

**MOLECULAIRE EN CYTOGENETISCHE AFWIJKINGEN BIJ EEN THERAPIE-
GERELATEERDE MYELOÏDE NEOPLASIE:
NUT VAN DIAGNOSTIEK?**

ARIANE LUYCKX – CAT VOORSTELLING 27-03-2012

PROMOTOR - PROF. DR. N. BOECKX, MET DANK AAN PROF. DR. P. VANDENBERGHE

AML-CLASSIFICATIE VOLGENS WHO 2008

► AML met recurrenente genetische afwijkingen

AML met t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*

AML met inv(16)(p13.1;q22) of t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*

Acute promyelocyten leukemie met t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*

AML met t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*

AML met t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*

AML met inv(3)(q21;q26.2) of t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*

AML (megakaryoblastisch) met t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKLI*

AML met gemuteerd *NPM1*

AML met gemuteerd *CEBPA*

► AML met myelodysplasie-gerelateerde veranderingen

► Therapie-gerelateerde myeloïde neoplasiën

► AML, NOS ('not otherwise specified')

AML met minimale differentiatie

AML zonder maturatie

AML met maturatie

Acute myelomonocyten leukemie

Acute monoblastaire/monocytaire leukemie

Acute erytroïde leukemie

Acute megakaryoblastische leukemie

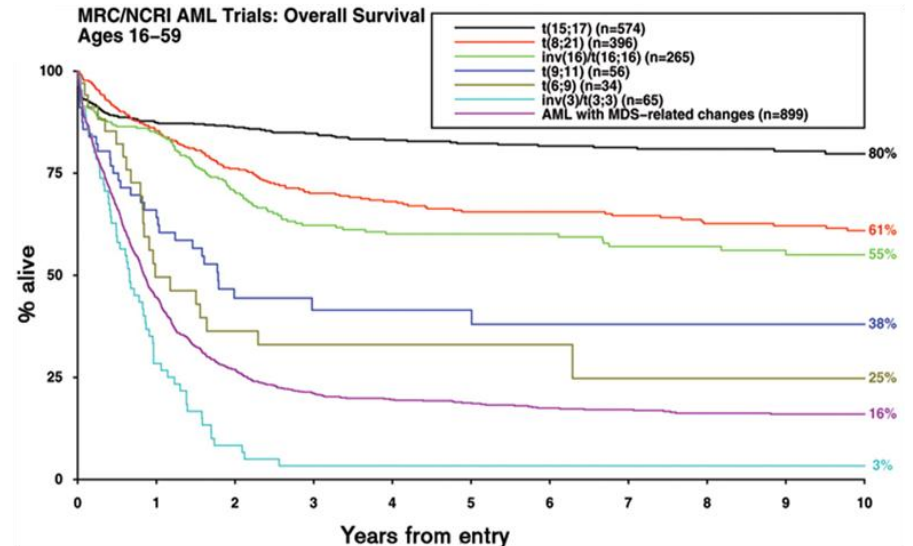
Acute basofiele leukemie

Acute panmyelosis met myelofibrose

► Myeloïd sarcoma

► Myeloïde proliferatie gerelateerd aan syndroom van Down

► Blastaire plasmacytoïde dendritische cel neoplasie



Grimwade et al, Blood 2010

AML-CLASSIFICATIE VOLGENS WHO 2008

▶ **AML met recurrenente genetische afwijkingen**

AML met t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*

AML met inv(16)(p13.1;q22) of t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*

Acute promyelocyten leukemie met t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*

AML met t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*

AML met t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*

AML met inv(3)(q21;q26.2) of t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*

AML (megakaryoblastisch) met t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKLI*

AML met gemuteerd *NPM1*

AML met gemuteerd *CEBPA*

▶ **AML met myelodysplasie-gerelateerde veranderingen**

▶ **Therapie-gerelateerde myeloïde neoplasiën**

▶ **AML, NOS ('not otherwise specified')**

AML met minimale differentiatie

AML zonder maturatie

AML met maturatie

Acute myelomonocyten leukemie

Acute monoblastaire/monocytaire leukemie

Acute erytroïde leukemie

Acute megakaryoblastische leukemie

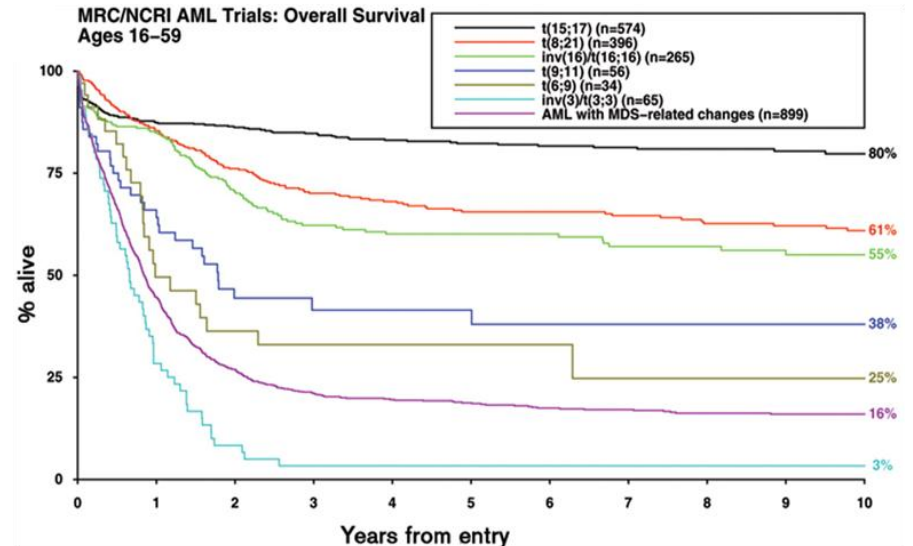
Acute basofiele leukemie

Acute panmyelosis met myelofibrose

▶ **Myeloïd sarcoma**

▶ **Myeloïde proliferatie gerelateerd aan syndroom van Down**

▶ **Blastaire plasmacytoïde dendritische cel neoplasië**



Grimwade et al, Blood 2010

WAT IS EEN 'THERAPIE-GERELATEERDE MYELOÏDE NEOPLASIE'?

- ▶ Complicatie na cytotoxische chemo- en/of radiotherapie toegediend voor een primaire (niet-) maligne aandoening
- ▶ t-AML, t-MDS, t-MDS/MPN
- ▶ Aparte entiteit binnen de WHO 2008 classificatie!
- ▶ 10-20% van alle AML, MDS, MDS/MPN
- ▶ Incidentie afhankelijk van primaire aandoening en dosisintensiteit van cytotoxische therapie
- ▶ Chemotherapeutica: alkylerende agentia en topoisomerase II-inhibitoren (TPII-i)
- ▶ Korte overleving: 5-jaarsoverleving van $\leq 10\%$



WAT IS EEN 'THERAPIE-GERELATEERDE MYELOÏDE NEOPLASIE'?

► Morfologie

- ▶ Blastenexces in bloed en/of beenmerg
- ▶ Dysplasie in 1 of meerdere cellijnen
- ▶ Anemie (vaak macrocytair)
- ▶ +/- basofilie
- ▶ +/- ringsideroblasten
- ▶ +/- morfologie cfr. *recurrente* AML (vb. promyelocyten leukemie met t(15;17))

► Immuunfenotype

- ▶ CD34
- ▶ Myeloïde markers CD13, CD33
- ▶ Zeer heterogeen



VRAAGSTELLING

- Welke genetische afwijkingen worden gedetecteerd bij een t-MN?
- Wat is hun klinisch (prognostische) significantie?
Wat is de relevantie van de moleculaire-cytogenetische diagnostiek in t-MN?

APPRAISAL

- ✓ Literatuurstudie
- ✓ Retrospectieve analyse: 38 t-MN vs. 135 *de novo* AML patiënten, UZ leuven



LITERATUURSTUDIE

► Kleine retrospectieve (single-center) studies:

► **Mauritzson *et al.*, Leukemia 2002 (Zweden)**

- t-MDS/t-AML (n=109) vs. *de novo* MDS/AML (n=652) (periode 1976-1993)
- Complexe karyotypes (40% vs. 23%)
- Deleties van chromosoom 5 en/of 7 (49% vs. 20%)

► **Smith *et al.*, Blood 2003 (US)**

- t-MDS/t-AML (n=306) (periode 1972-2003)
- Afwijkingen in chromosoom 5 en/of 7 (70%)
- Andere: t(11q23), t(21q22), t(15;17), inv16, t(8;6)

► **Schoch *et al.*, Leukemia 2004 (Duitsland)**

- t-AML (n=117) vs. *de novo* AML (n=1632) (periode 1996-2001)
- Complexe karyotypes (86% vs. 57%)
- Andere: t(11q23), t(21q22), t(15;17), inv16



LITERATUURSTUDIE

► Grootschalige retrospectieve (multi-center) studies:

► 'The International Workshop', Rowley et al., *Genes, Chromosomes & Cancer* 2002

- Centra uit Europa, Japan, US
- 511 patiënten met een t-MN
- 5 cytogenetische groepen:

n=162 (32%) 11q23 abberanties (meest frequent: t(9;11), t(11;19), t(4;11), t(6;11))

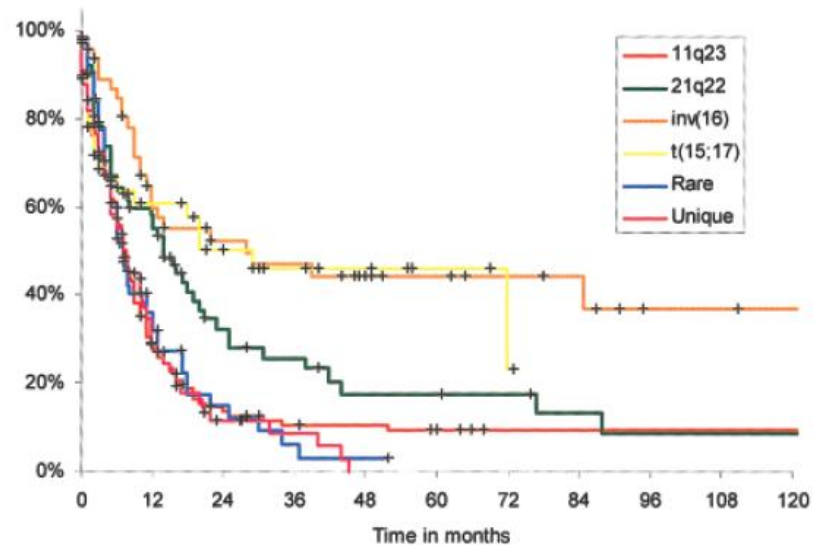
n=79 (15%) 21q22 abberanties (meest frequent: t(8;21), t(3;21), t(6;21))

n=48 (9%) inv16/t(16;16)

n=41 (8%) t(15;17)

n=77 (15%) 'rare'

n=104 (20%) 'unique'



Rowley et al, *Genes, chromosomes & cancer* 2002

LITERATUURSTUDIE

► Grootschalige retrospectieve (multi-center) studies:

► 'The International Workshop', Rowley et al., *Genes, Chromosomes & Cancer* 2002

- Centra uit Europa, Japan, US
- 511 patiënten met een t-MN
- 5 cytogenetische groepen:

n=162 (32%) 11q23 abberanties (meest frequent: t(9;11), t(11;19), t(4;11), t(6;11))

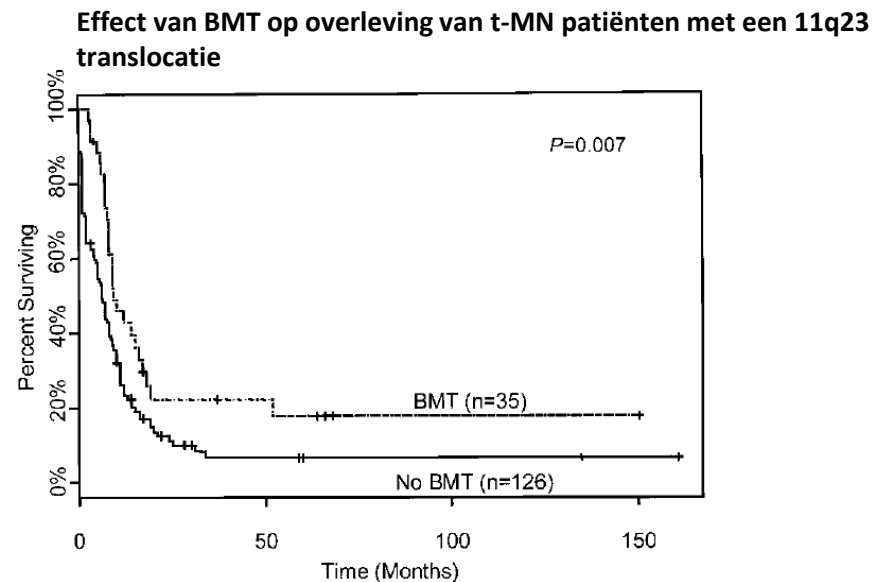
n=79 (15%) 21q22 abberanties (meest frequent: t(8;21), t(3;21), t(6;21))

n=48 (9%) inv16/t(16;16)

n=41 (8%) t(15;17)

n=77 (15%) 'rare'

n=104 (20%) 'unique'



Bloomfield et al, *Genes, chromosomes & cancer* 2002

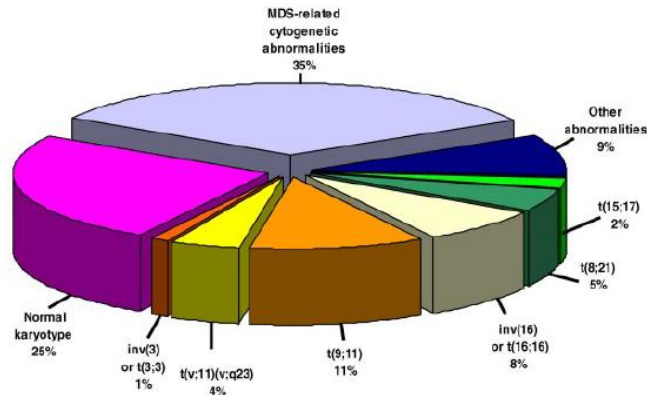
LITERATUURSTUDIE

► Grootschalige retrospectieve (multi-center) studies:

► 'The German-Austrian AML Study Group', Kayser *et al.*, *Blood* 2011

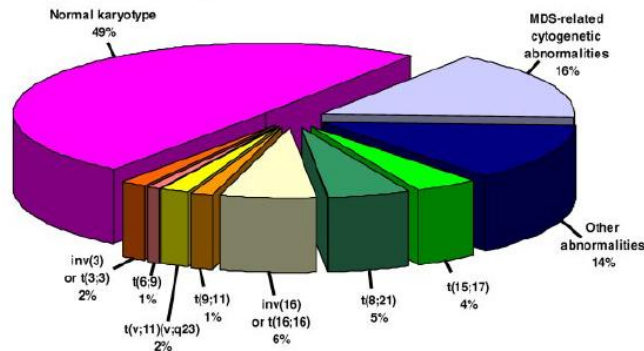
- 200 t-AML vs. 2653 *de novo* AML patiënten
- Abberante karyotypes (75% vs. 51%)

t-AML



hogere frequentie van
'prognostisch-ongunstige'
afwijkingen

de novo AML



MRC RISICO-STRATIFICATIE SCHEMA VOOR *DE NOVO* AML

(GRIMWADE ET AL, BLOOD 2010)

Favorable risk* (alone or in combination with other cytogenetic abnormalities)

t(15;17)

t(8;21)

inv16/t(16;16)

Intermediate risk

Entities not classified as favorable or reverse

Unfavorable risk**

3q abnormalities

inv(3)/t(3;3)

-7/del(7q)/add(7q)

-5/del(5q)/add(5q)

t(6;11)

t(10;11)

11q23 abnormalities (MLL gene) excl. t(9;11) en t(11;19)

t(9;22)

-17/17p abnormalities

complex karyotype: ≥ 4 abnormalities (* WHO 2008: ≥ 3 abnormalities)

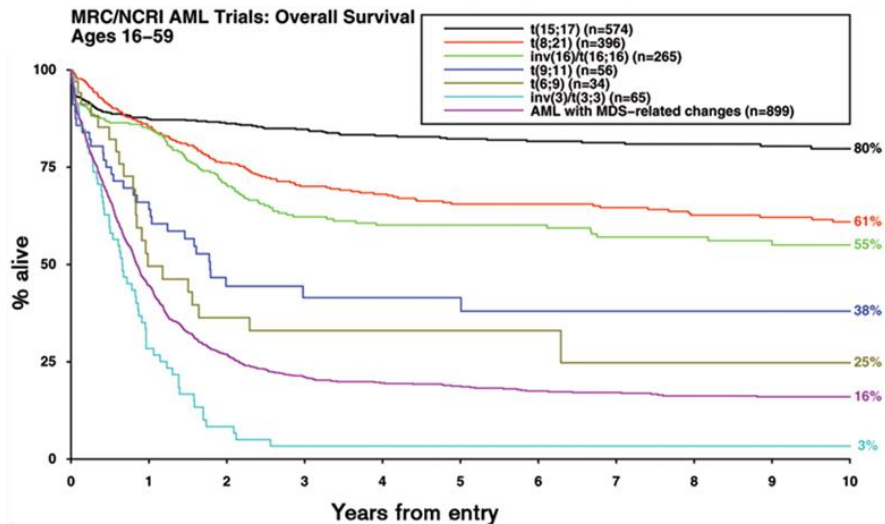
*10-year survival 55-80%, ** 10-year survival <10%,



MRC RISICO-STRATIFICATIE SCHEMA VOOR *DE NOVO* AML

(GRIMWADE ET AL, BLOOD 2010)

cytogenetisch profiel



Grimwade et al, Blood 2010

GENMUTATIES IN AML

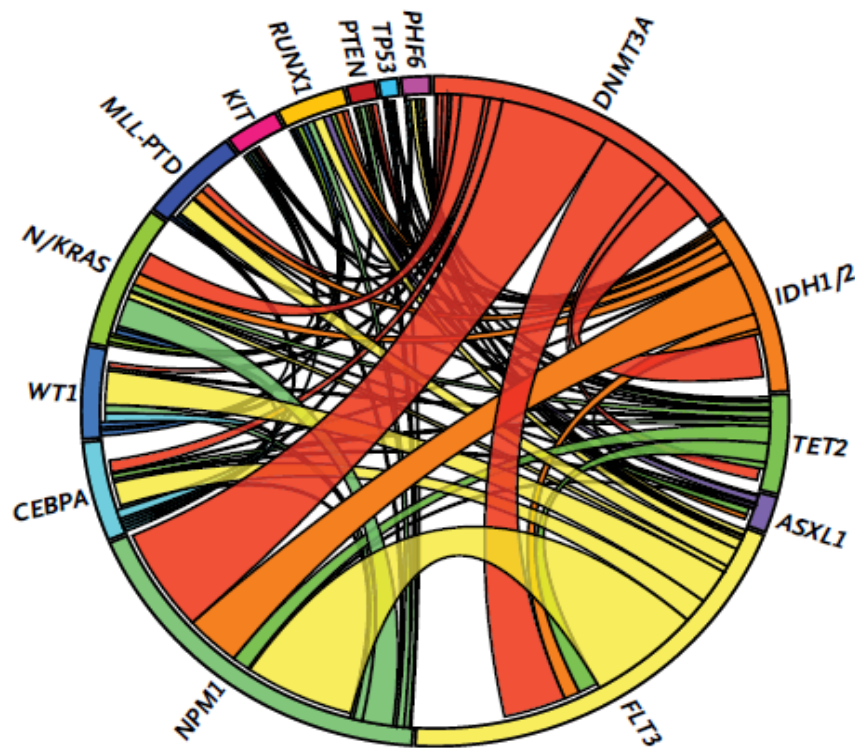
mutatie	gen	functie	Prognose*
FLT3 puntmutaties/interne tandem duplicaties	Fms-related tyrosine kinase	Klasse III receptor tyrosine kinase met rol in differentiatie van multipotente stamcel	ongunstig
NPM1	nucleophosmin, member 1	nucleo-cytoplasmatisch eiwit dat ARF-p53 tumor-suppressor pathway reguleert	gunstig in afwezigheid van FLT3
CEBPAα	CCAAT/enhancer-binding protein α	leucine zipper transcriptiefactor met rol in granulopoiesis	gunstig
MLL-partiële tandem duplicatie (MLL-PTD)	myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia gene	methyltransferase met rol in hematopoiesis via regulatie HOX functie	ongunstig

* Uit Mrozek et al, Blood 2007

MUTATIONELE ANALYSE IN AML

(PATEL ET AL, NEJM 2012)

- ▶ diagnostische stalen van 398 AML patiënten (< 60 jaar) (beenmerg/bloed)
- ▶ 11/398 patiënten: t-AML
- ▶ Somatische mutatie in 97%



Gene	Overall Frequency (%)
FLT3 (ITD, TKD)	37 (30, 7)
NPM1	29
DNMT3A	23
NRAS	10
CEBPA	9
TET2	8
WT1	8
IDH2	8
IDH1	7
KIT	6
RUNX1	5
MLL-PTD	5
ASXL1	3
PHF6	3
KRAS	2
PTEN	2
TP53	2
HRAS	0
EZH2	0

MUTATIONELE ANALYSE IN AML

(PATEL ET AL, NEJM 2012)

- Verfijning van de risico-stratificatie (bij normale karyotypes!)

Cytogenetic Classification	Mutations		Overall Risk Profile
Favorable	Any		Favorable
Normal karyo- type or inter- mediate-risk cytogenetic lesions	<i>FLT3</i> -ITD-negative	Mutant <i>NPM1</i> and <i>IDH1</i> or <i>IDH2</i>	
	<i>FLT3</i> -ITD-negative	Wild-type <i>ASXL1</i> , <i>MLL</i> -PTD, <i>PHF6</i> , and <i>TET2</i>	Intermediate
	<i>FLT3</i> -ITD-negative or positive	Mutant <i>CEBPA</i>	
	<i>FLT3</i> -ITD-positive	Wild-type <i>MLL</i> -PTD, <i>TET2</i> , and <i>DNMT3A</i> and trisomy 8–negative	
	<i>FLT3</i> -ITD-negative	Mutant <i>TET2</i> , <i>MLL</i> -PTD, <i>ASXL1</i> , or <i>PHF6</i>	Unfavorable
	<i>FLT3</i> -ITD-positive	Mutant <i>TET2</i> , <i>MLL</i> -PTD, <i>DNMT3A</i> , or trisomy 8, without mutant <i>CEBPA</i>	
Unfavorable	Any		

LITERATUURSTUDIE

- ▶ 2 vormen van t-MN

- ▶ Meest frequent (70-80%) 'klassieke vorm':
 - ▶ 5 -10 jaar na blootstelling aan alkylerende agentia +/- radiotherapie
 - ▶ voorafgaande t-MDS fase met ≥ 1 cytopenie
 - ▶ Geassocieerd met niet-gebalanceerde genetische afwijkingen (deletie van chromosoom 5 en/of 7) en een complexe karyotype

- ▶ Minderheid (20-30%):
 - ▶ 1- 5 jaar na blootstelling aan TPII-i
 - ▶ t-AML zonder voorafgaande t-MDS fase
 - ▶ Geassocieerd met gebalanceerde chromosomale translocaties (betrokkenheid 11q23/MLL of 21q22/RUNX)



LITERATUURSTUDIE: BELANGRIJKSTE CONCLUSIES

- ▶ Relatief hoge frequentie van prognostisch ongunstige genetische afwijkingen in t-MN vs. *de novo* AML
 - ▶ Complexe karyotypes al dan niet gecombineerd met (niet-gebalanceerde) afwijkingen in chromosoom 5 en/of 7
 - ▶ Gebalanceerde (niet-recurrente) translocaties (betrokkenheid van 11q23 en 21q22)
 - ▶ Monosomale karyotypes
- ▶ Daarnaast ook recurrente translocaties (vb. t(15;17), inv16) en normale karyotypes, al dan niet met (*de novo*) AML-geassocieerde genmutaties
- ▶ Zelfde cytogenetische risico-stratificatie schema's voor *de novo* AML zijn toepasbaar voor t-MN, maar cave!
 - ▶ t-MN is een onafhankelijke (ongunstige) prognostische indicator in de intermediaire/ongunstige risicogroep!
 - ▶ t-MN met een recurrente afwijking heeft relatief gunstige prognose!
- ▶ Belang van moleculaire diagnostiek van genmutaties in t-MN?



IN HUIS RETROSPECTIEVE ANALYSE

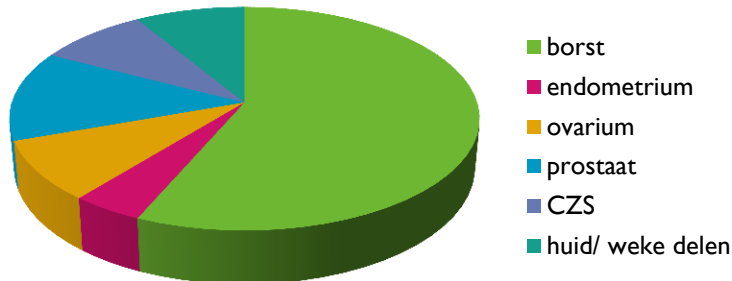
- ▶ Database van AML patiënten: periode 2006-2011
- ▶ 38 t-MN patiënten vs. 135 *de novo* AML patiënten*
- ▶ Datacollectie:
 - ▶ Morfologie (beenmerg) :
 - percentage blasten
 - dysplasie in RR, MR, MgKR
 - 10-29% lichte dysplasie (1)
 - 30-49% matige dysplasie (2)
 - >50% ernstige dysplasie (3)
 - ▶ Genmutaties (NPM1, CEPBA, FLT3, MLL-PTD) - moleculaire diagnostiek (RT-PCR)
 - ▶ Cytogenetisch profiel - karyotypering, FISH, moleculaire diagnostiek (RT-PCR)
 - ▶ Klinische parameters (KWS)



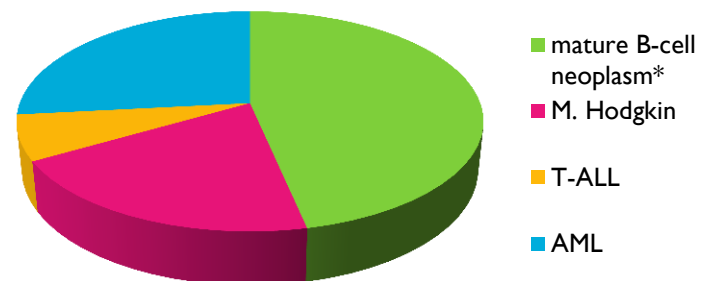
IN HUIS RETROSPECTIEVE ANALYSE: T-MN GROEP (N=38 PATIËNTEN)

- ▶ 25 vrouwen, 13 mannen
- ▶ mediane leeftijd 62 jaar (range 12- 84 jaar)

NIET-HEMATOLOGISCHE MALIGNITEIT (61%)



HEMATOLOGISCHE MALIGNITEIT (39%)



mature B-cell neoplasm* DLBCL n=2
M. Waldenström n=1
folliculair B-NHL n=1
splenisch B-NHL n=1
MALT n=1
B-CLL n=1

		latentieperiode			
		1-5 jaar	5-10 jaar	>10 jaar	
presentatievorm	t-MDS	6	6	1	13 (34%)
	t-AML	16	7	0	23 (60%)
	t-MDS/MPN	0	2	0	2 (5%)
		22 (58%)	15 (39%)	1 (3%)	38

IN HUIS RETROSPECTIEVE ANALYSE: T-MN GROEP (N=38 PATIËNTEN)

	<i>de novo</i> AML	t-MN	p-waarde
	abs. (%)	abs. (%)	
Normaal ⁽¹⁾	59 (44)	6 (16)	< 0,005
Gebalanceerd/recurrent	32 (24)	6 (16)	NS
t(8;21)	4 (3)		
inv(16)/t(16:16)	5 (4)	1 (3)	
t(15;17)	13 (10)	1 (3)	
t(9;11)	4 (3)		
t(6;9)	3 (2)	3 (8)	
inv(3)/t(3;3)	3 (2)	1 (3)	
Gebalanceerd/niet-recurrent	8 (6)	7 (18)	<0,05
11q23/MLL afwijking	3 (2)	6 (16)	< 0,005
21q22 afwijking	0 (0)	1 (3)	
andere	5 (4)		
Niet-gebalanceerd	21 (16)	6 (16)	NS
deletie 5 en/of 7	1 (1)	3 (8)	< 0,05
trisomie	15 (11)	3 (8)	NS
andere	5 (4)	0	
Complex afwijkend karyotype ⁽²⁾	10 (7)	11 (29)	< 0,005
Geen resultaat ⁽³⁾	5 (4)	2 (5)	
TOTAAL	135	38	

* Fisher's two-tailed Exact Test



IN HUIS RETROSPECTIEVE ANALYSE: T-MN GROEP (N=38 PATIËNTEN)

	<i>de novo</i> AML	t-MN	p-waarde
	abs. (%)	abs. (%)	
Normaal ⁽¹⁾	59 (44)	6 (16)	< 0,005
Gebalanceerd/recurrent	32 (24)	6 (16)	NS
t(8;21)	4 (3)		
inv(16)/t(16:16)	5 (4)	1 (3)	
t(15;17)	13 (10)	1 (3)	
t(9;11)	4 (3)		
t(6;9)	3 (2)	3 (8)	
inv(3)/t(3;3)	3 (2)	1 (3)	
Gebalanceerd/niet-recurrent	8 (6)	7 (18)	<0,05
11q23/MLL afwijking	3 (2)	6 (16)	< 0,005
21q22 afwijking	0 (0)	1 (3)	
andere	5 (4)		
Niet-gebalanceerd	21 (16)	6 (16)	NS
deletie 5 en/of 7	1 (1)	3 (8)	< 0,05
trisomie	15 (11)	3 (8)	NS
andere	5 (4)	0	
Complex afwijkend karyotype ⁽²⁾	10 (7)	11 (29)	< 0,005
Geen resultaat ⁽³⁾	5 (4)	2 (5)	
TOTAAL	135	38	

* Fisher's two-tailed Exact Test

	patiënt	diagnose	dysplasie				% blasten (beenmerg)	cytogenetisch profiel	genmutatie	overleving na diagnose t-MN		klinische outcome (KWS)
			RR	MR	MgKR	(maanden)						
1	M, 48	t-AML	0	0	1	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD + NPM1	>12m		voorlopige remissie na chemo/alloTx	
2	M, 76	t-AML	2	1	1	>20	normaal karyotype		>3m		palliatief beleid	
3	M, 84	t-AML	1	1	1	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD + NPM1	niet gekend		†	
4	V, 38	t-AML	1	0	2	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD	1m		†	
5	V, 66	t-MDS	0	1	0	5-20	normaal karyotype		12m		†	
6	M, 59	t-MDS	0	2	1	5-20	normaal karyotype		12m		†	
7	V, 59	t-AML	0	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: inv(16)		1m		†	
8	V, 45	t-AML	/	/	/	geen data	gebalanceerd/recurrent: t(15;17)		>7m		goede respons op retinoïden (ATRA)	
9	V, 50	t-MDS	3	2	0	<5	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)	FLT3-ITD	>42m		voorlopige remissie na chemo	
10	V, 66	t-AML	1	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)		niet gekend		†	
11	V, 51	t-AML	0	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)		7m		†	
12	V, 56	t-MDS	0	1	0	5-20	gebalanceerd/recurrent: inv(3)		>7m		recent alloTx	
13	V, 33	t-MDS	2	3	3	5-20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(11;19)		niet gekend		†	
14	V, 61	t-AML	0	3	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		1m		†	
15	V, 57	t-MDS	0	3	0	5-20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		12m		†	
16	V, 57	t-AML	2	0	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)	FLT3-ITD	12m		†	
17	M, 71	t-AML	0	1	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		niet gekend		†	
18	V, 61	t-AML	1	0	1	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		12m		†	
19	V, 75	t-AML	2	2	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 21q22 afwijking: t(12;22), t(2;21)		3m		†	
20	V, 59	t-MDS	1	0	1	5-20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7		2m		†	
21	V, 64	t-AML	0	0	0	>20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7	FLT3-ITD	>60m		voorlopige remissie na chemo/alloTx	
22	V, 62	t-AML	1	1	3	>20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7		niet gekend		†	
23	M, 80	t-AML	0	1	0	>20	niet-gebalanceerd: trisomie 11	FLT3-PM + MLL-PTD	1m		†	
24	V, 71	t-AML	1	1	0	>20	niet-gebalanceerd: trisomie 21	NPM1	>8m		licht oplopende blastose onder chemo	
25	M, 67	t-MDS/MPN	2	1	0	<5	niet-gebalanceerd: trisomie 8		>60m		start palliatief beleid	
26	V, 69	t-AML	3	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		niet gekend		†	
27	V, 62	t-AML	0	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		1m		†	
28	V, 12	t-AML	0	3	0	>20	complex afwijkend karyotype		>11m		voorlopige remissie na chemo	
29	M, 62	t-AML	2	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		10m		†	
30	M, 75	t-MDS	1	1	1	5-20	complex afwijkend karyotype		niet gekend		niet gekend (opvolging bij huisarts)	
31	V, 48	t-MDS/MPN	2	2	3	5-20	complex afwijkend karyotype incl. t(9;22)		>19m		palliatief beleid	
32	M, 67	t-MDS	3	3	2	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		4m		†	
33	M, 68	t-MDS	2	3	0	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		13m		†	
34	V, 12	t-MDS	2	2	2	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		1m		†	
35	V, 71	t-AML	0	1	0	>20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		12m		†	
36	V, 61	t-MDS	3	3	2	<5	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		1m		†	
37	M, 76	t-AML	0	1	0	>20	geen resultaat		niet gekend		niet gekend (elders opgevolgd)	
38	M, 80	t-MDS	1	2	1	<5	geen resultaat		>4m		voorlopig geen therapienood (t-MDS fase)	

	dysplasie						cytogenetisch profiel	genmutatie	overleving na diagnose t-MN	
	patiënt	diagnose	RR	MR	MgKR	% blasten (beenmerg)			(maanden)	klinische outcome (KWS)
1	M, 48	t-AML	0	0	1	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD + NPM1	>12m	voorlopige remissie na chemo/alloTx
2	M, 76	t-AML	2	1	1	>20	normaal karyotype		>3m	palliatief beleid
3	M, 84	t-AML	1	1	1	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD + NPM1	niet gekend	†
4	V, 38	t-AML	1	0	2	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD	1m	†
5	V, 66	t-MDS	0	1	0	5-20	normaal karyotype		12m	†
6	M, 59	t-MDS	0	2	1	5-20	normaal karyotype		12m	†
7	V, 59	t-AML	0	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: inv(16)		1m	†
8	V, 45	t-AML	/	/	/	geen data	gebalanceerd/recurrent: t(15;17)		>7m	goede respons op retinoïden (ATRA)
9	V, 50	t-MDS	3	2	0	<5	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)	FLT3-ITD	>42m	voorlopige remissie na chemo
10	V, 66	t-AML	1	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)		niet gekend	†
11	V, 51	t-AML	0	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)		7m	†
12	V, 56	t-MDS	0	1	0	5-20	gebalanceerd/recurrent: inv(3)		>7m	recent alloTx
13	V, 33	t-MDS	2	3	3	5-20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(11;19)		niet gekend	†
14	V, 61	t-AML	0	3	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		1m	†
15	V, 57	t-MDS	0	3	0	5-20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		12m	†
16	V, 57	t-AML	2	0	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)	FLT3-ITD	12m	†
17	M, 71	t-AML	0	1	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		niet gekend	†
18	V, 61	t-AML	1	0	1	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		12m	†
19	V, 75	t-AML	2	2	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 21q22 afwijking: t(12;22), t(2;21)		3m	†
20	V, 59	t-MDS	1	0	1	5-20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7		2m	†
21	V, 64	t-AML	0	0	0	>20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7	FLT3-ITD	>60m	voorlopige remissie na chemo/alloTx
22	V, 62	t-AML	1	1	3	>20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7		niet gekend	†
23	M, 80	t-AML	0	1	0	>20	niet-gebalanceerd: trisomie 11	FLT3-PM + MLL-PTD	1m	†
24	V, 71	t-AML	1	1	0	>20	niet-gebalanceerd: trisomie 21	NPM1	>8m	licht oplopende blastose onder chemo
25	M, 67	t-MDS/MPN	2	1	0	<5	niet-gebalanceerd: trisomie 8		>60m	start palliatief beleid
26	V, 69	t-AML	3	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		niet gekend	†
27	V, 62	t-AML	0	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		1m	†
28	V, 12	t-AML	0	3	0	>20	complex afwijkend karyotype		>11m	voorlopige remissie na chemo
29	M, 62	t-AML	2	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		10m	†
30	M, 75	t-MDS	1	1	1	5-20	complex afwijkend karyotype		niet gekend	niet gekend (opvolging bij huisarts)
31	V, 48	t-MDS/MPN	2	2	3	5-20	complex afwijkend karyotype incl. t(9;22)		>19m	palliatief beleid
32	M, 67	t-MDS	3	3	2	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		4m	†
33	M, 68	t-MDS	2	3	0	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		13m	†
34	V, 12	t-MDS	2	2	2	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		1m	†
35	V, 71	t-AML	0	1	0	>20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		12m	†
36	V, 61	t-MDS	3	3	2	<5	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		1m	†
37	M, 76	t-AML	0	1	0	>20	geen resultaat		niet gekend	niet gekend (elders opgevolgd)
38	M, 80	t-MDS	1	2	1	<5	geen resultaat		>4m	voorlopig geen therapienood (t-MDS fase)

	dysplasie						cytogenetisch profiel	genmutatie	overleving na diagnose t-MN	
	patiënt	diagnose	RR	MR	MgKR	% blasten (beenmerg)			(maanden)	klinische outcome (KWS)
1	M, 48	t-AML	0	0	1	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD + NPM1	>12m	voorlopige remissie na chemo/alloTx
2	M, 76	t-AML	2	1	1	>20	normaal karyotype		>3m	palliatief beleid
3	M, 84	t-AML	1	1	1	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD + NPM1	niet gekend	†
4	V, 38	t-AML	1	0	2	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD	1m	†
5	V, 66	t-MDS	0	1	0	5-20	normaal karyotype		12m	†
6	M, 59	t-MDS	0	2	1	5-20	normaal karyotype		12m	†
7	V, 59	t-AML	0	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: inv(16)		1m	†
8	V, 45	t-AML	/	/	/	geen data	gebalanceerd/recurrent: t(15;17)		>7m	goede respons op retinoïden (ATRA)
9	V, 50	t-MDS	3	2	0	<5	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)	FLT3-ITD	>42m	voorlopige remissie na chemo
10	V, 66	t-AML	1	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)		niet gekend	†
11	V, 51	t-AML	0	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)		7m	†
12	V, 56	t-MDS	0	1	0	5-20	gebalanceerd/recurrent: inv(3)		>7m	recent alloTx
13	V, 33	t-MDS	2	3	3	5-20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(11;19)		niet gekend	†
14	V, 61	t-AML	0	3	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		1m	†
15	V, 57	t-MDS	0	3	0	5-20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		12m	†
16	V, 57	t-AML	2	0	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)	FLT3-ITD	12m	†
17	M, 71	t-AML	0	1	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		niet gekend	†
18	V, 61	t-AML	1	0	1	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		12m	†
19	V, 75	t-AML	2	2	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 21q22 afwijking: t(12;22), t(2;21)		3m	†
20	V, 59	t-MDS	1	0	1	5-20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7		2m	†
21	V, 64	t-AML	0	0	0	>20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7	FLT3-ITD	>60m	voorlopige remissie na chemo/alloTx
22	V, 62	t-AML	1	1	3	>20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7		niet gekend	†
23	M, 80	t-AML	0	1	0	>20	niet-gebalanceerd: trisomie 11	FLT3-PM + MLL-PTD	1m	†
24	V, 71	t-AML	1	1	0	>20	niet-gebalanceerd: trisomie 21	NPM1	>8m	licht oplopende blastose onder chemo
25	M, 67	t-MDS/MPN	2	1	0	<5	niet-gebalanceerd: trisomie 8		>60m	start palliatief beleid
26	V, 69	t-AML	3	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		niet gekend	†
27	V, 62	t-AML	0	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		1m	†
28	V, 12	t-AML	0	3	0	>20	complex afwijkend karyotype		>11m	voorlopige remissie na chemo
29	M, 62	t-AML	2	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		10m	†
30	M, 75	t-MDS	1	1	1	5-20	complex afwijkend karyotype		niet gekend	niet gekend (opvolging bij huisarts)
31	V, 48	t-MDS/MPN	2	2	3	5-20	complex afwijkend karyotype incl. t(9;22)		>19m	palliatief beleid
32	M, 67	t-MDS	3	3	2	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		4m	†
33	M, 68	t-MDS	2	3	0	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		13m	†
34	V, 12	t-MDS	2	2	2	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		1m	†
35	V, 71	t-AML	0	1	0	>20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		12m	†
36	V, 61	t-MDS	3	3	2	<5	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		1m	†
37	M, 76	t-AML	0	1	0	>20	geen resultaat		niet gekend	niet gekend (elders opgevolgd)
38	M, 80	t-MDS	1	2	1	<5	geen resultaat		>4m	voorlopig geen therapienood (t-MDS fase)

	patiënt	diagnose	dysplasie			% blasten (beenmerg)	cytogenetisch profiel	genmutatie	overleving na diagnose t-MN		klinische outcome (KWS)
			RR	MR	MgKR				(maanden)		
1	M, 48	t-AML	0	0	1	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD + NPM1	>12m		voorlopige remissie na chemo/alloTx
2	M, 76	t-AML	2	1	1	>20	normaal karyotype		>3m		palliatief beleid
3	M, 84	t-AML	1	1	1	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD + NPM1	niet gekend		†
4	V, 38	t-AML	1	0	2	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD	1m		†
5	V, 66	t-MDS	0	1	0	5-20	normaal karyotype		12m		†
6	M, 59	t-MDS	0	2	1	5-20	normaal karyotype		12m		†
7	V, 59	t-AML	0	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: inv(16)		1m		†
8	V, 45	t-AML	/	/	/	geen data	gebalanceerd/recurrent: t(15;17)		>7m		goede respons op retinoïden (ATRA)
9	V, 50	t-MDS	3	2	0	<5	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)	FLT3-ITD	>42m		voorlopige remissie na chemo
10	V, 66	t-AML	1	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)		niet gekend		†
11	V, 51	t-AML	0	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)		7m		†
12	V, 56	t-MDS	0	1	0	5-20	gebalanceerd/recurrent: inv(3)		>7m		recent alloTx
13	V, 33	t-MDS	2	3	3	5-20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(11;19)		niet gekend		†
14	V, 61	t-AML	0	3	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		1m		†
15	V, 57	t-MDS	0	3	0	5-20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		12m		†
16	V, 57	t-AML	2	0	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)	FLT3-ITD	12m		†
17	M, 71	t-AML	0	1	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		niet gekend		†
18	V, 61	t-AML	1	0	1	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		12m		†
19	V, 75	t-AML	2	2	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 21q22 afwijking: t(12;22), t(2;21)		3m		†
20	V, 59	t-MDS	1	0	1	5-20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7		2m		†
21	V, 64	t-AML	0	0	0	>20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7	FLT3-ITD	>60m		voorlopige remissie na chemo/alloTx
22	V, 62	t-AML	1	1	3	>20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7		niet gekend		†
23	M, 80	t-AML	0	1	0	>20	niet-gebalanceerd: trisomie 11	FLT3-PM + MLL-PTD	1m		†
24	V, 71	t-AML	1	1	0	>20	niet-gebalanceerd: trisomie 21	NPM1	>8m		licht oplopende blastose onder chemo
25	M, 67	t-MDS/MPN	2	1	0	<5	niet-gebalanceerd: trisomie 8		>60m		start palliatief beleid
26	V, 69	t-AML	3	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		niet gekend		†
27	V, 62	t-AML	0	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		1m		†
28	V, 12	t-AML	0	3	0	>20	complex afwijkend karyotype		>11m		voorlopige remissie na chemo
29	M, 62	t-AML	2	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		10m		†
30	M, 75	t-MDS	1	1	1	5-20	complex afwijkend karyotype		niet gekend		niet gekend (opvolging bij huisarts)
31	V, 48	t-MDS/MPN	2	2	3	5-20	complex afwijkend karyotype incl. t(9;22)		>19m		palliatief beleid
32	M, 67	t-MDS	3	3	2	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		4m		†
33	M, 68	t-MDS	2	3	0	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		13m		†
34	V, 12	t-MDS	2	2	2	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		1m		†
35	V, 71	t-AML	0	1	0	>20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		12m		†
36	V, 61	t-MDS	3	3	2	<5	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		1m		†
37	M, 76	t-AML	0	1	0	>20	geen resultaat		niet gekend		niet gekend (elders opgevolgd)
38	M, 80	t-MDS	1	2	1	<5	geen resultaat		>4m		voorlopig geen therapienood (t-MDS fase)

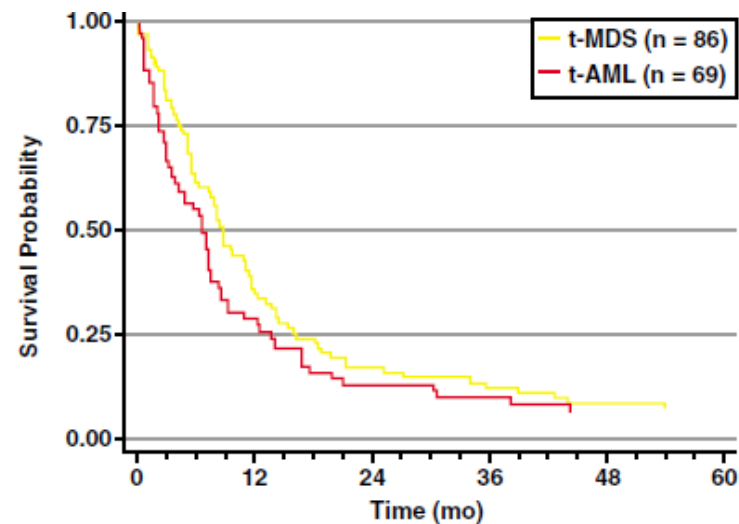
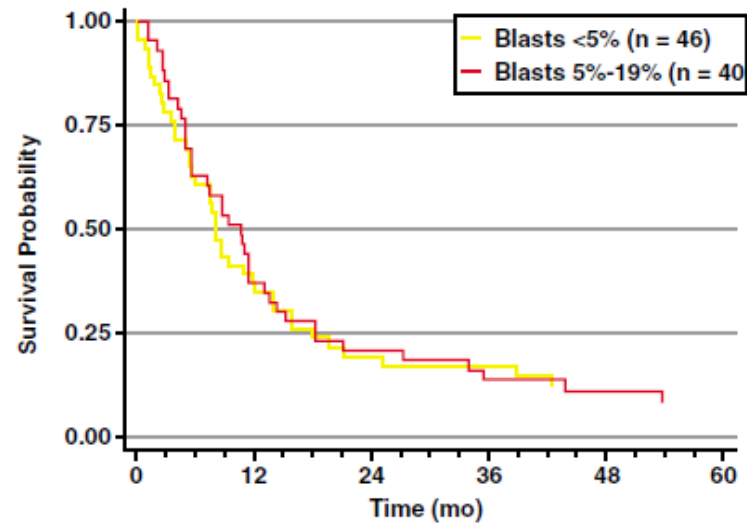
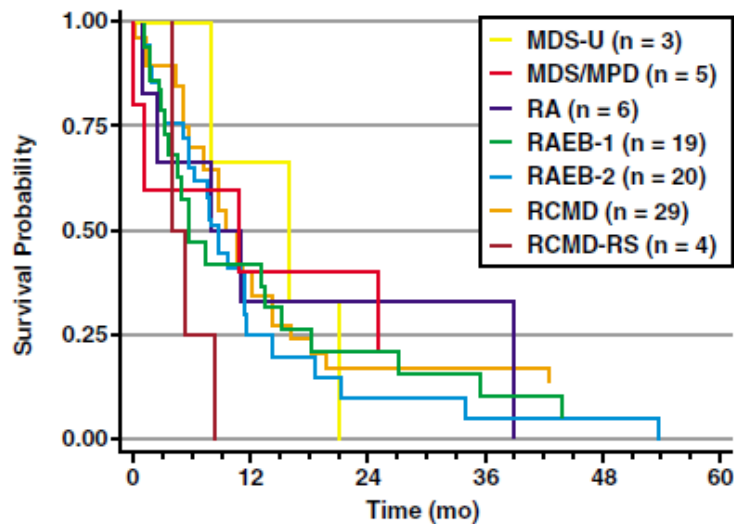
	patiënt	diagnose	dysplasie			% blasten (beenmerg)	cytogenetisch profiel	genmutatie	overleving na diagnose t-MN	klinische outcome (KWS)
			RR	MR	MgKR				(maanden)	
1	M, 48	t-AML	0	0	1	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD + NPM1	>12m	voorlopige remissie na chemo/alloTx
2	M, 76	t-AML	2	1	1	>20	normaal karyotype		>3m	palliatief beleid
3	M, 84	t-AML	1	1	1	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD + NPM1	niet gekend	†
4	V, 38	t-AML	1	0	2	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD	1m	†
5	V, 66	t-MDS	0	1	0	5-20	normaal karyotype		12m	†
6	M, 59	t-MDS	0	2	1	5-20	normaal karyotype		12m	†
7	V, 59	t-AML	0	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: inv(16)		1m	†
8	V, 45	t-AML	/	/	/	geen data	gebalanceerd/recurrent: t(15;17)		>7m	goede respons op retinoïden (ATRA)
9	V, 50	t-MDS	3	2	0	<5	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)	FLT3-ITD	>42m	voorlopige remissie na chemo
10	V, 66	t-AML	1	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)		niet gekend	†
11	V, 51	t-AML	0	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)		7m	†
12	V, 56	t-MDS	0	1	0	5-20	gebalanceerd/recurrent: inv(3)		>7m	recent alloTx
13	V, 33	t-MDS	2	3	3	5-20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(11;19)		niet gekend	†
14	V, 61	t-AML	0	3	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		1m	†
15	V, 57	t-MDS	0	3	0	5-20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		12m	†
16	V, 57	t-AML	2	0	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)	FLT3-ITD	12m	†
17	M, 71	t-AML	0	1	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		niet gekend	†
18	V, 61	t-AML	1	0	1	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		12m	†
19	V, 75	t-AML	2	2	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 21q22 afwijking: t(12;22), t(2;21)		3m	†
20	V, 59	t-MDS	1	0	1	5-20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7		2m	†
21	V, 64	t-AML	0	0	0	>20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7	FLT3-ITD	>60m	voorlopige remissie na chemo/alloTx
22	V, 62	t-AML	1	1	3	>20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7		niet gekend	†
23	M, 80	t-AML	0	1	0	>20	niet-gebalanceerd: trisomie 11	FLT3-PM + MLL-PTD	1m	†
24	V, 71	t-AML	1	1	0	>20	niet-gebalanceerd: trisomie 21	NPM1	>8m	licht oplopende blastose onder chemo
25	M, 67	t-MDS/MPN	2	1	0	<5	niet-gebalanceerd: trisomie 8		>60m	start palliatief beleid
26	V, 69	t-AML	3	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		niet gekend	†
27	V, 62	t-AML	0	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		1m	†
28	V, 12	t-AML	0	3	0	>20	complex afwijkend karyotype		>11m	voorlopige remissie na chemo
29	M, 62	t-AML	2	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		10m	†
30	M, 75	t-MDS	1	1	1	5-20	complex afwijkend karyotype		niet gekend	niet gekend (opvolging bij huisarts)
31	V, 48	t-MDS/MPN	2	2	3	5-20	complex afwijkend karyotype incl. t(9;22)		>19m	palliatief beleid
32	M, 67	t-MDS	3	3	2	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		4m	†
33	M, 68	t-MDS	2	3	0	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		13m	†
34	V, 12	t-MDS	2	2	2	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		1m	†
35	V, 71	t-AML	0	1	0	>20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		12m	†
36	V, 61	t-MDS	3	3	2	<5	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		1m	†
37	M, 76	t-AML	0	1	0	>20	geen resultaat		niet gekend	niet gekend (elders opgevolgd)
38	M, 80	t-MDS	1	2	1	<5	geen resultaat		>4m	voorlopig geen therapienood (t-MDS fase)

	patiënt	diagnose	dysplasie			% blasten (beenmerg)	cytogenetisch profiel	genmutatie	overleving na diagnose t-MN	
			RR	MR	MgKR				(maanden)	klinische outcome (KWS)
1	M, 48	t-AML	0	0	1	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD + NPM1	>12m	voorlopige remissie na chemo/alloTx
2	M, 76	t-AML	2	1	1	>20	normaal karyotype		>3m	palliatief beleid
3	M, 84	t-AML	1	1	1	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD + NPM1	niet gekend	†
4	V, 38	t-AML	1	0	2	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD	1m	†
5	V, 66	t-MDS	0	1	0	5-20	normaal karyotype		12m	†
6	M, 59	t-MDS	0	2	1	5-20	normaal karyotype		12m	†
7	V, 59	t-AML	0	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: inv(16)		1m	†
8	V, 45	t-AML	/	/	/	geen data	gebalanceerd/recurrent: t(15;17)		>7m	goede respons op retinoïden (ATRA)
9	V, 50	t-MDS	3	2	0	<5	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)	FLT3-ITD	>42m	voorlopige remissie na chemo
10	V, 66	t-AML	1	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)		niet gekend	†
11	V, 51	t-AML	0	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)		7m	†
12	V, 56	t-MDS	0	1	0	5-20	gebalanceerd/recurrent: inv(3)		>7m	recent alloTx
13	V, 33	t-MDS	2	3	3	5-20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(11;19)		niet gekend	†
14	V, 61	t-AML	0	3	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		1m	†
15	V, 57	t-MDS	0	3	0	5-20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		12m	†
16	V, 57	t-AML	2	0	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)	FLT3-ITD	12m	†
17	M, 71	t-AML	0	1	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		niet gekend	†
18	V, 61	t-AML	1	0	1	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		12m	†
19	V, 75	t-AML	2	2	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 21q22 afwijking: t(12;22), t(2;21)		3m	†
20	V, 59	t-MDS	1	0	1	5-20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7		2m	†
21	V, 64	t-AML	0	0	0	>20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7	FLT3-ITD	>60m	voorlopige remissie na chemo/alloTx
22	V, 62	t-AML	1	1	3	>20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7		niet gekend	†
23	M, 80	t-AML	0	1	0	>20	niet-gebalanceerd: trisomie 11	FLT3-PM + MLL-PTD	1m	†
24	V, 71	t-AML	1	1	0	>20	niet-gebalanceerd: trisomie 21	NPM1	>8m	licht oplopende blastose onder chemo
25	M, 67	t-MDS/MPN	2	1	0	<5	niet-gebalanceerd: trisomie 8		>60m	start palliatief beleid
26	V, 69	t-AML	3	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		niet gekend	†
27	V, 62	t-AML	0	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		1m	†
28	V, 12	t-AML	0	3	0	>20	complex afwijkend karyotype		>11m	voorlopige remissie na chemo
29	M, 62	t-AML	2	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		10m	†
30	M, 75	t-MDS	1	1	1	5-20	complex afwijkend karyotype		niet gekend	niet gekend (opvolging bij huisarts)
31	V, 48	t-MDS/MPN	2	2	3	5-20	complex afwijkend karyotype incl. t(9;22)		>19m	palliatief beleid
32	M, 67	t-MDS	3	3	2	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		4m	†
33	M, 68	t-MDS	2	3	0	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		13m	†
34	V, 12	t-MDS	2	2	2	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		1m	†
35	V, 71	t-AML	0	1	0	>20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		12m	†
36	V, 61	t-MDS	3	3	2	<5	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		1m	†
37	M, 76	t-AML	0	1	0	>20	geen resultaat		niet gekend	niet gekend (elders opgevolgd)
38	M, 80	t-MDS	1	2	1	<5	geen resultaat		>4m	voorlopig geen therapienood (t-MDS fase)

1	patiënt	diagnose	dysplasie			% blasten (beenmerg)	cytogenetisch profiel	genmutatie	overleving na diagnose t-MN	
			RR	MR	MgKR				(maanden)	klinische outcome (KWS)
2	M, 48	t-AML	0	0	1	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD + NPM1	>12m	voorlopige remissie na chemo/alloTx
3	M, 76	t-AML	2	1	1	>20	normaal karyotype		>3m	palliatief beleid
4	M, 84	t-AML	1	1	1	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD + NPM1	niet gekend	†
5	V, 38	t-AML	1	0	2	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD	1m	†
6	V, 66	t-MDS	0	1	0	5-20	normaal karyotype		12m	†
7	M, 59	t-MDS	0	2	1	5-20	normaal karyotype		12m	†
8	V, 59	t-AML	0	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: inv(16)		1m	†
9	V, 45	t-AML	/	/	/	geen data	gebalanceerd/recurrent: t(15;17)		>7m	goede respons op retinoïden (ATRA)
10	V, 50	t-MDS	3	2	0	<5	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)	FLT3-ITD	>42m	voorlopige remissie na chemo
11	V, 66	t-AML	1	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)		niet gekend	†
12	V, 51	t-AML	0	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)		7m	†
13	V, 56	t-MDS	0	1	0	5-20	gebalanceerd/recurrent: inv(3)		>7m	recent alloTx
14	V, 33	t-MDS	2	3	3	5-20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(11;19)		niet gekend	†
15	V, 61	t-AML	0	3	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		1m	†
16	V, 57	t-MDS	0	3	0	5-20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		12m	†
17	V, 57	t-AML	2	0	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)	FLT3-ITD	12m	†
18	M, 71	t-AML	0	1	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		niet gekend	†
19	V, 61	t-AML	1	0	1	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		12m	†
20	V, 75	t-AML	2	2	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 21q22 afwijking: t(12;22), t(2;21)		3m	†
21	V, 59	t-MDS	1	0	1	5-20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7		2m	†
22	V, 64	t-AML	0	0	0	>20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7	FLT3-ITD	>60m	voorlopige remissie na chemo/alloTx
23	V, 62	t-AML	1	1	3	>20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7		niet gekend	†
24	M, 80	t-AML	0	1	0	>20	niet-gebalanceerd: trisomie 11	FLT3-PM + MLL-PTD	1m	†
25	V, 71	t-AML	1	1	0	>20	niet-gebalanceerd: trisomie 21	NPM1	>8m	licht oplopende blastose onder chemo
26	M, 67	t-MDS/MPN	2	1	0	<5	niet-gebalanceerd: trisomie 8		>60m	start palliatief beleid
27	V, 69	t-AML	3	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		niet gekend	†
28	V, 62	t-AML	0	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		1m	†
29	V, 12	t-AML	0	3	0	>20	complex afwijkend karyotype		>11m	voorlopige remissie na chemo
30	M, 62	t-AML	2	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		10m	†
31	M, 75	t-MDS	1	1	1	5-20	complex afwijkend karyotype		niet gekend	niet gekend (opvolging bij huisarts)
32	V, 48	t-MDS/MPN	2	2	3	5-20	complex afwijkend karyotype incl. t(9;22)		>19m	palliatief beleid
33	M, 67	t-MDS	3	3	2	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		4m	†
34	M, 68	t-MDS	2	3	0	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		13m	†
35	V, 12	t-MDS	2	2	2	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		1m	†
36	V, 71	t-AML	0	1	0	>20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		12m	†
37	V, 61	t-MDS	3	3	2	<5	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		1m	†
38	M, 76	t-AML	0	1	0	>20	geen resultaat		niet gekend	niet gekend (elders opgevolgd)
39	M, 80	t-MDS	1	2	1	<5	geen resultaat		>4m	voorlopig geen therapienood (t-MDS fase)

	patiënt	diagnose	dysplasie			% blasten (beenmerg)	cytogenetisch profiel	genmutatie	overleving na diagnose t-MN	
			RR	MR	MgKR				(maanden)	klinische outcome (KWS)
1	M, 48	t-AML	0	0	1	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD + NPM1	>12m	voorlopige remissie na chemo/alloTx
2	M, 76	t-AML	2	1	1	>20	normaal karyotype		>3m	palliatief beleid
3	M, 84	t-AML	1	1	1	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD + NPM1	niet gekend	†
4	V, 38	t-AML	1	0	2	>20	normaal karyotype	FLT3-ITD	1m	†
5	V, 66	t-MDS	0	1	0	5-20	normaal karyotype		12m	†
6	M, 59	t-MDS	0	2	1	5-20	normaal karyotype		12m	†
7	V, 59	t-AML	0	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: inv(16)		1m	†
8	V, 45	t-AML	/	/	/	geen data	gebalanceerd/recurrent: t(15;17)		>7m	goede respons op retinoïden (ATRA)
9	V, 50	t-MDS	3	2	0	<5	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)	FLT3-ITD	>42m	voorlopige remissie na chemo
10	V, 66	t-AML	1	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)		niet gekend	†
11	V, 51	t-AML	0	0	0	>20	gebalanceerd/recurrent: t(6;9)		7m	†
12	V, 56	t-MDS	0	1	0	5-20	gebalanceerd/recurrent: inv(3)		>7m	recent alloTx
13	V, 33	t-MDS	2	3	3	5-20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(11;19)		niet gekend	†
14	V, 61	t-AML	0	3	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		1m	†
15	V, 57	t-MDS	0	3	0	5-20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		12m	†
16	V, 57	t-AML	2	0	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)	FLT3-ITD	12m	†
17	M, 71	t-AML	0	1	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		niet gekend	†
18	V, 61	t-AML	1	0	1	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 11q23/MLL afwijking: t(9;11)		12m	†
19	V, 75	t-AML	2	2	0	>20	gebalanceerd/niet-recurrent: 21q22 afwijking: t(12;22), t(2;21)		3m	†
20	V, 59	t-MDS	1	0	1	5-20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7		2m	†
21	V, 64	t-AML	0	0	0	>20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7	FLT3-ITD	>60m	voorlopige remissie na chemo/alloTx
22	V, 62	t-AML	1	1	3	>20	niet-gebalanceerd: geïsoleerde deletie 5 en/of 7		niet gekend	†
23	M, 80	t-AML	0	1	0	>20	niet-gebalanceerd: trisomie 11	FLT3-PM + MLL-PTD	1m	†
24	V, 71	t-AML	1	1	0	>20	niet-gebalanceerd: trisomie 21	NPM1	>8m	licht oplopende blastose onder chemo
25	M, 67	t-MDS/MPN	2	1	0	<5	niet-gebalanceerd: trisomie 8		>60m	start palliatief beleid
26	V, 69	t-AML	3	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		niet gekend	†
27	V, 62	t-AML	0	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		1m	†
28	V, 12	t-AML	0	3	0	>20	complex afwijkend karyotype		>11m	voorlopige remissie na chemo
29	M, 62	t-AML	2	0	0	>20	complex afwijkend karyotype		10m	†
30	M, 75	t-MDS	1	1	1	5-20	complex afwijkend karyotype		niet gekend	niet gekend (opvolging bij huisarts)
31	V, 48	t-MDS/MPN	2	2	3	5-20	complex afwijkend karyotype incl. t(9;22)		>19m	palliatief beleid
32	M, 67	t-MDS	3	3	2	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		4m	†
33	M, 68	t-MDS	2	3	0	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		13m	†
34	V, 12	t-MDS	2	2	2	5-20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		1m	†
35	V, 71	t-AML	0	1	0	>20	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		12m	†
36	V, 61	t-MDS	3	3	2	<5	complex afwijkend karyotype met deletie 5 en/of 7		1m	†
37	M, 76	t-AML	0	1	0	>20	geen resultaat		niet gekend	niet gekend (elders opgevolgd)
38	M, 80	t-MDS	1	2	1	<5	geen resultaat		>4m	voorlopig geen therapienood (t-MDS fase)

AFWEZIGE PROGNOSTISCHE IMPACT VAN DYSPLASIE EN PERCENTAGE BLASTEN IN BEENMERG VAN T-MDS PATIËNTEN (SINGH ET AL.)



Singh et al, Am J Clin Pathol 2007

ALGEMENE CONCLUSIE

- ▶ Centrale rol van de moleculaire en cytogenetische diagnostiek in de *prognostische* workup van t-MN.
- ▶ Inferieure rol van morfologische parameters (dysplasie, % blasten) in de diagnose/prognose (wel rol in follow up!)
- ▶ Genetische risico-stratificatie in t-MN setting dient met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.
- ▶ Nood aan evidence-based studies die relevantie van mutationele analyse in t-MN onderzoeken.



To Do – UZ LEUVEN

- ▶ Systematische detectie/registratie van cytogenetische en moleculair-biologische afwijkingen bij elke nieuwe diagnose van t-MN
- ▶ Uniforme (prospectieve) registratie van klinische parameters (therapie/overleving...)
- ▶ Communicatie met clinici:
 - ▶ Uniform gebruik van de WHO 2008 diagnosestrategie!
 - ▶ t-MN diagnose is gebaseerd op medische voorgeschiedenis → belang van MDHO!
 - ▶ Impact op levensverwachting/therapeutische benadering.



BESLISSINGSBOOM: DIAGNOSE VAN AML VOLGENS WHO 2008

therapie-gerelateerd?

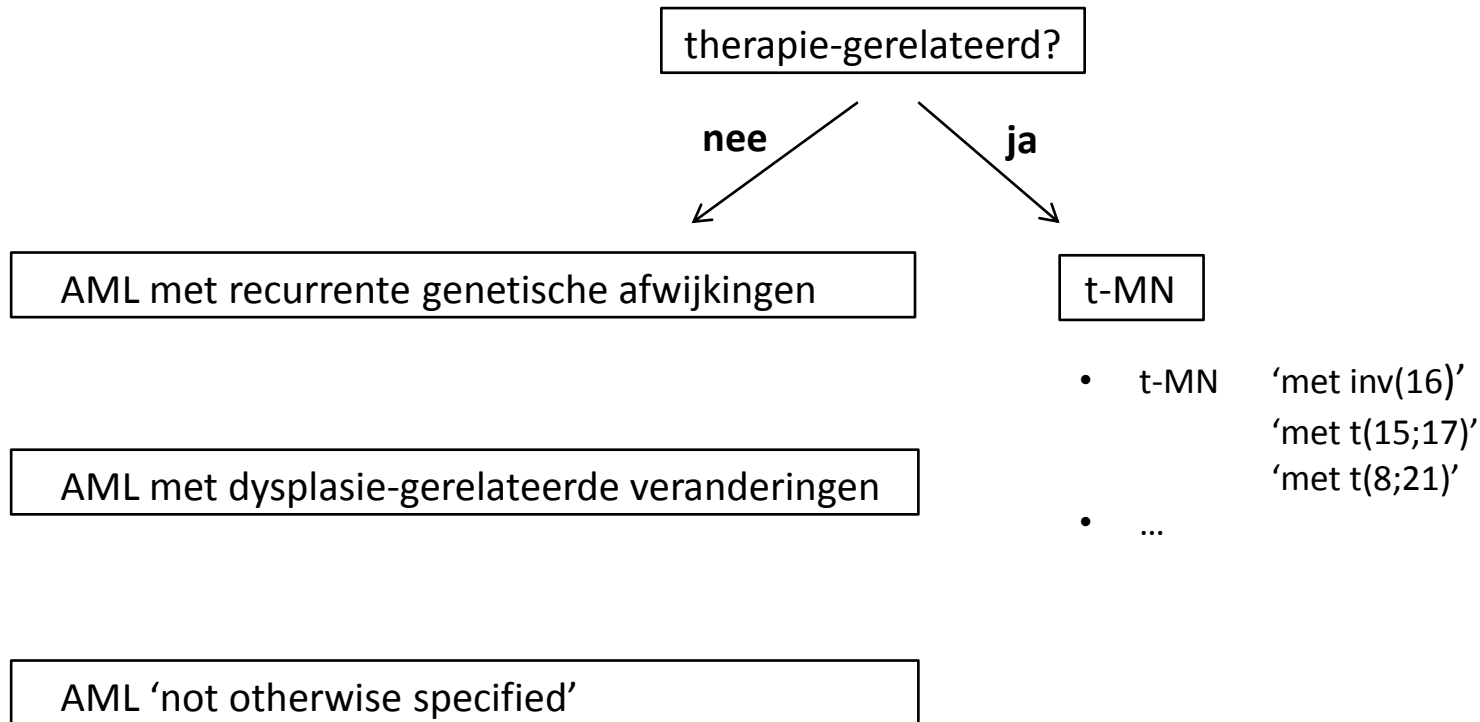
ja

t-MN

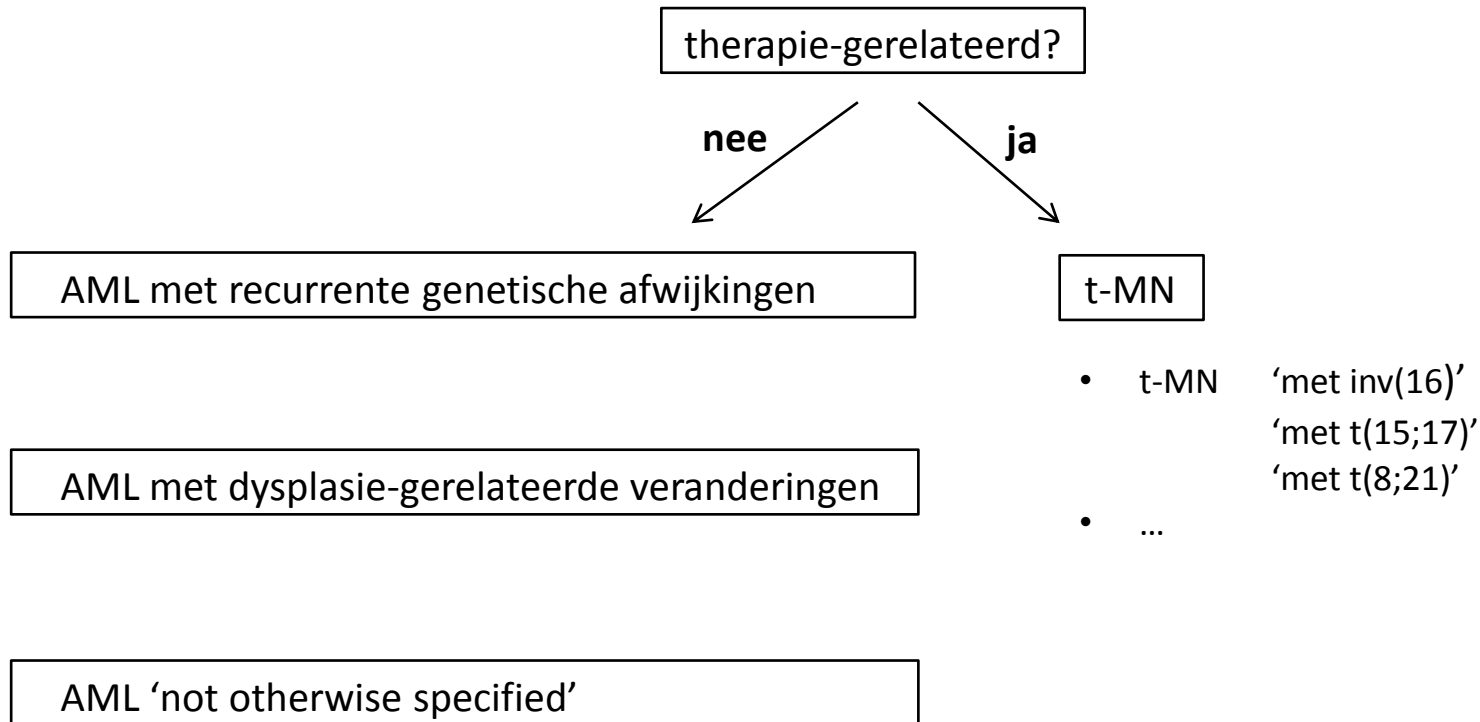
- t-MN 'met inv(16)'
'met t(15;17)'
'met t(8;21)'
- ...



BESLISSINGSBOOM: DIAGNOSE VAN AML VOLGENS WHO 2008



BESLISSINGSBOOM: DIAGNOSE VAN AML VOLGENS WHO 2008



Dank voor aandacht!

