμίνης, απ' ό,τι από την ηλικία καθ' εαυτή.¹⁸

4.1.2. Κατάσταση Ικανότητας

Οι υπόλοιποι κλινικοί παράγοντες στην ΟΜΛ σχετίζονται με τη συννοσηρότητα (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, συνυπάρχουσες λοιμώξεις) που αντικατοπτρίζονται εν μέρει στην κατάσταση ικανότητας^{19,20}. Η κατάσταση ικανότητας και η ηλικία κατά τη διάγνωση μπορούν να συνδυαστούν για να εκτιμηθεί το ποσοστό των ασθενών που θα καταλήξουν μέσα στις πρώτες 28 ημέρες της θεραπείας¹⁹. Αυτό κυμαίνεται από 5% για τους ασθενείς <50 ετών με κατάσταση ικανότητας κατά ECOG <3 και φτάνει το 57% για ασθενείς >69 ετών και κατάσταση ικανότητας ≥3. Ηλικιωμένοι ασθενείς με πτωχή κατάσταση ικανότητας είχαν επίσης μικρότερη πιθανότητα να πετύχουν πλήρη ύφεση. Μελέτες που ακολούθησαν ανέφεραν χαμηλότερα ποσοστά βραχύχρονης θνητότητας, ίσως λόγω βελτίωσης της υποστηρικτικής αγωγής.²¹ Θα πρέπει να τονιστεί ότι πολλές δημοσιευμένες εκτιμήσεις έκβασης ασθενών προέρχονται από τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών. Στις κλινικές δοκιμές όμως αποκλείονται συνήθως ασθενείς με κάποια οργανική δυσλειτουργία ή επηρεασμένη κατάσταση ικανότητας και συνεπώς τα αποτελέσματά τους δεν αντικατοπτρίζουν άμεσα τη μεγάλη ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών με συννοσηρότητες. Στην πραγματικότητα, στοιχεία δείχνουν ότι η πλειοψηφία των ηλικιωμένων ασθενών δε λαμβάνουν χημειοθεραπεία εφόδου είτε λόγω δικής τους άρνησης για θεραπεία εί-

τε της ιατρικής εκτίμησης ότι δε θα ανεχθούν ή δεν θα ωφεληθούν από τη θεραπεία.

4.13. Προηγούμενη έκθεση σε κυτταροτοξικούς παράγοντες ή ακτινοβολία (ΟΜΛ σχετιζόμενη με τη θεραπεία, therapy-related AML)

Οι ασθενείς που έχουν προηγουμένως εκτεθεί σε κυτταροτοξικούς παράγοντες ή ακτινοβολία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΟΜΛ, ΜΔΣ ή ΜΔΣ/ΜΥΝ. Αυτά τα νοσήματα που συμβαίνουν μετά από έκθεση σε κυτταροτοξικούς παράγοντες ή ακτινοβολία αποτελούν ξεχωριστή κατηγορία και ονομάζονται σύμφωνα με τον ΠΟΥ μυελικά νεοπλάσματα σχετιζόμενα με προηγηθείσα θεραπεία (therapy-related myeloid neoplasms: tMN).⁶ Το 7% των ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ ανήκουν στην κατηγορία των t-MNs.²² Από τα t-MNs το συχνότερο είναι η t-AML, η οποία συμβαίνει συνήθως 5-7 χρόνια μετά την πρώτη έκθεση σε αλκυλιωτικούς παράγοντες ή ακτινοβολία, προηγείται συνήθως MDS και συχνά συνοδεύεται από ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων 5 και 7, σύμπλοκο καρυότυπο ή μεταλλάξεις του *TP53*. Το *TP53* είναι το πιο συχνά μεταλλαγμένο γονίδιο σε αυτές τις περιπτώσεις. Η πρόγνωση των ασθενών με t-MN είναι γενικά πτωχότερη από των ασθενών με *de novo* ΟΜΛ κυρίως λόγω της αντοχής στη θεραπεία.

4.1.4. Προηγούμενο ιστορικό μυελοδυσπλασίας ή άλλης αιματολογικής διαταραχής

Προηγούμενο ιστορικό μυελοδυσπλασίας ή μυελοϋπερπλαστικών διαταραχών είναι συχνό στους ασθενείς με ΟΜΛ και αφορά το 24-40% των περιπτώσεων.^{23,24} Σε μια μελέτη που σύγκρινε τις γονιδιακές μεταλλάξεις στους ασθενείς με ΟΜΛ μετά από προηγούμενη μυελική κακοήθεια, με ΟΜΛ σχετιζόμενη με προηγούμενη θεραπεία και τη μη περαιτέρω προσδιοριζόμενη ΟΜΛ, η ταυτοποίηση μιας γονιδιακής μετάλλαξης σε ένα από τα παρακάτω 8 γονίδια (*SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1*, *ZRSR2*, *ASXL1*, *EZH2*, *BCOR* ή *STAG2*) είχε υψηλή ειδικότητα για τη διάγνωση ΟΜΛ με προηγούμενο ιστορικό μυελικής κακοήθειας και την πτωχή κλινική έκβαση.²⁵ Οι μεταλλάξεις αυτές συμβαίνουν συνήθως κατά τη φάση που ο ασθενής πάσχει από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, παραμένουν στον κλώνο που οδηγεί σε εξέλιξη σε οξεία λευχαιμία και συχνά παραμένουν και στην ύφεση εάν αυτή επιτευχθεί.²⁵ Οι μεταλλάξεις στα γονίδια *ASXL1*, *EZH2* και *SRSF2* ταυτοποιούνται συχνά σε ασθενείς με πρωτοπαθή μυελοϊνωση με αυξημένο κίνδυνο μετάπτωση σε οξεία λευχαιμία.^{22,26}

5. Προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο - Κυτταρογενετικά και μοριακά χαρακτηριστικά

5.1. Καρυότυπος

Γενικά, η καρυοτυπική ανάλυση με κλασική κυτταρογενετική ανάλυση μεταφάσεων αποτελεί σημείο κλειδί στην αρχική εκτίμηση ενός ασθενούς με ΟΜΛ, αφού συγκεκριμένες κυτταρογενετικές ανωμαλίες στην ΟΜΛ έχουν σημαντική προγνωστική αξία και επηρεάζουν το θεραπευτικό πλάνο. Η αξία της διαστρωμάτωσης κινδύνου σύμφωνα με τον καρυότυπο έχει διαφανεί σε διάφορες αναλύσεις ασθενών με ΟΜΛ ενταγμένων σε προοπτικές κλινικές δοκιμές²⁷⁻²⁹.

Υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στους ειδικούς των διαφόρων συνεργατικών ομάδων σχετικά με το τι θεωρείται ευνοϊκού, ενδιάμεσου ή αυξημένου κινδύνου. Ενώ υπάρχει γενική συμφωνία ότι οι διαταραχές t(8;21), inv16 και t(15;17) προδιαγράφουν καλή πρόγνωση, δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το ποιες ανωμαλίες θεωρούνται υψηλού κινδύνου και πώς επιπλέον χρωμοσωμικές ανωμαλίες επηρεάζουν την προγνωστική αξία ήδη γνωστών δεικτών.

Πληροφορίες από 5876 ενήλικες ασθενείς με *de novo* (93%) ή δευτεροπαθή ΟΜΛ που εντάχθηκαν σε προοπτικές κλινικές δοκιμές του Medical Research Council (MRC) και έλαβαν εντατική χημειοθεραπεία συνδυασμού ανθρακυκλίνης και κυταραβίνης²⁹, χρησιμοποιήθηκαν για να τροποποιήσουν προηγούμενα συστήματα διαστρωμάτωσης κινδύνου του MRC^{3,30} και δημιουργήθηκε το νέο σύστημα διαστρωμάτωσης που φαίνεται παρακάτω. Χρησιμοποιώντας τους νέους ορισμούς, τα ποσοστά της ολικής επιβίωσης στα 10 χρόνια ήταν 69, 38, 33 και 12% για ασθενείς με ευνοϊκό κίνδυνο, φυσιολογικό καρυότυπο, ενδιάμεσο και αυξημένο κίνδυνο αντίστοιχα.

- Ευνοϊκός κίνδυνος (σχεδόν 16% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών): οι ακόλουθες ανωμαλίες θεωρούνται ευνοϊκές είτε μόνες τους είτε σε συνδυασμό με άλλες ανωμαλίες: t(8;21), inv(16)(p13;q22), t(16;16)(p13;q22) και t(15;17)(q24.1;q21.1) που χαρακτηρίζει την οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία και θεωρείται ξεχωριστός τύπος λευχαιμίας εξαιτίας της διαφορετικής θεραπευτικής προσέγγισης.
- Φυσιολογικός καρυότυπος (σχεδόν το 40% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών).
- Ενδιάμεσος κίνδυνος (σχεδόν το 20% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών): περιλαμβάνονται ασθενείς με ανωμαλίες που δεν εμπεριέχονται ούτε στον ευνοϊκό ούτε στον υψηλό κίνδυνο.
- Υψηλός κίνδυνος ή πτωχής πρόγνωσης (περίπου 25%): οι ακόλουθες ανωμαλίες θεωρούνται δυσμενείς όταν συμβαίνουν εκεί που δεν υπάρχουν ευνοϊκές καρυοτυ-

πικές ανωμαλίες: del(5q), add(5q), del(7q), add(7q), μονοσωμίες 5 ή 7, inv(3)(q21q26), t(3;3)(q21;q26), t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p113;q23), t(9;22)(q34;q11), 17p ανωμαλίες ή μονοσωμία 17, σύμπλοκος ανώμαλος καρυότυπος που περιέχει δηλαδή τουλάχιστον 4 μη σχετιζόμενες μεταξύ τους ανωμαλίες, 11q23 ανωμαλίες εκτός από την t(9;11)(p21;q23) και την t(11;19)(q23;p13), ή ανωμαλίες του 3q εκτός από την t(3;5)(q21-25;q31-35).

Αυτά τα ποσοστά επιβίωσης δε διαφέρουν σημαντικά από εκείνα άλλων συνεργατικών ομάδων που χρησιμοποίησαν παρόμοιο σύστημα διαστρωμάτωσης κινδύνου.^{31,32} Αυτή η μελέτη επίσης ξεκαθάρισε την προγνωστική αξία διαφόρων ευρημάτων που πριν δεν ήταν πλήρως κατανοητή. Για παράδειγμα:

- Ο «μονοσωμικός καρυότυπος», που ορίζεται ως τουλάχιστον 2 αυτοσωμικές μονοσωμίες ή μία αυτοσωμική μονοσωμία όταν συνυπάρχει τουλάχιστον μία ακόμα δομική καρυοτυπική ανωμαλία, έχει προταθεί ως ευνοϊκότερη ανωμαλία στην κατηγορία της δυσμενούς πρόγνωσης συγκριτικά με τον σύμπλοκο καρυότυπο.^{33,34} Η συνολική έκβαση των ασθενών με μονοσωμικό καρυότυπο φάνηκε να είναι καλύτερη μετά την αλλογενή μεταμόσχευση συγκριτικά με την εδραίωση μόνο με χημειοθεραπεία.³⁵
- Ασθενείς με ανωμαλίες στη χρωμοσωμική περιοχή 11q23, που αποτελούν το 5 με 10% των ασθενών με *de novo* ΟΜΛ και ένα ποσοστό των ασθενών με ΟΜΛ σχετιζόμενη με προηγούμενη χημειοθεραπεία και κυρίως αναστολές της τοποϊσομεράσης II, είχαν πτωχή πρόγνωση όταν αντιμετωπιζόνταν με συμβατική χημειοθεραπεία και κατατάσσονταν στην ομάδα υψηλού κινδύνου.^{36,37} Δεδομένα από τη MRC ανάλυση επιβεβαίωσαν προηγούμενες εκτιμήσεις ότι ένα ποσοστό των ασθενών με την αντιμετάθεση t(9;11) μπορούν να αντιμετωπιστούν μόνο με εντατική χημειοθεραπεία εδραίωσης (10ετής ολική επιβίωση 39%).^{29,38} Συνεπώς οι ασθενείς με αυτήν τη συγκεκριμένη αντιμετάθεση που αφορά τη χρωμοσωμική περιοχή 11q23 δεν κατατάσσονται στην ομάδα υψηλού κινδύνου.
- Πριν τη MRC ανάλυση, δεν ήταν ξεκάθαρο που κατατάσσονταν οι ασθενείς με τρισωμία 8, με κάποιες μελέτες να δείχνουν πως αυτοί οι ασθενείς έχουν πτωχή πρόγνωση³⁹ και κάποιες άλλες πως η πρόγνωση αυτών των ασθενών δε διαφέρει από εκείνων με φυσιολογικά κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά.⁴⁰ Οι 547 ασθενείς με τρισωμία 8 που συμπεριλήφθηκαν στη MRC ανάλυση είχαν παρόμοια πρόγνωση με εκείνους με φυσιολογικό καρυότυπο (10ετής ολική επιβίωση 37%).²⁹

Ενώ οι ασθενείς με ΟΜΛ με φυσιολογικό καρυότυπο παραδοσιακά κατατάσσονταν στην ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου, μεταγενέστερες αναλύσεις που περιλαμβάνουν τις γονιδιακές μεταλλάξεις προτείνουν πως αυτή η ομάδα

σθενών είναι περισσότερο ετερογενής απ' ό,τι θεωρούνταν έως τώρα. Το screening των μοριακών μεταλλάξεων είναι σημαντικό για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου ασθενών με φυσιολογικό καρυότυπο και η ταυτοποίηση τους έχει σημαντικές διαγνωστικές και θεραπευτικές επιπτώσεις.¹⁴

5.2. Γονιδιακές μεταλλάξεις

Ανωμαλίες σε συγκεκριμένα γονίδια καθώς επίσης και στο προφίλ έκφρασης των γονιδίων, έχουν προγνωστική σημασία στους ενήλικες ασθενείς με ΟΜΛ.⁴¹ Οι ανωμαλίες αυτές είναι σημαντικές στο 45% των ασθενών που έχουν φυσιολογικό καρυότυπο. Αυτή η ετερογενής ομάδα των ασθενών περιλαμβάνει κάποιους με καλύτερη πρόγνωση (π.χ. μεταλλάξεις στο γονίδιο *NPM1* ενώ ταυτόχρονα απουσιάζει η μετάλλαξη του εσωτερικού αναδιπλασιασμού του *FLT3*) καθώς και άλλους με πτωχή πρόγνωση (π.χ. ο εσωτερικός διπλασιασμός του γονιδίου *FLT3*, η υψηλή έκφραση του γονιδίου *BAALC*, η υπερέκφραση του *ETS*-related γονιδίου *ERG*, μεταλλάξεις στα γονίδια *IDH1* και *IDH2*).⁴²⁻⁴⁵

Σε ένα πρόσφατο άρθρο που δημοσιεύθηκε από τους Paraemmanuil et al, μελετήθηκαν 1540 ασθενείς με ΟΜΛ.⁴⁶ Βρέθηκαν 5234 οδηγές μεταλλάξεις (driver mutations) σε 76 γονίδια ή γενωμικές περιοχές με 3 ή περισσότερες οδηγές μεταλλάξεις να συνυπάρχουν στο 86% των ασθενών. Ανάλογα με τα μοτίβα των «συμμεταλλάξεων» κατηγοριοποιήθηκαν οι ασθενείς σε 11 ομάδες με ξεχωριστά διαγνωστικά χαρακτηριστικά και κλινικές εκβάσεις. Επιπλέον των ήδη καθορισμένων υποομάδων της ΟΜΛ, εμφανίστηκαν 3 νέες ξεχωριστές γενωμικές κατηγορίες:

- Οι ασθενείς με ΟΜΛ και μεταλλάξεις που κωδικοποιούν για τη χρωματίνη και μεταλλάξεις που αφορούν ρυθμιστές του ματίσματος του RNA (RNA splicing) ή και τα 2 (18% των ασθενών).
- Οι ασθενείς με μεταλλάξεις του *TP53*, με χρωμοσωμικές ανευλοειδίες ή και τα 2 (13% των ασθενών).
- Οι ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο *IDH2* R172 (1% των ασθενών) (προσωρινή οντότητα).

Έτσι, είναι προφανές ότι η κατηγοριοποίηση στην ΟΜΛ θα γίνει περισσότερο πολύπλοκη στο μέλλον με διαφορετικές υποομάδες που θα περιλαμβάνουν διαφορετικούς συνδυασμούς μεταλλάξεων και ανωμαλίες υπερέκφρασης ή αναστολής της έκφρασης γονιδίων.

5.2.1. Γονίδιο *FLT3*

Το *FLT3* είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας τυροσινικής κινάσης που εκφράζεται έντονα στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα με σημαντικό ρόλο στην κυτταρική επιβίωση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.⁴⁷ Υπάρχουν 2 βασικοί τύποι μεταλλάξεων του *FLT3*. Οι πιο συχνοί είναι οι τυχαίοι εσωτερικοί σε σειρά διπλασιασμοί

τιμημάτων διαφορετικού μήκους που οδηγούν στην ανεξάρτητη του συνδέτη ενεργοποίηση του υποδοχέα *FLT3* που οδηγεί σε σήμα πολλαπλασιασμού (*FLT3/ITD*). Οι σημειακές μεταλλάξεις της ενδοκυττάριας περιοχής του υποδοχέα (*FLT3/TKD*) καθιστούν τον υποδοχέα με δράση τυροσινικής κινάσης ενεργό στο 5 έως 10% των ασθενών με ΟΜΛ.⁴⁸ Η μετάλλαξη *FLT3/ITD* είναι αρκετά συχνή στην ΟΜΛ (10-30%),^{49,50} ιδίως σε ασθενείς με φυσιολογικό καρυότυπο και έχει συνδεθεί με χαμηλά ποσοστά επιβίωσης, υψηλά ποσοστά υποτροπής και αυξημένη θνητότητα και στα παιδιά καθώς και στους νέους, αλλά και τους μεγαλύτερους ενήλικες που λαμβάνουν εντατική χημειοθεραπεία καθώς οδηγούν σε γρήγορο πολλαπλασιασμό των βλαστών.^{15,51-53} Ταυτόχρονα ανωμαλίες σε άλλα γονίδια όπως στο *NPM1*, μπορεί να επηρεάσουν το βαθμό επιρροής της *FLT3* μετάλλαξης.⁵⁴

Δύο αντιπροσωπευτικές μελέτες των ασθενών με *FLT3/ITD* έδειξαν ποσοστά 2ετούς επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου 20% και ποσοστά 4ετούς ολικής επιβίωσης περίπου 20%.^{55,56} Το κατά πόσο επηρεάζεται η πρόγνωση μεταβάλλεται από την αναλογία των μεταλλαγμένων προς τα μη μεταλλαγμένα αλληλία, με την πρόγνωση να είναι δυσμενέστερη για τους ασθενείς με υψηλό φορτίο μεταλλαγμένων αλληλίων. Αυτοί είναι και οι ασθενείς που φαίνεται να ωφελούνται από την αλλογενή μεταμόσχευση στην πρώτη πλήρη ύφεση και έχει πλέον αποτελέσει σύσταση.¹⁴ Αντίθετα, οι σημειακές μεταλλάξεις της ενδοκυττάριας περιοχής του *FLT3* δεν φαίνεται να έχουν ανάλογα πτωχή πρόγνωση με τη *FLT3/ITD*⁵⁷ και τα αποτελέσματα είναι ακόμα αντιφατικά.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο *FLT3* συμβαίνουν και στην ομάδα ευνοϊκής πρόγνωσης που περιλαμβάνει τις CBF ΟΜΛ και την οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, αλλά το κατά πόσο επηρεάζουν την πρόγνωση αυτών των ασθενών μένει να διερευνηθεί περαιτέρω.

5.2.2. Γονίδιο *NPM1*

Η πρωτεΐνη *NPM1* εμπλέκεται σε πολλές κυτταρικές λειτουργίες, όπως είναι η βιογένεση των ριβοσωμάτων, η επιδιόρθωση του DNA και η απόπτωση. Οι μεταλλάξεις στο *NPM1* γονίδιο οδηγούν σε ανώμαλη εντόπιση της πρωτεΐνης στο κυτταρόπλασμα και όχι στον πυρήνα, γεγονός που συμβάλει στη λευχαιμογένεση.^{58,59} Μεταλλάξεις στο γονίδιο *NPM1* ανευρίσκονται στο 25 με 50% των ασθενών με *de novo* ΟΜΛ ή με *de novo* ΟΜΛ και φυσιολογικό καρυότυπο αντίστοιχα. Οι μεταλλάξεις στο *NPM1* έχουν συνδυαστεί με ευνοϊκά αποτελέσματα στους νεότερους και μεγαλύτερους ασθενείς, και στα παιδιά με ΟΜΛ, παρότι ο μηχανισμός που προσδίδει αυξημένη χημειοευαισθησία δεν είναι γνωστός.^{51,58,60} Ωστόσο, ταυτόχρονα ανωμαλίες σε άλλα γονίδια, όπως στο *FLT3*, επηρεάζουν την προγνωστική αξία της *NPM1* μετάλλαξης. Σε 215 νέους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ

που συμπεριλήφθηκαν σε προοπτικές MRC κλινικές δοκιμές,²⁹ οι ασθενείς με φυσιολογικό καρυότυπο, *FLT3/ITD* και wild type *NPM1* είχαν πτωχή πρόγνωση (13% εν ζωή στα 10 έτη), ενώ οι ασθενείς με μετάλλαξη στο *NPM1* αλλά χωρίς *FLT3/ITD* είχαν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης (50% εν ζωή στα 10 έτη). Έτσι, έχει ενσωματωθεί η μοριακή ανάλυση για την παρουσία μεταλλάξεων στο *NPM1* και *FLT3* στην προθεραπευτική προσπέλαση των ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ και φυσιολογικό καρυότυπο, ανεξαρτήτως ηλικίας. Σύμφωνα με τις συστάσεις του ELN του 2017, οι ασθενείς με ΟΜΛ, φυσιολογικό καρυότυπο, μεταλλάξεις στο *NPM1* και *FLT3* wild type ανήκουν στην ομάδα μικρότερου κινδύνου και ως εκ τούτου δεν ενδείκνυται η αλλογενής μεταμόσχευση στην 1^η πλήρη ύφεση.¹⁴

Η ποσοτικοποίηση των *NPM1* μεταλλαγμένων μεταγράφων με RT-qPCR έχει εφαρμοστεί στο να εκτιμά την παρουσία υπολειπόμενης νόσου. Η παραμονή των μεταλλαγμένων μεταγράφων στο αίμα βρέθηκε στο 15% των ασθενών με ΟΜΛ μετά τον 2^ο κύκλο χημειοθεραπείας και συνδυάστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής μετά από 3 έτη, μικρότερη πιθανότητα επιβίωσης και χειρότερη έκβαση στα 2 χρόνια συγκριτικά με τους ασθενείς στους οποίους δεν ανιχνεύθηκαν *NPM1* μεταλλαγμένα μετάγραφα (αρνητική υπολειπόμενη νόσος).⁶¹

5.2.3. Γονίδιο *CEBPA*

Το γονίδιο *CEBPA* (CCAAT/enhancer binding protein alpha) κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα απαραίτητο για τη μυελική διαφοροποίηση.⁶² Οι μεταλλάξεις στο *CEBPA* είναι μία από τις 2 κατηγορίες μεταλλάξεων που συνδυάζονται με την οικογενή λευχαιμία και βρίσκονται στο 10% περίπου των ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ.^{15,63} Επιπλέον 13 με 19% των ασθενών με ΟΜΛ με φυσιολογικό καρυότυπο θα έχουν μεταλλάξεις στο *CEBPA*.⁶⁴⁻⁶⁶

Η ευνοϊκή επιρροή των μεταλλάξεων του *CEBPA* περιορίζεται στους ασθενείς που φέρουν 2 αντίγραφα του μεταλλαγμένου αλληλίου και είναι *FLT3* αρνητικοί.⁶⁷⁻⁶⁹ Μία διεθνής μελέτη 1182 ασθενών με ΟΜΛ με φυσιολογικά κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά συμπεριελάμβανε 91 ασθενείς με διπλές μεταλλάξεις στο *CEBPA* (είτε 2 διαφορετικές μεταλλάξεις είτε μία ομόζυγη μετάλλαξη) και 60 ασθενείς με μονές μεταλλάξεις στο *CEBPA*.⁶⁶ Οι ασθενείς με μονή *CEBPA* μετάλλαξη συγκριτικά με αυτούς που είχαν διπλές μεταλλάξεις, είχαν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης ταυτόχρονων μεταλλάξεων στο *FLT3* (30% έναντι 8%) και το *NPM1* (35% έναντι 3%). Σύμφωνα με τις νέες συστάσεις του ELN του 2017 η ΟΜΛ με διαλληλικές μεταλλάξεις του *CEBPA* αποτελεί πλέον πλήρη οντότητα.^{68,70} Σε αυτήν την κατηγορία εντάσσονται και οι περιπτώσεις με πολυγραμμική δυσπλασία, αφού η παρουσία της δυσπλασίας επί παρουσίας των διαλληλι-

κών μεταλλάξεων του *CEBPA* χάνει την προγνωστική της αξία.^{9,71} Είναι συχνό όταν υπάρχουν διαλληλικές μεταλλάξεις για το *CEBPA* γονίδιο να συνυπάρχουν και μεταλλάξεις στο *CSF3R* γονίδιο (που συμμετέχει στο JAK-STAT μονοπάτι) και ως εκ τούτου οι ασθενείς αυτοί φαίνεται να απαντούν στη χορήγηση JAK αναστολέων.⁷²

5.2.4. Γονίδιο *RUNX1*

Αποτελεί μεταγραφικό παράγοντα που ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που συμμετέχουν στην αιμοποιητική ανάπτυξη και διαφοροποίηση. Το *RUNX1* γονίδιο είναι τμήμα του t(8;21) γονιδίου σύντηξης και επίσης υπόκειται σε επαναλαμβανόμενες μεταλλάξεις στην OMA.⁷³ Σημειώσιμες μεταλλάξεις του γονιδίου παρατηρούνται στο 13% των ασθενών με OMA και πιο συχνά στους ηλικιωμένους. Συνδυάζονται με δυσμενή πρόγνωση, κάτι που αντιτίθεται στη θετική προγνωστική αξία του γονιδίου σύντηξης που περιλαμβάνει το *RUNX1*.^{12,74} Έχει παρατηρηθεί πως οι μεταλλάξεις στο *RUNX1* και οι μεταλλάξεις στα γονίδια *NPM1* και *CEBPA* είναι αμοιβαία αποκλειόμενες (mutually exclusive). Εκτός από τις χρωμοσωμικές αντι-μεταθέσεις οι μεταλλάξεις του *RUNX1* συχνά συνυπάρχουν με την τρισωμία 13, την τρισωμία 21, την απουσία των *NPM1* μεταλλάξεων και το φυσιολογικό καρυότυπο.⁷⁵

Γενικά φάνηκε από διάφορες μελέτες ότι οι μεταλλάξεις του *RUNX1* σχετίζονται με υψηλά ποσοστά αντοχής στη χημειοθεραπεία εφόδου οδηγώντας σε μικρότερη ολική επιβίωση.⁷⁴ Στη νέα κατάταξη WHO 2016 η OMA με μεταλλαγμένο *RUNX1* αποτελεί νέα προσωρινή οντότητα καθώς συνδυάζεται με διαφορετικά κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά κι έχει χειρότερη πρόγνωση, ενώ, σύμφωνα με τις νέες συστάσεις του ELN 2017 οι ασθενείς αυτοί ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου.⁷⁶

5.2.5. Γονίδιο *MLL*

Βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q23 και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που έχει δράση μεθυλοτρανσφεράσης των ιστονών και συντονίζει την τροποποίηση της χρωματίνης.⁷⁷ Αντιμεταθέσεις που επηρεάζουν το *MLL* γονίδιο οδηγούν σε επιθετική λεμφοβλαστική και μυελογενή λευχαιμία με πτωχή πρόγνωση. Επίσης, συμβαίνουν διπλασιασμοί γενετικών περιοχών που επηρεάζουν το *MLL* γονίδιο και προδιαγράφουν κακή πρόγνωση στους ασθενείς με OMA με φυσιολογικό καρυότυπο (οι περισσότεροι υποτροπιάζουν σε ένα έτος). Οι διπλασιασμοί αυτοί φαίνεται να είναι συχνότεροι στους ενήλικες ασθενείς με *de novo* OMA και φυσιολογικό καρυότυπο και στους ασθενείς με τρισωμία 11.⁷⁸⁻⁸⁰

5.2.6. Γονίδιο *IDH*

Οι σωματικές μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν την ισοκιτρική δεϋδρογονάση (στη θέση R132 του

IDH1 και στις θέσεις R140 και R172 του *IDH2*) υπάρχουν στο 15% των ασθενών με OMA και στο 25-30% των ασθενών με OMA με φυσιολογικό καρυότυπο.^{43,81,82} Όλες οι *IDH1/IDH2* μεταλλάξεις είναι ετερόζυγες και οδηγούν στην αναστολή της δράσης του *TET2* γονιδίου. Αυτό οδηγεί στην υπερμεθυλίωση του DNA με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η διαφοροποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και να επάγεται η κλωνική εξέλιξη.⁸³ Βρίσκονται συχνότερα στους ηλικιωμένους.⁸⁴ Οι *IDH1/2* μεταλλάξεις είναι αμοιβαία αποκλειόμενες με τις μεταλλάξεις *TET2* και *WT1* και συνήθως συνυπάρχουν με τις μεταλλάξεις *NPM1* και *DNMT3A*.¹⁵ Τα στοιχεία είναι αντιφατικά σχετικά με την προγνωστική αξία των *IDH1/2* μεταλλάξεων.

Στις νέες συστάσεις του ELN του 2017 η OMA με *IDH2* μεταλλάξεις φαίνεται να αποτελεί μία ξεχωριστή προσωρινή κατηγορία στο μοριακό τοπίο της OMA.¹⁴ Παρότι δεν είναι οι μεταλλάξεις αυτές προγνωστικοί δείκτες αποτελούν ήδη θεραπευτικούς στόχους (enasidenib).⁸⁵

5.2.7. Γονίδιο *KIT*

Ο kit υποδοχέας τυροσινικής κινάσης είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη με κρίσιμο ρόλο στη φυσιολογική αιμοποίηση. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου *KIT* υπάρχουν στο 6% των ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα OMA και στο 20 με 30% των ασθενών με t(8;21) ή inv(16).^{15,86} Ενώ ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο *KIT* αυξάνουν τον κίνδυνο υποτροπής και επηρεάζουν αρνητικά την ολική επιβίωση στους ασθενείς με inv(16), άλλες δείχνουν ότι αυτή η αρνητική επιρροή αφορά μόνο τους ασθενείς με t(8;21).¹⁵ Ωστόσο η παρουσία των *KIT* μεταλλάξεων επί του παρόντος δεν τοποθετεί τον ασθενή σε διαφορετική ομάδα κινδύνου. Η αναζήτηση των μεταλλάξεων *KIT* ενδεχομένως να επιτρέψει τη χρήση των αναστολέων τυροσινικής κινάσης, όπως το imatinib και το dasatinib, που έχουν in vitro δραστηριότητα έναντι ορισμένων μεταλλάξεων *KIT*.⁸⁷ Κλινικές δοκιμές που θα εκτιμήσουν την προσθήκη των TKIs σε επιλεγμένους ασθενείς με μεταλλάξεις *KIT* είναι σε εξέλιξη.

5.2.8. Γονίδιο *WT1*

Το γονίδιο Wilms tumor 1 (*WT1*) κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό ρυθμιστικό παράγοντα γονιδίων που εμπλέκονται στην κυτταρική ανάπτυξη και ωρίμανση. Η απενεργοποίηση αυτού του γονιδίου φαίνεται να προωθεί τον πολλαπλασιασμό των stem cells και να αναστέλλει την κυτταρική διαφοροποίηση. Περίπου 8% των περιπτώσεων OMA και το 13% των ασθενών με OMA και φυσιολογικό καρυότυπο υποκρύπτουν μεταλλάξεις στο *WT1*.^{15,88} Μελέτες που ερευνούν την προγνωστική σημασία των μεταλλάξεων στο *WT1* ή των νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών, έχουν ανάμεικτα αποτελέσματα.^{15,88,89} Σε κάποιες μελέτες

οι μεταλλάξεις στο *WT1* συνδέονται με χειρότερα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης νόσου⁹⁰ και ολικής επιβίωσης, ενώ σε κάποιες άλλες όχι.⁹¹

5.2.9 Γονίδια *TET*

Οι *TET2* μεταλλάξεις είναι παρούσες στο 10-20% των ασθενών με ΟΜΑ. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι είναι παρούσες σε προλευχαιμικά κυρίως αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και σχετίζονται με κλωνική εξέλιξη.⁹² Η κλινική τους αξία παραμένει αντιφατική.^{93,94} Η κλινική πραγματικότητα έχει συνδέσει τις *TET2* μεταλλάξεις με μικρότερη ολική επιβίωση στους ασθενείς με ΟΜΑ ενδιάμεσου κινδύνου.¹⁵ Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 395 περιπτώσεις με μετάλλαξη του *TET2* έδειξε σημαντική συσχέτιση αυτών των μεταλλάξεων με τις μεταλλάξεις στο *NPM1* γονίδιο και χειρότερη ολική επιβίωση. Επίσης φάνηκε πως οι μεταλλάξεις αυτές θα μπορούσαν να θεωρηθούν ένας κακός προγνωστικός παράγοντας στους ασθενείς με ΟΜΑ με φυσιολογικό καρυότυπο ευνοϊκού ή ενδιάμεσου κινδύνου.⁹⁵

5.2.10. Γονίδια *ASXL1* και *ASXL2*

Το additional sex combs gene (*ASXL1*) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 20q11. Μεταλλάξεις στο *ASXL1* υπάρχουν στο 6 έως 30% των ασθενών με ΟΜΑ με φυσιολογικό καρυότυπο και προσδίδουν κακή πρόγνωση.⁹⁶ Η επίπτωση των μεταλλάξεων του *ASXL1* στην ΟΜΑ αυξάνει με την ηλικία και είναι υψηλότερη στους ασθενείς με ιστορικό άλλη μυελικής κακοήθειας (π.χ. μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο).⁹⁷ Οι μεταλλάξεις στο *ASXL1* και στο *NPM1* αλληλοαποκλείονται, ενώ οι μεταλλάξεις στο *ASXL2* συνδυάζονται ισχυρά με μεταβολές στο *RUNX1*.⁹⁸ Στους ηλικιωμένους ασθενείς οι μεταλλάξεις του *ASXL1* σχετίζονται συχνά με την *t(8;21)* και τις μεταλλάξεις του *CEBPA* και συνδέονται με χαμηλότερα ποσοστά επίτευξης πλήρους ύφεσης και μικρότερη ολική επιβίωση.⁹⁸

5.2.11 Γονίδια *DNMT3A*

Το γονίδιο της DNA μεθυλοτρανσφεράσης 3A (*DNMT3A*) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2p23.3. Αποτελούν τις τρίτες σε συχνότητα μεταλλάξεις στους ασθενείς με ΟΜΑ και φυσιολογικό καρυότυπο μετά τις μεταλλάξεις στα γονίδια *NPM1* και *FLT3*. Ανιχνεύονται στο 18-22% των ασθενών γενικά και στο 34% των ασθενών με φυσιολογικό καρυότυπο και συνδέονται με χαμηλότερα ποσοστά πλήρους ύφεσης και μικρότερη ολική επιβίωση.⁹⁹ Οι μεταλλάξεις που συμβαίνουν στο κωδικόνιο R882 (*R882-DNMT3A*) είναι πιο συχνές από αυτές που συμβαίνουν σε άλλα κωδικόνια (*non R882-DNMT3A*).⁹⁹ Μελέτες έχουν δείξει μικτή επιρροή των μεταλλάξεων του γονιδίου *DNMT3A* στην πρόγνωση. Ενώ αυτές οι μεταλλάξεις έχουν γενικά συνδεθεί με πτωχή πρόγνωση, η

επιρροή τους στην πρόγνωση φαίνεται κυρίως να επηρεάζεται από συνυπάρχουσες μεταλλάξεις στα γονίδια *FLT3*, *NPM1* και *IDH1/2*. Η παρουσία μεταλλάξεων στο γονίδιο *DNMT3A* φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση στην περίπτωση που τα γονίδια *FLT3* και *NPM1* δεν είναι μεταλλαγμένα.¹⁰⁰ Οι ασθενείς με μεταλλαγμένο *DNMT3A* φάνηκε να έχουν περισσότερες πιθανότητες επίτευξης πλήρους ύφεσης όταν έλαβαν τον υπομεθυλωτικό παράγοντα decitabine συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν decitabine αλλά δεν είχαν μεταλλάξεις στο *DNMT3A* και η παρατήρηση αυτή χρειάζεται επιβεβαίωση σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών.¹⁰¹

Τα γονίδια *DNMT3A*, *ASXL1* και *TET2* που συμμετέχουν στην επιγενετική τροποποίηση φέρουν μεταλλάξεις νωρίς κατά τη λευχαιμογένεση, πιθανά επιμένουν μετά τη θεραπεία και οδηγούν σε κλωνική εξέλιξη και υποτροπή. Πρόσφατα εισήχθη ο όρος CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate potential- κλωνική αιμοποίηση αδιευκρίνιστης δυναμικής) που αποτελεί ένα φαινόμενο κατά το οποίο επαναλαμβανόμενες μεταλλάξεις κυρίως σε επιγενετικούς τροποποιητές (*DNMT3A*, *ASXL1* και *TET2*) ανιχνεύονται σε φαινομενικά υγιείς ηλικιωμένους και αποτελούν προκακοήθεις καταστάσεις για μυελικά νεοπλασμάτα.^{102,103} Ωστόσο χρειάζονται επιπλέον μελέτες για να καθοριστεί ποιες μεταλλάξεις είναι αληθινοί δείκτες των λευχαιμικών κλώνων και συνδέονται με κλινική υποτροπή και ποιες συνδέονται με προλευχαιμικούς κλώνους, δεν μπορούν να προβλέψουν υποτροπή και μπορεί να παραμένουν σε υψηλά επίπεδα μετά τη θεραπεία και κατά την ύφεση.^{61,104}

5.2.12 Γονίδιο *TP53*

Οι μεταλλάξεις του *TP53* αποτελούν τον πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα στην ΟΜΑ με σύμπλοκο καρυότυπο. Έχει φανεί ότι είναι πολύ συχνές (75-78%) στους ασθενείς με ΟΜΑ και σύμπλοκο καρυότυπο, ενώ είναι σπάνιες στους ασθενείς με ΟΜΑ χωρίς σύμπλοκο καρυότυπο (2,1%).¹⁰⁵ Επίσης, είναι συχνότερες στην ΟΜΑ που σχετίζεται με προηγούμενη θεραπεία παρά στην *de novo* ΟΜΑ.¹⁰⁶ Οι μεταλλάξεις του γονιδίου *TP53* αποτελούν κακό προγνωστικό δείκτη για τους ασθενείς με ΟΜΑ και σύμπλοκο καρυότυπο και για τους ασθενείς με ΟΜΑ σχετιζόμενη με προηγούμενη θεραπεία. Οι ασθενείς αυτοί είναι γενικά μεγαλύτερης ηλικίας και παρουσιάζουν χημειοαντίσταση και χειρότερη έκβαση.^{105,106}

6. Ταξινόμηση κατά European Leukemia Net (ELN)

Η κατανόηση μας όσον αφορά την προγνωστική αξία συγκεκριμένων κυτταρογενετικών και μοριακών ευρημάτων στην ΟΜΑ αλλάζει διαρκώς. Ενώ έγιναν αρκετές

προσπάθειες ώστε να ενσωματωθεί αυτή η πληροφορία στην καθημερινή κλινική πρακτική, αυτό αναμφίβολα θα αλλάξει καθώς θα αναλύεται περισσότερο η επίδραση συγκεκριμένων συνδυασμών μοριακών ευρημάτων. Μέχρι πρόσφατα, προτιμήθηκε μία προσέγγιση παρόμοια με το σύστημα ταξινόμησης που αρχικά προτάθηκε από το ELN το 2010.¹⁴ Το ELN ενσωμάτωσε κυτταρογενετικά και μοριακά χαρακτηριστικά στην ΟΜΛ ώστε να κατηγοριοποιηθούν οι ασθενείς σε 4 ομάδες προγνωστικού κινδύνου. Σε μια ανάλυση 818 νέων ενηλίκων (<60 ετών) και 732 μεγαλύτερων ενηλίκων με ΟΜΛ που έλαβαν θεραπεία στα πλαίσια συνεργατικών κλινικών δοκιμών, οι ασθενείς ανάλογα με την προγνωστική ομάδα στην οποία είχαν ταξινομηθεί σύμφωνα με το ELN, παρουσίασαν σημαντικά διαφορετικά ποσοστά πλήρους ύφεσης, επιβίωσης χωρίς νόσο και ολικής επιβίωσης σε 3 χρόνια.¹⁰⁷ Οι ασθενείς με κυτταρογενετικές ανωμαλίες που δεν ταξινομούνται στις ευνοϊκές ή στις δυσμενείς, συμπεριλαμβάνονταν στην κατηγορία ενδιάμεσου II κινδύνου.

Πρόσφατες εξελίξεις, για παράδειγμα στην ανακάλυψη του γονιδιακού τοπίου της νόσου, στην εξέλιξη νέων τεχνικών για τον γονιδιακό έλεγχο και τον προσδιορισμό της υπολειπόμενης νόσου, στην ανάπτυξη νέων αντιλευχαιμικών παραγόντων οδήγησαν στην έκδοση νέων βασισμένων σε τεκμήρια και στη γνώμη ειδικών- συστάσεων από το ELN για τη διάγνωση και τη διαχείριση των ασθενών με ΟΜΛ⁷⁶ (ELN AML Recommendations 2017, Πίνακας 3). Οι νέες συστάσεις περιλαμβάνουν μια αναθεωρημένη έκδοση των ELN γενετικών κατηγοριών, μία πρόταση για μια κατηγορία απόκρισης βασισμένη στην υπολειπόμενη νόσο και κριτήρια για την πρόοδο νόσου.

Η νέα κατάταξη είναι απλούστερη και περιλαμβάνει 3 αντί για 4 ομάδες κινδύνου (ευνοϊκού, ενδιάμεσου και αυξημένου κινδύνου). Οι αλλαγές συγκριτικά με τις συστάσεις του 2010 συνοψίζονται στα παρακάτω:

- Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι στην ΟΜΛ με μεταλλάξεις του *NPM1* ή διαλληλικές μεταλλάξεις του *CEBPA*, η παρουσία ταυτόχρονων χρωμοσωμικών ανωμαλιών δεν αλλάζει την πρόγνωση, η οποία όμως φαίνεται να επηρεάζεται από την παρουσία ταυτόχρονων γονιδιακών μεταλλάξεων.⁴⁶
- Τα υψηλότερα ποσοστά υποτροπής και η μικρότερη ολική επιβίωση που συνδυάζεται με την παρουσία του *FLT3-ITD* εξαρτώνται σημαντικά από την αναλογία του *ITD* αλληλίου. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι οι ασθενείς με μεταλλαγμένο *NPM1* και *FLT3-ITD* με μικρή αναλογία (<0.5) έχουν ευνοϊκή πρόγνωση όπως οι ασθενείς με μετάλλαξη στο *NPM1* και όχι στο *FLT3*. Αντίθετα, οι ασθενείς με μεταλλαγμένο *NPM1* και παρουσία του *FLT3-ITD* σε μεγάλη αναλογία (≥0.5) ανήκουν στην κατηγορία υψηλού κινδύνου και έχουν πτωχή πρόγνωση.^{108,109}

- Οι μεταλλάξεις στα γονίδια *RUNX1*, *ASXL1* και *TP53* καθώς και ο μονοσωμικός καρυότυπος (τουλάχιστον 2 αυτοσωμικές μονοσωμίες, απώλεια χρωμοσωμάτων εκτός από το X και το Y ή μία αυτοσωμική μονοσωμία με επιπλέον δομικές ανωμαλίες όταν απουσιάζουν οι t(15;17), t(8;21), ή inv(16)/t(16;16)) προστέθηκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου.¹¹⁰⁻¹¹²

7. Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες υπό έρευνα

7.1. Προφίλ γονιδιακής έκφρασης

Υπάρχει ενδιαφέρον στη χρήση του προφίλ γονιδιακής έκφρασης (gene expression profiling- GEP) για τη διάγνωση, την κατάταξη και την πρόγνωση των ασθενών με ΟΜΛ, αλλά δεν χρησιμοποιείται ακόμα σαν ρουτίνα στην καθημερινή κλινική πρακτική.^{113,114}

Διάφορες μελέτες έχουν αναλύσει λευχαιμικά κύτταρα ασθενών με ΟΜΛ και έχουν ταυτοποιήσει γονιδιακές «υπογραφές» που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να διαχωρίσουν υποομάδες με διαφορετική έκβαση.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Υποομάδες με διαφορετικά προφίλ γονιδιακής έκφρασης έχουν βρεθεί σε ασθενείς με φυσιολογική κυτταρογενετική,¹¹⁸ όπως επίσης και σε ασθενείς με καλά χαρακτηρισμένες κυτταρογενετικές αλλαγές, όπως η t(8;21) και η inv16.¹¹⁹ Άλλες ομάδες ασθενών, όπως αυτοί με την t(15;17), φαίνεται να είναι περισσότερο ομογενείς στην «υπογραφή» τους.

Δεδομένης της διαφορετικότητας των εκβάσεων στις προγνωστικές ομάδες που καθορίστηκαν από το προφίλ γονιδιακής έκφρασης το γονιδιακό προφίλ δεν μπορεί ακόμα στην ΟΜΛ να χρησιμοποιηθεί σαν προγνωστικός παράγοντας σε μεμονωμένους ασθενείς. Ωστόσο, ένας αριθμός συμπερασμάτων μπορεί να εξαχθεί από αυτά τα αρχικά δεδομένα όσον αφορά στο προφίλ γονιδιακής έκφρασης:

- Επιβεβαιώνεται η σπουδαιότητα των κυτταρογενετικών υποομάδων στην ΟΜΛ σαν σχετικά ομογενή νοσήματα, αφού λευχαιμίες με συγκεκριμένες αντιμεταθέσεις τείνουν να έχουν παρόμοιο προφίλ γονιδιακής έκφρασης.¹²⁰
- Έχει αρχίσει να υποκατηγοριοποιείται η μεγάλη ομάδα των ασθενών με φυσιολογικό καρυότυπο σε διαφορετικές βιολογικές υποομάδες που φαίνεται να έχουν διαφορετικές εκβάσεις.¹²¹
- Ενισχύεται ο ρόλος του λευχαιμικού αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου στην παθογένεια της ΟΜΛ.¹²²
- Μελέτες του προφίλ γονιδιακής έκφρασης ίσως βοηθήσουν ώστε να ταυτοποιηθούν σημαντικά γονίδια και τα πρωτεϊνικά τους παράγωγα των οποίων η έκφραση θα μπορούσε να τροποποιηθεί από διαθέσιμα

Πίνακας 3. Κατηγορίες κινδύνου κατά European Leukemia Net

Κατηγορία κινδύνου	Γενετική ανωμαλία
Ευνοϊκός	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) ή t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Μεταλλαγμένο <i>NPM1</i> χωρίς <i>FLT3-ITD</i> ή με <i>FLT3-ITD low</i> ¹ Διαλλαλικές μεταλλάξεις του <i>CEBPA</i>
Ενδιάμεσος	Μεταλλαγμένο <i>NPM1</i> και <i>FLT3-ITD high</i> ¹ Wild-type <i>NPM1</i> χωρίς <i>FLT3-ITD</i> ή με <i>FLT3-ITD low</i> ¹ (χωρίς την παρουσία υψηλού κινδύνου γενετικών βλαβών) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> ² Κυτταρογενετικές ανωμαλίες που δεν ανήκουν ούτε στις ευνοϊκές ούτε στις αυξημένου κινδύνου
Αυξημένος	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> αναδιαταγμένο t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3;q26.2) ή t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM (EVI1), -5 ή del(5q), -7; -17/abn(17p)</i> Σύμπλοκος καρυότυπος ³ , μονοσωμικός καρυότυπος ⁴ Wild-type <i>NPM1</i> και <i>FLT3-ITD high</i> ¹ Μεταλλαγμένο <i>RUNX1</i> ⁵ Μεταλλαγμένο <i>ASXL1</i> ⁵ Μεταλλαγμένο <i>TP53</i> ⁶

Συχνότητες, ποσοστά απόκρισης, και εκτιμήσεις έκβασης θα πρέπει να αναφέρονται ανάλογα με την κατηγορία κινδύνου, και εάν ικανοί αριθμοί είναι διαθέσιμοι, ανάλογα με συγκεκριμένες γενετικές βλάβες.

*Η προγνωστική αξία ενός δείκτη εξαρτάται από τις διαθέσιμες θεραπείες και πιθανόν να αλλάξει με τις νέες θεραπείες.

¹Low: χαμηλή αναλογία αλληλίου (<0.5); high, υψηλή αναλογία αλληλίου (≥0.5); ημιοσοτική ανάλυση της αναλογίας του *FLT3-ITD* αλληλίου (χρησιμοποιώντας ανάλυση θραυσμάτων DNA καθορίζεται ως η αναλογία της περιοχής κάτω από την καμπύλη "*FLT3-ITD*" προς την περιοχή κάτω από την καμπύλη "*FLT3 wild type*"); Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η ΟΜΛ με *NPM1* μετάλλαξη και χαμηλή αναλογία του *FLT3-ITD* μπορούν επίσης να έχουν μια πιο ευνοϊκή πρόγνωση και οι ασθενείς δεν θα πρέπει σαν ρουτίνα να οδηγούνται στην αλλογενή μεταμόσχευση

²Η παρουσία της αναδιάταξης t(9;11)(p21.3;q23.3) υπερισχύει έναντι σπάνιων αυξημένου κινδύνου γενετικών μεταλλάξεων.

³Τρεις ή περισσότερες χρωμοσωμικές ανωμαλίες κι ενώ απουσιάζει 1 από τις κατά WHO καθορισμένες επαναλαμβανόμενες αντιμεταθέσεις ή αναστροφές, που είναι, t(8;21), inv(16) ή t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) ή t(3;3); ΟΜΛ με *BCR-ABL1*.

⁴Ορίζεται από την παρουσία μίας μονοσωμίας (εκτός από την απώλεια του Χ ή του Υ) σε συνδυασμό με τουλάχιστον μία επιπλέον μονοσωμία ή δομική χρωμοσωμική ανωμαλία (εξαιρούνται οι core-binding factor ΟΜΛ)

⁵Αυτοί οι δείκτες δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σαν αυξημένου κινδύνου προγνωστικοί δείκτες όταν συμβαίνουν ταυτόχρονα με ευνοϊκού κινδύνου ΟΜΛ υποτύπους.

⁶Οι μεταλλάξεις του *TP53* συνδυάζονται συχνά με μονοσωμικό ή σύμπλοκο καρυότυπο

φάρμακα ή νέα που θα στοχεύσουν συγκεκριμένους στόχους.¹²³

- Το προφίλ γονιδιακής έκφρασης πιθανά να βοηθήσει στον καθορισμό απλούστερων αλγορίθμων που θα συμπεριλαμβάνουν μικρότερους αριθμούς γονιδίων, που θα καθορίζονται από πιο διαδεδομένες τεχνικές όπως η RT-PCR.¹²⁴

Πριν αυτά τα ευρήματα βρουν κλινική εφαρμογή ώστε να καθορίσουν υποομάδες ασθενών, να προβλέπουν την έκβαση και πιθανά να καθορίζουν την κατάλληλη θεραπεία, χρειάζεται να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών. Επιπλέον θα αποτελέσει πρόκληση η σύνθεση και κλινική ανάπτυξη φαρμάκων που θα στοχεύουν αυτές τις ετερογενείς μοριακές αλλαγές.

7.2. Προφίλ έκφρασης miRNA

Τα miRNA είναι μικρές αλληλουχίες μονόκλωνου RNA που ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση. Ο ρόλος του προφίλ έκφρασης των miRNA γίνεται όλο και πιο φανερός στην κατανόηση της παθογένειας πολλών καρκίνων, συμπεριλαμβανομένης της ΟΜΛ.^{125,126} Για παράδειγμα, μια μικρή αναδρομική μελέτη που εξέτασε την κλινική έκβαση ασθενών με ΟΜΛ υψηλού κινδύνου (μεταλλαγμένο *FLT3*, αμετάλλακτο *NPM1*) με φυσιολογικό καρυότυπο έδειξε πως διαφορετικά προφίλ έκφρασης miRNA συνδυάζονταν με διαφορετικά ποσοστά επιβίωσης χωρίς νόσο.¹²⁵

Μία άλλη μελέτη σε 187 νεότερους (<60 ετών) ενή-

λικες με OMA με φυσιολογικό καρυότυπο έδειξε ότι οι ασθενείς των οποίων τα λευχαιμικά κύτταρα είχαν υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του miR-181a είχαν υψηλότερα ποσοστά πλήρους ύφεσης και καλύτερη ολική επιβίωση. Η έκφραση του miR-181a διατήρησε την προγνωστική της σημασία και στα λευχαιμικά κύτταρα με *FLT3*-ITD ή/και *NPM1* wild-type. Αντιθέτως, μία άλλη μελέτη 363 ασθενών με OMA με φυσιολογικό καρυότυπο έδειξε ότι οι ασθενείς των οποίων τα λευχαιμικά κύτταρα είχαν υψηλότερα ποσοστά έκφρασης του miR-155 είχαν μικρότερες πιθανότητες επίτευξης πλήρους ύφεσης και μικρότερη ολική επιβίωση.¹²⁷ Επιπλέον μελέτες χρειάζονται ώστε να καθοριστεί πώς η πληροφορία που προκύπτει από τη μελέτη του προφίλ έκφρασης των miRNA μπορεί να ενσωματωθεί στην κλινική πρακτική.

7.3 MDR1 φαινότυπος και P-glycoprotein

Η υπερέκφραση των αντλιών αποβολής φαρμάκου (π.χ. P-γλυκοπρωτεΐνη) έχει συνδεθεί με πτωχή πρόγνωση σε ασθενείς με OMA, ιδίως στους ηλικιωμένους. Αντικρουόμενες παρατηρήσεις σχετικά με την επίδραση της διαφορετικής έκφραση των πρωτεϊνών φαρμακευτικής αντίστασης (multidrug resistance protein-MRP) έχουν δημοσιευτεί, ίσως εξαιτίας της χρήσης διαφορετικών αναλύσεων.¹²⁸

Σε μια αναφορά από το SWOG, το 71% των ηλικιωμένων ασθενών με OMA εξέφραζαν το MDR1, σε αντίθεση με το 30% των νεότερων ασθενών.²³ Οι ασθενείς που ήταν MDR1-θετικοί ήταν λιγότερο πιθανό να πετύχουν πλήρη ύφεση και πιο πιθανό να έχουν ανθεκτική νόσο. Η σημασία αυτής της παρατήρησης είναι ασαφής, καθώς κάποιες μελέτες έδειξαν ότι ο MDR1 φαινότυπος σχετίζεται¹²⁹ ενώ άλλες¹³⁰ ότι δε σχετίζεται με μειωμένη ολική επιβίωση στην AML. Από την άλλη πλευρά, στη μελέτη SWOG, ηλικιωμένοι ασθενείς MDR1 αρνητικοί με ευνοϊκά ή ενδιάμεσα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά είχαν υψηλά ποσοστά πλήρους ύφεσης (81%).²³

7.4. Υπερέκφραση του EVI1

Το *EVI1* (ecotropic viral integration site 1) ογκογονίδιο στο χρωμόσωμα 3q26 υπερεκφράζεται στο 5-10% των ασθενών με OMA και φαίνεται να προμηνύει πτωχή πρόγνωση.¹³¹ Το *EVI1* φαίνεται να αλληλεπιδρά με DNA μεθυλοτρανσφεράσες που εμπλέκονται στον επιγενετικό έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης.¹³²

7.5. Υπερέκφραση των αναστολέων της απόπτωσης

Η υπερέκφραση των αναστολέων της απόπτωσης,

όπως το *bcl-2*¹³³ και η *surviving*,¹³⁴ φαίνεται να συνδέεται με πτωχότερη πρόγνωση. Η υψηλή έκφραση του συνδεδεμένου μορίου CD40 και του μορίου προσκόλλησης CD11a έχει επίσης συνδεθεί με πτωχότερη πρόγνωση.¹³⁵ Αντίθετα, η υπερέκφραση του υποκινητή της απόπτωσης *bax*, ή η υψηλή αναλογία *bax/bcl2* συνδέθηκαν με καλύτερη έκβαση των ασθενών σε 2 μελέτες.^{136,137}

7.6 Έκφραση του CD25

Η έκφραση του CD25 (υποδοχέα α της IL2) φαίνεται να προβλέπει κακή έκβαση για τους ασθενείς με *de novo* OMA. Ενώ στις αρχικές αναδρομικές κλινικές μελέτες φάνηκε ότι η έκφραση του CD25 συνδυαζόταν με χαμηλότερα ποσοστά πλήρους ύφεσης και μικρότερη επιβίωση,^{138,139} η ανεξάρτητη προγνωστική της αξία αμφισβητήθηκε όταν φάνηκε πως συνεκφράζεται με μεταλλάξεις του *FLT3*-ITD γονιδίου.¹³⁹

Η ανεξάρτητη προγνωστική αξία της έκφρασης του CD25 σε ασθενείς με OMA φάνηκε καλύτερα σε μια ανάλυση 657 νεότερων ασθενών (<60 ετών) με *de novo* OMA που έλαβαν θεραπεία στα πλαίσια προοπτικής κλινικής δοκιμής (ECOG E1900).¹⁴⁰ Η έκφραση του CD25 διαπιστώθηκε σε 87 ασθενείς (13%). Στους ασθενείς των οποίων ο λευχαιμικός κλώνος ήταν CD25+ παρατηρήθηκαν χαμηλότερα ποσοστά πλήρους ύφεσης και ολικής επιβίωσης συγκριτικά με τους ασθενείς των οποίων ο λευχαιμικός κλώνος ήταν CD25-. Από τους 75 ασθενείς με CD25+ και μοριακή ανάλυση, οι 57 (76%) είχαν μεταλλάξεις στο *FLT3* γονίδιο. Ανάμεσα τους ασθενείς με μεταλλαγμένο *FLT3*-ITD, συνδυάστηκε με μικρότερη διάμεση επιβίωση (10 έναντι 25 μηνών) και χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης στα 3 χρόνια (4 έναντι 42%).

8. Συμπεράσματα

Η OMA είναι μια βιολογικά και κλινικά ετερογενής νόσος. Η νεώτερη ταξινόμηση του ΠΟΥ 2016 (WHO 2016) ενσωματώνει κλινικά, μορφολογικά, ανοσοφαινοτυπικά, γενετικά και μοριακά χαρακτηριστικά με σκοπό να διακρίνει σε ομάδες ασθενείς με κοινά χαρακτηριστικά, αλλά και κοινή πρόγνωση. Ο προσδιορισμός της πρόγνωσης κρίνεται ιδιαίτερα σημαντικός στον χειρισμό των ασθενών με OMA. Η διαστρωμάτωση του κινδύνου που διατρέχουν οι ασθενείς και ακολούθως η κατάταξη τους σε αντίστοιχες ομάδες καθοδηγούν τον κλινικό ιατρό να λάβει ορθές θεραπευτικές αποφάσεις. Η ηλικία, η κατάσταση ικανότητας, ο καρυότυπος και οι γονιδιακές μεταλλάξεις αποτελούν τους πιο ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες και θα πρέπει να εκτιμούνται κατά τη διάγνωση σε όλους τους ασθενείς με OMA.

New Classification and Prognostic Factors in Acute Myeloid Leukemia

by Eleftheria Hatzimichael¹, Konstantina Papathanasiou², Theodoros Marinakis³

¹*Haematology Unit, General Hospital of Ioannina «G. Hatzikosta»,*

²*Department of Hematology, University Hospital of Ioannina,*

³*Department of Hematology, General Hospital of Athens «G. Gennimatas», Athens, Greece*

ABSTRACT: Acute myeloid leukemia (AML) is a clonal disorder of myeloid cells characterized by rapid growth of immature cells that infiltrate the bone marrow and inhibit hematopoiesis. The FAB Classification (French-American-British Classification, 1976) was the first attempt to classify AML on the basis of morphological and cytochemical characteristics. Given the great heterogeneity of AML patients, the classification into categories with different prognosis and response to treatment was later considered necessary. The classification according to the World Health Organization (WHO) in 2001 and 2008 was a contemporary attempt to classify hematological malignancies based on morphological, cytogenetic, immunophenotypic, molecular and clinical characteristics. The recent WHO classification 2016 is a revision of the previous version with the incorporation of new features. The determination of prognosis is particularly important for the management of AML patients. The risk stratification of AML patients based on prognostic factors is a valuable tool to guide the clinician to take decisions such as the choice of a specific treatment versus another, the decision for allogeneic stem cell transplantation and the choice of standard or research treatment protocols. Response to treatment and overall survival of AML patients is very heterogeneous as well. Age, performance status, karyotype and gene mutations are the most important predictors. The European Leukemia Net (ELN) in 2010 integrated cytogenetic and molecular characteristics (eg, *FLT3*-ITD, *CEBPA* and *NPM1*) to classify patients into four risk groups. The development of new techniques in the genetic landscape of the disease and new antileukemic agents gave rise to new recommendations from the ELN for the diagnosis and management of AML patients (ELN AML Recommendations 2017) that include a revised version of the previous genetic categories and stratify patients into three risk groups (favorable, intermediate and high risk) and include specific differences from the previous recommendations.

Βιβλιογραφία

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976;33:451-458.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med.* 1985;103:620-625.
3. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood.* 1998;92:2322-2333.
4. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999;17:3835-3849.
5. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002;100:2292-2302.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
7. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114:937-951.
8. 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.
9. Bacher U, Schnittger S, Maciejewski K, et al. Multilineage dysplasia does not influence prognosis in CEBPA-mutated AML, supporting the WHO proposal to classify these patients as a unique entity. *Blood.* 2012;119:4719-4722.
10. Nacheva EP, Grace CD, Brazma D, et al. Does BCR/ABL1 positive acute myeloid leukaemia exist? *Br J Haematol.* 2013;161:541-550.
11. Gaidzik VI, Teleanu V, Papaemmanuil E, et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia are associated with distinct clinico-pathologic and genetic features. *Leukemia.* 2016;30:2282.
12. Tang JL, Hou HA, Chen CY, et al. AML1/RUNX1 mutations in 470 adult patients with de novo acute myeloid leukemia: prognostic implication and interaction with other gene altera-

- tions. *Blood*. 2009;114:5352-5361.
13. Schlenk RF, Taskesen E, van Norden Y, et al. The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA. *Blood*. 2013;122:1576-1582.
 14. Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115:453-474.
 15. Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366:1079-1089.
 16. Meyers J, Yu Y, Kaye JA, Davis KL. Medicare fee-for-service enrollees with primary acute myeloid leukemia: an analysis of treatment patterns, survival, and healthcare resource utilization and costs. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11:275-286.
 17. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006;106:1090-1098.
 18. Walter RB, Othus M, Borthakur G, et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *J Clin Oncol*. 2011;29:4417-4423.
 19. Estey EH. Therapeutic options for acute myelogenous leukemia. *Cancer*. 2001;92:1059-1073.
 20. Haferlach T, Schoch C, Löffler H, et al. Morphologic dysplasia in de novo acute myeloid leukemia (AML) is related to unfavorable cytogenetics but has no independent prognostic relevance under the conditions of intensive induction therapy: results of a multiparameter analysis from the German AML Cooperative Group studies. *J Clin Oncol*. 2003;21:256-265.
 21. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361:1235-1248.
 22. Granfeldt Ostgard LS, Medeiros BC, Sengelov H, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2015;33:3641-3649.
 23. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. *Blood*. 1997;89:3323-3329.
 24. Bello C, Yu D, Komrokji RS, et al. Outcomes after induction chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2011;117:1463-1469.
 25. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015;125:1367-1376.
 26. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013;27:1861-1869.
 27. Ferrant A, Doyen C, Delannoy A, et al. Karyotype in acute myeloblastic leukemia: prognostic significance in a prospective study assessing bone marrow transplantation in first remission. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:685-690.
 28. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002;100:4325-4336.
 29. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010;116:354-365.
 30. Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. United Kingdom Medical Research Council's Adult and Childhood Leukaemia Working Parties. *Br J Haematol*. 1999;107:69-79.
 31. Appelbaum FR, Kopecky KJ, Tallman MS, et al. The clinical spectrum of adult acute myeloid leukaemia associated with core binding factor translocations. *Br J Haematol*. 2006;135:165-173.
 32. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res*. 1998;58:4173-4179.
 33. Medeiros BC, Othus M, Fang M, Roulston D, Appelbaum FR. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Blood*. 2010;116:2224-2228.
 34. Fang M, Storer B, Estey E, et al. Outcome of patients with acute myeloid leukemia with monosomal karyotype who undergo hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2011;118:1490-1494.
 35. Cornelissen JJ, Breems D, van Putten WL, et al. Comparative analysis of the value of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype versus other cytogenetic risk categories. *J Clin Oncol*. 2012;30:2140-2146.
 36. Moorman AV, Hagemeijer A, Charrin C, Rieder H, Secker-Walker LM. The translocations, t(11;19)(q23;p13.1) and t(11;19)(q23;p13.3): a cytogenetic and clinical profile of 53 patients. European 11q23 Workshop participants. *Leukemia*. 1998;12:805-810.
 37. Forrest DL, Nevill TJ, Horsman DE, et al. Bone marrow transplantation for adults with acute leukaemia and 11q23 chromosomal abnormalities. *Br J Haematol*. 1998;103:630-638.
 38. Samuels BL, Larson RA, Le Beau MM, et al. Specific chromosomal abnormalities in acute nonlymphocytic leukemia correlate with drug susceptibility in vivo. *Leukemia*.

- 1988;2:79-83.
39. Byrd JC, Lawrence D, Arthur DC, et al. Patients with isolated trisomy 8 in acute myeloid leukemia are not cured with cytarabine-based chemotherapy: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Clin Cancer Res.* 1998;4:1235-1241.
 40. Wolman SR, Gundacker H, Appelbaum FR, Slovak ML, Southwest Oncology G. Impact of trisomy 8 (+8) on clinical presentation, treatment response, and survival in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood.* 2002;100:29-35.
 41. Santamaria CM, Chillon MC, Garcia-Sanz R, et al. Molecular stratification model for prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Blood.* 2009;114:148-152.
 42. Marcucci G, Mrozek K, Bloomfield CD. Molecular heterogeneity and prognostic biomarkers in adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics. *Curr Opin Hematol.* 2005;12:68-75.
 43. Marcucci G, Maharry K, Wu YZ, et al. IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol.* 2010;28:2348-2355.
 44. Metzeler KH, Dufour A, Benthaus T, et al. ERG expression is an independent prognostic factor and allows refined risk stratification in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a comprehensive analysis of ERG, MN1, and BAALC transcript levels using oligonucleotide microarrays. *J Clin Oncol.* 2009;27:5031-5038.
 45. Schwind S, Marcucci G, Maharry K, et al. BAALC and ERG expression levels are associated with outcome and distinct gene and microRNA expression profiles in older patients with de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood.* 2010;116:5660-5669.
 46. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374:2209-2221.
 47. Maroc N, Rottapel R, Rosnet O, et al. Biochemical characterization and analysis of the transforming potential of the FLT3/FLK2 receptor tyrosine kinase. *Oncogene.* 1993;8:909-918.
 48. Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood.* 2001;97:2434-2439.
 49. 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.
 50. Meshinchi S, Alonzo TA, Stirewalt DL, et al. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood.* 2006;108:3654-3661.
 51. Rockova V, Abbas S, Wouters BJ, et al. Risk stratification of intermediate-risk acute myeloid leukemia: integrative analysis of a multitude of gene mutation and gene expression markers. *Blood.* 2011;118:1069-1076.
 52. Schnittger S, Schoch C, Dugas M, et al. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood.* 2002;100:59-66.
 53. Kottaridis PD, Gale RE, Linch DC. Flt3 mutations and leukaemia. *Br J Haematol.* 2003;122:523-538.
 54. Schneider F, Hoster E, Unterhalt M, et al. The FLT3ITD mRNA level has a high prognostic impact in NPM1 mutated, but not in NPM1 unmutated, AML with a normal karyotype. *Blood.* 2012;119:4383-4386.
 55. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2008;358:1909-1918.
 56. Marcucci G, Maharry K, Whitman SP, et al. High expression levels of the ETS-related gene, ERG, predict adverse outcome and improve molecular risk-based classification of cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol.* 2007;25:3337-3343.
 57. Bacher U, Haferlach C, Kern W, Haferlach T, Schnittger S. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters--an analysis of 3082 patients. *Blood.* 2008;111:2527-2537.
 58. Falini B, Nicoletti I, Martelli MF, Mecucci C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. *Blood.* 2007;109:874-885.
 59. Cheng K, Sportoletti P, Ito K, et al. The cytoplasmic NPM mutant induces myeloproliferation in a transgenic mouse model. *Blood.* 2010;115:3341-3345.
 60. Falini B, Martelli MP, Bolli N, et al. Acute myeloid leukemia with mutated nucleophosmin (NPM1): is it a distinct entity? *Blood.* 2011;117:1109-1120.
 61. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med.* 2016;374:422-433.
 62. Nerlov C. C/EBPalpha mutations in acute myeloid leukemias. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:394-400.
 63. Marcucci G, Maharry K, Radmacher MD, et al. Prognostic significance of, and gene and microRNA expression signatures associated with, CEBPA mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with high-risk molecular features: a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol.* 2008;26:5078-5087.
 64. Bienz M, Ludwig M, Leibundgut EO, et al. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. *Clin Cancer Res.* 2005;11:1416-1424.
 65. 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.
 66. 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.
67. Renneville A, Boissel N, Gachard N, et al. The favorable impact of CEBPA mutations in patients with acute myeloid leukemia is only observed in the absence of associated cytogenetic abnormalities and FLT3 internal duplication. *Blood*. 2009;113:5090-5093.
 68. Wouters BJ, Lowenberg B, Erpelinck-Verschueren CA, van Putten WL, Valk PJ, Delwel R. Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome. *Blood*. 2009;113:3088-3091.
 69. Green CL, Koo KK, Hills RK, Burnett AK, Linch DC, Gale RE. Prognostic significance of CEBPA mutations in a large cohort of younger adult patients with acute myeloid leukemia: impact of double CEBPA mutations and the interaction with FLT3 and NPM1 mutations. *J Clin Oncol*. 2010;28:2739-2747.
 70. Diaz-Beya M, Rozman M, Pratorcorona M, et al. The prognostic value of multilineage dysplasia in de novo acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk cytogenetics is dependent on NPM1 mutational status. *Blood*. 2010;116:6147-6148.
 71. Falini B, Maciejewski K, Weiss T, et al. Multilineage dysplasia has no impact on biologic, clinicopathologic, and prognostic features of AML with mutated nucleophosmin (NPM1). *Blood*. 2010;115:3776-3786.
 72. Lavallee VP, Kros J, Lemieux S, et al. Chemo-genomic interrogation of CEBPA mutated AML reveals recurrent CSF3R mutations and subgroup sensitivity to JAK inhibitors. *Blood*. 2016;127:3054-3061.
 73. Meyers S, Downing JR, Hiebert SW. Identification of AML-1 and the (8;21) translocation protein (AML-1/ETO) as sequence-specific DNA-binding proteins: the runt homology domain is required for DNA binding and protein-protein interactions. *Mol Cell Biol*. 1993;13:6336-6345.
 74. Mendler JH, Maharry K, Radmacher MD, et al. RUNX1 mutations are associated with poor outcome in younger and older patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and with distinct gene and MicroRNA expression signatures. *J Clin Oncol*. 2012;30:3109-3118.
 75. Marcucci G, Haferlach T, Dohner H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. *J Clin Oncol*. 2011;29:475-486.
 76. 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.
 77. Ernst P, Wang J, Korsmeyer SJ. The role of MLL in hematopoiesis and leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2002;9:282-287.
 78. Caligiuri MA, Schichman SA, Strout MP, et al. Molecular rearrangement of the ALL-1 gene in acute myeloid leukemia without cytogenetic evidence of 11q23 chromosomal translocations. *Cancer Res*. 1994;54:370-373.
 79. Caligiuri MA, Strout MP, Lawrence D, et al. Rearrangement of ALL1 (MLL) in acute myeloid leukemia with normal cytogenetics. *Cancer Res*. 1998;58:55-59.
 80. Dohner K, Tobis K, Ulrich R, et al. Prognostic significance of partial tandem duplications of the MLL gene in adult patients 16 to 60 years old with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the Acute Myeloid Leukemia Study Group Ulm. *J Clin Oncol*. 2002;20:3254-3261.
 81. Green CL, Evans CM, Hills RK, Burnett AK, Linch DC, Gale RE. The prognostic significance of IDH1 mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia is dependent on FLT3/ITD status. *Blood*. 2010;116:2779-2782.
 82. Schnittger S, Haferlach C, Ulke M, Alpermann T, Kern W, Haferlach T. IDH1 mutations are detected in 6.6% of 1414 AML patients and are associated with intermediate risk karyotype and unfavorable prognosis in adults younger than 60 years and unmutated NPM1 status. *Blood*. 2010;116:5486-5496.
 83. Lu C, Ward PS, Kapoor GS, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature*. 2012;483:474-478.
 84. 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.
 85. Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:1136-1152.
 86. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol*. 2006;24:3904-3911.
 87. Koltitz JE. Current therapeutic strategies for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2006;134:555-572.
 88. Gaidzik VI, Schlenk RF, Moschny S, et al. Prognostic impact of WT1 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a study of the German-Austrian AML Study Group. *Blood*. 2009;113:4505-4511.
 89. Hou HA, Huang TC, Lin LI, et al. WT1 mutation in 470 adult patients with acute myeloid leukemia: stability during disease evolution and implication of its incorporation into a survival scoring system. *Blood*. 2010;115:5222-5231.
 90. Renneville A, Boissel N, Zurawski V, et al. Wilms tumor 1 gene mutations are associated with a higher risk of recurrence in young adults with acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association. *Cancer*. 2009;115:3719-3727.
 91. Damm F, Heuser M, Morgan M, et al. Single nucleotide polymorphism in the mutational hotspot of WT1 predicts a favorable outcome in patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:578-585.
 92. Jan M, Snyder TM, Corces-Zimmerman MR, et al. Clonal evolution of preleukemic hematopoietic stem cells precedes human acute myeloid leukemia. *Sci Transl Med*. 2012;4:149ra118.
 93. Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med*. 2009;360:2289-

- 2301.
94. Scopim-Ribeiro R, Machado-Neto JA, Campos Pde M, et al. Ten-eleven-translocation 2 (TET2) is downregulated in myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* 2015;94:413-418.
 95. Liu WJ, Tan XH, Luo XP, et al. Prognostic significance of Tet methylcytosine dioxygenase 2 (TET2) gene mutations in adult patients with acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2014;55:2691-2698.
 96. Abdel-Wahab O, Manshouri T, Patel J, et al. Genetic analysis of transforming events that convert chronic myeloproliferative neoplasms to leukemias. *Cancer Res.* 2010;70:447-452.
 97. Schnittger S, Eder C, Jeromin S, et al. ASXL1 exon 12 mutations are frequent in AML with intermediate risk karyotype and are independently associated with an adverse outcome. *Leukemia.* 2013;27:82-91.
 98. Micol JB, Duployez N, Boissel N, et al. Frequent ASXL2 mutations in acute myeloid leukemia patients with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1 chromosomal translocations. *Blood.* 2014;124:1445-1449.
 99. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;363:2424-2433.
 100. Gaidzik VI, Schlenk RF, Paschka P, et al. Clinical impact of DNMT3A mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: results of the AML Study Group (AMLSG). *Blood.* 2013;121:4769-4777.
 101. Metzeler KH, Walker A, Geyer S, et al. DNMT3A mutations and response to the hypomethylating agent decitabine in acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2012;26:1106-1107.
 102. Busque L, Patel JP, Figueroa ME, et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet.* 2012;44:1179-1181.
 103. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2015;126:9-16.
 104. Ploen GG, Nelderby L, Guldborg P, et al. Persistence of DNMT3A mutations at long-term remission in adult patients with AML. *Br J Haematol.* 2014;167:478-486.
 105. Haferlach C, Dicker F, Herholz H, Schnittger S, Kern W, Haferlach T. Mutations of the TP53 gene in acute myeloid leukemia are strongly associated with a complex aberrant karyotype. *Leukemia.* 2008;22:1539-1541.
 106. Cleven AH, Nardi V, Ok CY, et al. High p53 protein expression in therapy-related myeloid neoplasms is associated with adverse karyotype and poor outcome. *Mod Pathol.* 2015;28:552-563.
 107. Mrozek K, Marcucci G, Nicolet D, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30:4515-4523.
 108. Gale RE, Green C, Allen C, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2008;111:2776-2784.
 109. Linch DC, Hills RK, Burnett AK, Khwaja A, Gale RE. Impact of FLT3(ITD) mutant allele level on relapse risk in intermediate-risk acute myeloid leukemia. *Blood.* 2014;124:273-276.
 110. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol.* 2008;26:4791-4797.
 111. Pasquini MC, Zhang MJ, Medeiros BC, et al. Hematopoietic Cell Transplantation Outcomes in Monosomal Karyotype Myeloid Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:248-257.
 112. Kayser S, Zucknick M, Dohner K, et al. Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia: prognostic impact and outcome after different treatment strategies. *Blood.* 2012;119:551-558.
 113. Lacayo NJ, Meshinchi S, Kinnunen P, et al. Gene expression profiles at diagnosis in de novo childhood AML patients identify FLT3 mutations with good clinical outcomes. *Blood.* 2004;104:2646-2654.
 114. Bullinger L, Dohner K, Bair E, et al. Use of gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2004;350:1605-1616.
 115. Valk PJ, Verhaak RG, Beijnen MA, et al. Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2004;350:1617-1628.
 116. Metzeler KH, Hummel M, Bloomfield CD, et al. An 86-probe-set gene-expression signature predicts survival in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Blood.* 2008;112:4193-4201.
 117. Li Z, Herold T, He C, et al. Identification of a 24-gene prognostic signature that improves the European LeukemiaNet risk classification of acute myeloid leukemia: an international collaborative study. *J Clin Oncol.* 2013;31:1172-1181.
 118. Radmacher MD, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Independent confirmation of a prognostic gene-expression signature in adult acute myeloid leukemia with a normal karyotype: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood.* 2006;108:1677-1683.
 119. Bullinger L, Rucker FG, Kurz S, et al. Gene-expression profiling identifies distinct subclasses of core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood.* 2007;110:1291-1300.
 120. Haferlach T, Kohlmann A, Schnittger S, et al. Global approach to the diagnosis of leukemia using gene expression profiling. *Blood.* 2005;106:1189-1198.
 121. Mrozek K, Marcucci G, Paschka P, Whitman SP, Bloomfield CD. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood.* 2007;109:431-448.
 122. Greaves M. Cancer stem cells renew their impact. *Nat Med.* 2011;17:1046-1048.
 123. Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood.* 2005;106:1154-1163.
 124. Sakhinia E, Faranghpour M, Liu Yin JA, Brady G, Hoyland JA, Byers RJ. Routine expression profiling of microarray gene signatures in acute leukaemia by real-time PCR of human bone marrow. *Br J Haematol.* 2005;130:233-248.

125. Marcucci G, Radmacher MD, Maharry K, et al. MicroRNA expression in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2008;358:1919-1928.
126. Havelange V, Garzon R, Croce CM. MicroRNAs: new players in acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer.* 2009;101:743-748.
127. Marcucci G, Maharry KS, Metzeler KH, et al. Clinical role of microRNAs in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: miR-155 upregulation independently identifies high-risk patients. *J Clin Oncol.* 2013;31:2086-2093.
128. Legrand O, Simonin G, Perrot JY, Zittoun R, Marie JP. Pgp and MRP activities using calcein-AM are prognostic factors in adult acute myeloid leukemia patients. *Blood.* 1998;91:4480-4488.
129. Karaszi E, Jakab K, Homolya L, et al. Calcein assay for multidrug resistance reliably predicts therapy response and survival rate in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2001;112:308-314.
130. Schaich M, Ritter M, Illmer T, et al. Mutations in ras proto-oncogenes are associated with lower mdr1 gene expression in adult acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2001;112:300-307.
131. Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S, Erpelinck C, van Putten WL, et al. High EVI1 expression predicts poor survival in acute myeloid leukemia: a study of 319 de novo AML patients. *Blood.* 2003;101:837-845.
132. Lugthart S, Figueroa ME, Bindels E, et al. Aberrant DNA hypermethylation signature in acute myeloid leukemia directed by EVI1. *Blood.* 2011;117:234-241.
133. Campos L, Oriol P, Sabido O, Guyotat D. Simultaneous expression of P-glycoprotein and BCL-2 in acute myeloid leukemia blast cells. *Leuk Lymphoma.* 1997;27:119-125.
134. Adida C, Recher C, Raffoux E, et al. Expression and prognostic significance of survivin in de novo acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2000;111:196-203.
135. Brouwer RE, Hoefnagel J, Borger van Der Burg B, et al. Expression of co-stimulatory and adhesion molecules and chemokine or apoptosis receptors on acute myeloid leukaemia: high CD40 and CD11a expression correlates with poor prognosis. *Br J Haematol.* 2001;115:298-308.
136. Del Poeta G, Venditti A, Del Principe ML, et al. Amount of spontaneous apoptosis detected by Bax/Bcl-2 ratio predicts outcome in acute myeloid leukemia (AML). *Blood.* 2003;101:2125-2131.
137. Ong YL, McMullin MF, Bailie KE, Lappin TR, Jones FG, Irvine AE. High bax expression is a good prognostic indicator in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2000;111:182-189.
138. Nakase K, Kita K, Otsuji A, et al. Diagnostic and clinical importance of interleukin-2 receptor alpha chain expression on non-T-cell acute leukaemia cells. *Br J Haematol.* 1992;80:317-326.
139. Terwijn M, Feller N, van Rhenen A, et al. Interleukin-2 receptor alpha-chain (CD25) expression on leukaemic blasts is predictive for outcome and level of residual disease in AML. *Eur J Cancer.* 2009;45:1692-1699.
140. Gonen M, Sun Z, Figueroa ME, et al. CD25 expression status improves prognostic risk classification in AML independent of established biomarkers: ECOG phase 3 trial, E1900. *Blood.* 2012;120:2297-2306.