

CAT
Critically Appraised Topic

Moleculaire en cytogenetische afwijkingen bij een therapie-gerelateerde myeloïde neoplasie: nut van diagnostiek?

Author: Ariane Luyckx

Supervisor: Prof. Dr. Nancy Boeckx, met dank aan Prof. Dr. Peter Vandenberghe

Date: 27-03-2012

CLINICAL BOTTOM LINE

Deze CAT onderzoekt de rol van de moleculair-cytogenetische diagnostiek bij patiënten met een - door de WHO 2008 gedefiniëerde - 'therapie-gerelateerde neoplasie' (t-MN). Het opzet van dit werk is tweeledig. Eerst wordt aan de hand van een beknopte literatuurstudie bekeken welke genetische afwijkingen voorkomen bij t-MN en wat hun klinisch-prognostische betekenis is. In dit deel wordt de plaats van de moleculair-cytogenetische diagnostiek in t-MN gesitueerd. Aansluitend volgt in een tweede deel de beschrijving van een (kleinschalige) retrospectieve analyse waarin de klinische en moleculair-cytogenetische parameters van 38 t-MN patiënten uit UZ Leuven (van periode 2006-2011) in kaart werden gebracht en werden vergeleken met de moleculair-cytogenetische parameters van 135 de novo AML patiënten. De bevindingen van deze CAT ondersteunen de relevantie van de moleculair-cytogenetische diagnostiek in t-MN. Belangrijke conclusies zijn ondermeer dat t-MN een gelijkaardig cytogenetisch spectrum met de novo AML vertoont, maar een hogere frequentie van prognostisch ongunstige genetische afwijkingen heeft. Cytogenetische risico-stratificatie schema's voor de novo AML zijn ook van toepassing op t-MN, maar de clinicus moet bedacht zijn op het feit dat een t-MN op zich een onafhankelijke prognostische indicator is die de prognose binnen een bepaalde risicogroep verslechtert. Verder is er ook evidentie voor het opsporen van een aantal specifieke AML-geassocieerde genmutaties, vooral bij patiënten met een normaal cytogenetisch profiel. In de retrospectieve analyse van t-MN patiënten uit UZ Leuven werd, conform de literatuur, een relatief hogere frequentie van prognostisch ongunstige afwijkingen in t-MN versus de novo AML vastgesteld. Belangrijke aandachtspunten uit dit deel zijn de nood aan het systematisch uitvoeren van de moleculair-cytogenetische diagnostiek bij elke nieuwe diagnose van t-MN, alsook het belang van het multidisciplinaire hematologisch overleg (MDHO) met uniform gebruik van de WHO 2008 classificatie binnen UZ Leuven.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Acute myeloïde leukemie (AML) is een genetische aandoening gekenmerkt door een klonale proliferatie van de myeloïde voorlopercel in het beenmerg en het perifeer bloed. Steeds meer chromosomale afwijkingen en mutaties in genen betrokken in de myeloïde celproliferatie en -differentiatie worden gerapporteerd in de literatuur. Naast de leeftijd van de patiënt, worden deze moleculair-genetische afwijkingen beschouwd als één van de belangrijkste prognostische indicatoren naar therapierespons en overleving toe. Een aantal van deze afwijkingen zijn geassocieerd met karakteristieke morfologische en immuunfenotypische kenmerken en een bepaald biologisch gedrag, en worden door de *World Health Organization* (WHO) gedefinieerd als 'klinisch-pathologisch-genetische entiteiten'. Omwille van de klinische relevantie, heeft de WHO deze moleculair-genetische criteria geïntegreerd in zijn huidige classificatiesysteem voor AML.¹ Tabel 1 geeft hiervan een overzicht.

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); *MLL3-MLL*
 AML met t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
 AML met inv(3)(q21q26.2) of t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*
 AML (megakaryoblastisch) met t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*
 AML met gemuteerd *NPM1* (provisionele entiteit)
 AML met gemuteerd *CEBPA* (provisionele entiteit)

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/monocyttaire 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**

NOTA: Volgens de WHO wordt de diagnose van AML gesteld bij de aanwezigheid van $\geq 20\%$ myeloblasten (en/of monoblasten/promonocyten) in het beenmerg of het perifeer bloed. In geval van aanwezigheid van t(8;21)(q22;q22); inv(16)(p13.1;q22)/t(16;16)(p13.1;q22) of t(15;17)(q22;q12) wordt de diagnose van AML reeds gesteld bij een lager (<20%) blastenpercentage.

Tabel 1: AML-classificatie volgens WHO ('WHO classification of Tumours', Vardiman et al. 2008, 4^{de} editie).

Binnen deze WHO-classificatie omvat de groep 'AML met recurrenente genetische afwijkingen' een aantal AML typen die specifiek geassocieerd zijn met een zekere klinisch-pathologisch-genetische entiteit. Deze AML met recurrenente genetische afwijkingen zijn uitgebreid omschreven in het WHO 2008 handboek.² Recurrenente genetische afwijkingen zijn veelal (gebalanceerde) chromosomale translocaties zoals t(8;21), inv(16)/t(16;16) en t(15;17) die, onafhankelijk van de aanwezigheid van additionele cytogenetische abberanties, een gunstig ziekteverloop met goede respons op therapie voorspellen. Daarentegen zijn er andere recurrenente translocaties beschreven die echter geassocieerd zijn met een intermediaire (t(9;11)) tot ongunstige prognose (t(6;9) en inv(3)/t(3;3)).³ Daarnaast beschrijft de huidige WHO-classificatie een aantal AML-geassocieerde genmutaties die ook een specifieke prognostische indicatie geven (zie infra: *NPM1*, *CEBPA* en *FLT3* mutaties). Zulke mutaties kunnen gecombineerd met (cyto)genetische afwijkingen voorkomen, maar worden frequenter gezien bij AML patiënten met een normaal chromosomaal profiel (karyotype). AML met mutaties in *NPM1*

en *CEPBA* vormen beiden een aparte (provisionele) entiteit binnen de *AML met recurrente genetische afwijkingen* (tabel 1). *FLT3* mutaties worden ook frequent bij andere AML typen gedocumenteerd (tot 30% van alle AML)⁴ en worden, althans in de huidige WHO-classificatie, niet als een *recurrente* afwijking gedefinieerd.

Ook buiten de groep van *AML met recurrente genetische afwijkingen* wordt een diversiteit aan moleculair-genetische afwijkingen gedetecteerd. Het 'evidence-based' definiëren van prognostisch significante 'klinisch-pathologisch-genetische' entiteiten vormt hier een grote uitdaging. Nochtans is dit van groot belang voor een adequate risico-stratificatie van de AML patiënt, en bijgevolg ook voor de optimalisatie van de patiëntgerichtheid in anti-leukemische therapie. Het onderwerp van deze CAT richt zich specifiek op de - door de WHO gedefinieerde - groep van '*therapie-gerelateerde myeloïde neoplasiën*' (tabel 1) en meer bepaald, op het nut van het detecteren van cytogenetische en moleculair-biologische afwijkingen binnen deze groep.

Een *therapie-gerelateerde myeloïde neoplasië* (verder afgekort als 't-MN') is een myeloïde neoplasië die optreedt als complicatie na een voorafgaande cytotoxische therapie voor een primaire (niet-) maligne aandoening.¹ De t-MN groep omvat drie subgroepen die louter op basis van morfologische criteria worden onderscheiden, nl. de *therapie-gerelateerde acute myeloïde leukemie* (t-AML), het *myelodysplastisch syndroom* (t-MDS) en het *myelodysplastisch/myeloproliferatief syndroom* (t-MDS/MPN). Patiënten met een blootstelling aan cytotoxische therapie (chemotherapeutica zoals alkylerende agentia, topoisomerase II inhibitoren ea., al dan niet in combinatie met bestralingstherapie) dragen het risico een t-MN te ontwikkelen. De incidentie van t-MN bij zulke patiënten varieert erg en is zowel afhankelijk van de primaire aandoening als van de dosis-intensiteit van de cytotoxische therapie.⁵ De meest voorkomende presentatievorm van een t-MN is een t-MDS of een t-AML getransformeerd uit t-MDS, en minder frequent een t-MDS/MPN (slechts +/- 5%).¹ Een belangrijk punt is dat t-AML, t-MDS en t-MDS/MPN in de huidige WHO-classificatie beschouwd worden als één ziekte-entiteit waarvan de diagnose - in tegenstelling tot *AML met recurrente genetische afwijkingen* - gebaseerd is op de medische voorgeschiedenis van de patiënt. t-MN is een erg progressieve aandoening die al te vaak gepaard gaat met een resistentie voor conventionele chemotherapie. In vergelijking met *de novo* AML typen, zijn de overlevingscijfers van t-MN dan ook minder gunstig, en zoals hieronder verder zal worden besproken, sterk afhankelijk van bepaalde types genetische afwijkingen. De gerapporteerde overleving bij t-MN is kort en varieert tussen 0,5 – 2,5 jaar (5-jaarsoverleving van < 10%).⁶⁻⁸ Dit kan verklaard worden door een aantal factoren. Enerzijds wordt bij t-MN patiënten vaak een complex afwijkend karyotype in de leukemische celpopulatie gedocumenteerd. Complex afwijkende karyotypes worden door de WHO gedefinieerd als het gecombineerd voorkomen van ≥ 3 (*niet-recurrente*) chromosomale afwijkingen. Het gaat hier vooral om *niet-gebalanceerde* chromosomale afwijkingen (vb. deleties van chromosoom 5 en/of 7) die veelal geassocieerd zijn met een ongunstig ziekteverloop.^{6,8,9} De vermoedelijke oorzaak van de hoge frequentie van complex afwijkende karyotypes in de t-MN groep (cfr infra: tot > 90%) is de langdurige blootstelling aan cytotoxische therapie die een exponentiële schade ter hoogte van het genetisch materiaal teweegbrengt. Anderzijds is er, tengevolge van de langdurige cytotoxische therapie, ook sprake van een hoge co-morbiditeitsfactor omwille van multi-orgaandysfunctie en een hoog risico op invasieve infecties met lethale afloop.

Het (cyto)genetische en moleculair-biologische onderzoek is heden cruciaal geworden in de routine diagnostische en prognostische workup van een *de novo* AML. De moleculair-cytogenetische diagnostiek krijgt nu ook meer aandacht in de diagnose en prognose van een t-MN. In deze CAT wordt aan de hand van een beknopte literatuurstudie gezocht naar de klinisch-prognostische betekenis van moleculair-genetische afwijkingen in t-MN, en dit ter ondersteuning van het nut van de moleculair-cytogenetische diagnostiek binnen deze groep (deel 1). Aansluitend wordt (een kleinschalige) retrospectieve studie beschreven waarin de moleculair-cytogenetische parameters van

38 t-MN patiënten - in het UZ Leuven gediagnosticeerd tijdens de periode 2006-2011 - worden vergeleken met deze van 135 *de novo* AML patiënten.

QUESTION(S)

- 1) Welke moleculair-cytogenetische afwijkingen komen voor bij patiënten met een t-MN en hoe frequent?
- 2) Hebben deze een klinisch-prognostische significantie?
- 3) Wat is het nut van de moleculaire en cytogenetische diagnostiek in t-MN?

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1. Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem.Biol.Interact.* 2010;184:16-20.
2. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, James W. Vardiman et al., IARC, Lyon, 2008 (4th edition).; 2012.
3. 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.
4. 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.
5. Godley LA, Larson RA. Therapy-related myeloid leukemia. *Semin.Oncol.* 2008;35:418-429.
6. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with *de novo* AML. *Leukemia* 2004;18:120-125.
7. Mauritzson N, Albin M, Rylander L et al. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and *de novo* adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1976-1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974-2001. *Leukemia* 2002;16:2366-2378.
8. Smith SM, Le Beau MM, Huo D et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood* 2003;102:43-52.
9. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Andersen MT, Christiansen DH. Genetics of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2008;22:240-248.
10. Rowley JD, Olney HJ. International workshop on the relationship of prior therapy to balanced chromosome aberrations in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: overview report. *Genes Chromosomes.Cancer* 2002;33:331-345.
11. Bloomfield CD, Archer KJ, Mrozek K et al. 11q23 balanced chromosome aberrations in treatment-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: report from an international workshop. *Genes Chromosomes.Cancer* 2002;33:362-378.
12. Slovak ML, Bedell V, Popplewell L et al. 21q22 balanced chromosome aberrations in therapy-related hematopoietic disorders: report from an international workshop. *Genes Chromosomes.Cancer* 2002;33:379-394.
13. Andersen MK, Larson RA, Mauritzson N et al. Balanced chromosome abnormalities inv(16) and t(15;17) in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: report from an international workshop. *Genes Chromosomes.Cancer* 2002;33:395-400.
14. Kayser S, Dohner K, Krauter J et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* 2011;117:2137-2145.

15. 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.
16. Grimwade D, Hills RK. Independent prognostic factors for AML outcome. *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.* 2009;385-395.
17. Felix CA. Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. *Biochim.Biophys.Acta* 1998;1400:233-255.
18. Mistry AR, Felix CA, Whitmarsh RJ et al. DNA topoisomerase II in therapy-related acute promyelocytic leukemia. *N.Engl.J.Med.* 2005;352:1529-1538.
19. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS et al. Wilms' tumor 1 gene mutations independently predict poor outcome in adults with cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a cancer and leukemia group B study. *J.Clin.Oncol.* 2008;26:4595-4602.
20. Neubauer A, Maharry K, Mrozek K et al. Patients with acute myeloid leukemia and RAS mutations benefit most from postremission high-dose cytarabine: a Cancer and Leukemia Group B study. *J.Clin.Oncol.* 2008;26:4603-4609.
21. Chou WC, Chou SC, Liu CY et al. TET2 mutation is an unfavorable prognostic factor in acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk cytogenetics. *Blood* 2011;118:3803-3810.
22. Frohling S, Schlenk RF, Breitruck J et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood* 2002;100:4372-4380.
23. 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.
24. Schneider F, Hoster E, Unterhalt M et al. NPM1 but not FLT3-ITD mutations predict early blast cell clearance and CR rate in patients with normal karyotype AML (NK-AML) or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2009;113:5250-5253.
25. Haferlach C, Mecucci C, Schnittger S et al. AML with mutated NPM1 carrying a normal or aberrant karyotype show overlapping biologic, pathologic, immunophenotypic, and prognostic features. *Blood* 2009;114:3024-3032.
26. Patel JP, Gonen M, Figueroa ME et al. Prognostic Relevance of Integrated Genetic Profiling in Acute Myeloid Leukemia. *N.Engl.J.Med.* March 2012
27. Singh ZN, Huo D, Anastasi J et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome: morphologic subclassification may not be clinically relevant. *Am.J.Clin.Pathol.* 2007;127:197-205.
28. Farag SS, Archer KJ, Mrozek K et al. Isolated trisomy of chromosomes 8, 11, 13 and 21 is an adverse prognostic factor in adults with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Int.J.Oncol.* 2002;21:1041-1051.
29. 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.

APPRAISAL

1. Literatuurstudie

In tegenstelling tot uitgebreide studies bij patiënten met een *de novo* AML, zijn er momenteel nog maar weinig studies die betrouwbare informatie geven over de prognostische impact van cytogenetische afwijkingen in t-MN. Beschikbare data zijn veelal gebaseerd op kleine tot middelgrote retrospectieve studies (300 - 1750 patiënten) uitgevoerd op data van patiënten die behandeld werden binnen één of meerdere centra. Een belangrijke limitatie van dergelijke studies is dat klinische data vaak onvolledig of niet uniform (inter/intra-studie variatie mbt. therapiemodaliteit, patiëntenpopulatie en leeftijdsdistributie) werden gerecupereerd. Toch is de algemene consensus dat, net zoals voor patiënten met een *de novo* AML, het moleculair-cytogenetisch profiel voor t-MN patiënten, een belangrijke prognostische (en in de praktijk ook diagnostische) waarde heeft. Vergelijkende studies met *de novo* AML⁽¹⁾ tonen aan dat het cytogenetisch (aberrant) spectrum beschreven in t-AML/t-MN gelijkaardig is aan dat in *de novo* AML; thans benadrukt men belangrijke verschillen in de distributie van deze afwijkingen. Cytogenetische afwijkingen die geassocieerd zijn met een minder gunstige prognose komen in het algemeen meer voor bij t-MN. Dit zijn vooral complex afwijkende karyotypes, al dan niet inclusief afwijkingen van chromosoom 5 en 7 (deletie (5)/(5q) en/of deletie (7)/(7q)) (tot > 90% in t-AML).^{6,8} Dit type afwijking komt echter ook voor in *de novo* AML, maar minder frequent en vooral bij oudere patiënten.¹⁰ Zoals reeds hoger vermeld, is de voorafgaande cytotoxische therapie vermoedelijk verantwoordelijk voor deze relatieve hoge frequentie van complexe chromosomale karyotypes in t-MN. Naast *niet-gebalanceerde* afwijkingen, komen ook *gebalanceerde* afwijkingen (translocaties) frequent voor in de t-MN groep. De belangrijkste hiervan zijn *niet-recurrente* translocaties in de chromosomen 11q23 (het MLL gen)¹¹ en 21q22,¹² maar ook *recurrente* translocaties zoals inv(16) en t(15;17).¹³ De groep van Bloomfield *et al.* heeft aangetoond dat, binnen de t-MN groep, patiënten met een 11q23 translocatie een minder gunstige overleving hebben dan patiënten met andere afwijkingen waaronder de 21q22 translocaties, inv(16) en t(15;17) (1-jaarsoverleving van 28% versus 55%, 60% en 61% respectievelijk).¹¹ In een recent rapport van de German-Austrian AML Study Group werd de relatief hoge frequentie van prognostisch ongunstige karyotypes in t-AML bevestigd. Deze groep vergeleek de cytogenetische en klinische parameters van 200 t-AML patiënten met deze van 2653 *de novo* AML patiënten.¹⁴ De totale frequentie van chromosoom 5 en/of 7 deleties, complex afwijkende karyotypes, alsook de prognostisch ongunstige monosomale karyotypes zoals gedefinieerd door Breems *et al.*,¹⁵ bedroeg 75% in t-AML versus 51% in *de novo* AML, en dit was geassocieerd met een 4-jaarsoverleving van 25% (t-AML) versus 40% (*de novo* AML).

Eén van de ultieme doelstellingen van de moleculair-cytogenetische diagnostiek in AML is een adequate risico-stratificatie na diagnose en dit voor de optimalisatie van een patiëntgerichte therapie. Patiënten met een gunstig genetisch profiel worden vaak initiëel behandeld met conventionele chemotherapie, terwijl patiënten met een ongunstig genetisch profiel reeds snel na diagnose in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie of een experimentele therapievorm. Een aantal op cytogenetica gebaseerde risico-stratificatie schema's werden gepubliceerd voor *de novo* AML. Eén hiervan is deze van de UK Medical Research Council (MRC) studie die, op basis van een analyse op 5635 *de novo* AML patiënten (leeftijd van 16 - 59 jaar), 3 cytogenetische risicogroepen definiëert zoals geïllustreerd in tabel 2.³

(1) In de literatuur, en verder in deze CAT, worden de moleculair-genetische parameters van patiënten met een t-MN vergeleken met deze van patiënten met een *de novo* AML (en niet de *de novo* MDS, MDS-MPN). De rationale hiervan is het feit dat 1) de WHO de groep t-MN als een unieke entiteit definiëert en 2) t-MDS/t-MDS/MPN doorgaans snel evolueren naar t-AML.

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%,

Tabel 2: Gereviseerd risico-stratificatie schema van de MRC groep (Grimwade et al, Blood 2010).

Zulke risico-stratificatie schema's kunnen - met de nodige voorzichtigheid - ook toegepast worden op t-AML/t-MN. Het is inderdaad aangetoond dat, binnen de t-MN groep, patiënten met een *recurrente* inv(16) en t(15;17) een betere overleving hebben dan patiënten met andere afwijkingen waaronder de gebalanceerde *niet-recurrente* 11q23 en 21q22 afwijkingen.^{10;11} Een belangrijk aandachtspunt aangetoond door Grimwade *et al.* is dat, binnen een bepaalde risicogroep - uitgezonderd de gunstige risicogroep -, de overleving significant lager is voor t-AML dan voor *de novo* AML (supplementaire figuur 1).¹⁶ Dit betekent dat het type AML (*de novo* versus therapie-gerelateerd), onafhankelijk van het cytogenetisch profiel, een significante prognostische indicatie heeft.

Binnen de groep van t-MN kan men op basis van het cytogenetisch profiel twee subgroepen onderscheiden. De meerderheid van t-MN patiënten (70-80%) presenteert zich na blootstelling aan alkylerende agentia (vb. melphalan, cyclofosfamide, cisplatinum), al dan niet in combinatie met bestralingstherapie, en dit met een typische latentieperiode⁽²⁾ van 5 tot 10 jaar. Deze patiënten presenteren zich typisch met een t-MDS (één of meerdere cytopenieën en een dysplasie die zich kan voordoen in de 3 cellijnen). Deze klassieke vorm van t-MN gaat meestal gepaard met de aanwezigheid van een complex afwijkend karyotype, vaak gecombineerd met afwijkingen in chromosomen 5 en 7, en is geassocieerd met een algemeen ongunstige prognose.^{6;9} Minder frequent (20-30%) treedt een t-MN op na blootstelling aan topoisomerase II inhibitors (vb. etoposide, doxorubicine, daunorubicine), en dit typisch na een latentieperiode van 1 tot 5 jaar. In tegenstelling tot de klassieke vorm, hebben deze patiënten vaak geen voorafgaande MDS fase. In deze groep ziet men vaker *gebalanceerde* chromosomale translocaties met 11q23(*MLL*) en 21q22(*RUNX1*) betrokkenheid en ook, maar zeldzamer, *recurrente* afwijkingen zoals inv(16) en t(15;17). Vergeleken met de klassieke t-MN vorm, hebben deze patiënten een relatief gunstige prognose.^{17;18}

Naast het klassiek (cyto)genetisch onderzoek speelt ook de moleculaire diagnostiek een belangrijke rol in de routine-workup van de AML patiënt. Zoals hoger vermeld, zijn er een aantal AML-geassocieerde genmutaties met belangrijke prognostische significantie beschreven, en dit vooral in patiënten met een normaal chromosomaal karyotype.⁴ De best bestudeerde hiervan zijn *CEBPA*, *NPM1* en *FLT3* mutaties, maar recente studies rapporteren steeds meer AML-geassocieerde

⁽²⁾ De latentieperiode is de tijdsperiode tussen diagnose van de primaire aandoening met aanvang van cytotoxische therapie en de diagnose van t-MN.

genmutaties met belangrijke prognostische significantie (vb. *ASXL1*, *WT1*, *RAS*, *TET2*, ...).¹⁹⁻²¹ Zoals ook gerapporteerd in de studie van de German-Austrian AML Study Group, komen zulke mutaties ook voor bij t-MN patiënten.¹⁴ Tot nu toe worden bij diagnose van een t-MN, althans in UZ Leuven, enkel *CEBPA*, *NPM1* en *FLT3*, alsook *MLL-PTD* mutaties, routinematig opgespoord. Tabel 3 geeft een overzicht.

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
CEBPA α	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

*Gebaseerd op 1) Up-to-date online versie 2012 'Prognosis of acute myeloid leukemia' en 2) Mrozek et al, Blood 2007).

Tabel 3: Overzicht van frequente moleculair-genetische afwijkingen in t-MN.

FLT3 mutaties worden het meest frequent gerapporteerd. Er zijn twee types *FLT3* mutaties, nl. de interne tandem duplicaties ('*FLT3-ITD*') en de minder frequente puntmutaties (vb. de Asp835 mutatie).²² Beide type mutaties leiden tot een constitutieve activatie van *FLT3*, een tyrosine kinase receptor van de haematopoëtische stamcel. De aanwezigheid van *FLT3* mutaties is geassocieerd met hoge percentages leukemische blasten in bloed (40-60%) en beenmerg (90%), samen met een ongunstig (erg progressief) ziekteverloop.²² Daarentegen zijn *CEBPA* en *NPM1* mutaties, in afwezigheid van *FLT3-ITD* mutaties, geassocieerd met een gunstige prognose.²³⁻²⁵ Deze bevindingen ondersteunen het nut van de moleculaire diagnostiek in t-MN die in het bijzonder relevant is voor de risico-stratificatie van t-MN patiënten met een normaal karyotype of een karyotype met een intermediair risicoprofiel. Het belang van de mutationale analyse in AML (en ook in t-MN) wordt verder ondersteund door een recent rapport van Patel *et al.* die op basis van een aantal nieuw beschreven - prognostisch significante - mutaties (oa. *ASXL1*, *PHF6*, *TET2*) een verfijning van de (klassieke) cytogenetische risico-stratificatie (vnl. voor patiënten met een normaal karyotype) documenteert.²⁶ Daarnaast dient te worden opgemerkt dat voor het opsporen van translocaties, de moleculaire diagnostiek complementair is aan de klassieke cytogenetische diagnostiek (karyotypering) en dit omwille van belangrijke, doch niet frequente (technische) limitaties van het cytogenetisch onderzoek zoals het missen van cryptische afwijkingen, afwezigheid van mitosen na stimulatie en de aanwezigheid van kleine klonen.

Tenslotte is het zo dat huidige studies voornamelijk gericht zijn op de moleculair-genetische parameters van t-MN, en in het bijzonder op de klinisch-prognostische relevantie ervan. Morfologisch is t-MN een aandoening die vaak gepaard gaat met een multilineaire dysplasie, en dit vooral bij de klassieke t-MN vorm. Dysplasie kan echter, in meer of mindere mate, voorkomen bij alle vormen van t-MN (ook bij t-AML zonder voorafgaande t-MDS fase). Deze morfologische parameter heeft daarom, in tegenstelling tot de moleculair-genetische karakteristieken, geen significante prognostische betekenis. Dit werd aangetoond door een studie van de groep van Vardiman *et al.* waarin verder werd benadrukt dat morfologische parameters (dysplasie, percentage blasten) in t-MN geen meerwaarde naar diagnose en prognose toe bieden.²⁷ Ook de rol van immuunfenotypering is hier, omwille van een uitgesproken fenotypische heterogeniteit, zeer beperkt.

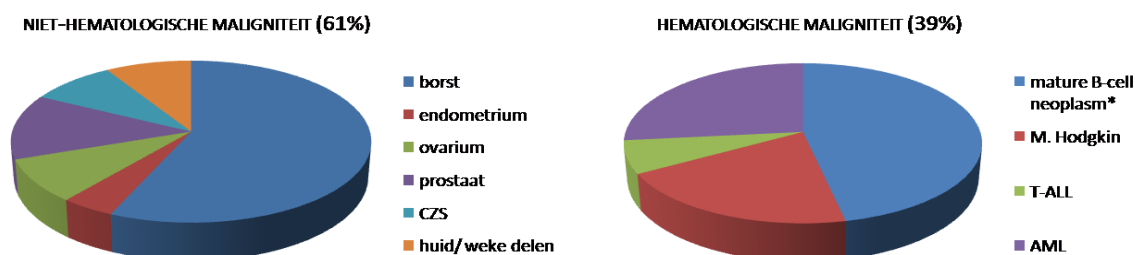
De studies die hier werden besproken ondersteunen het nut van de cytogenetische en de moleculair-biologische diagnostiek in t-MN. In de literatuur worden 2 types t-MN onderscheiden die beiden geassocieerd zijn met een karakteristiek prognostisch-cytogenetisch profiel. Daarnaast verschijnen er steeds meer publicaties die een vergelijkende analyse tussen *de novo* AML en t-MN rapporteren. Deze studies beschrijven een gelijkaardig cytogenetisch spectrum met hogere frequentie van prognostisch ongunstige karyotypes in de t-MN groep. Dezelfde cytogenetische risico-stratificatie schema's voor *de novo* AML zijn van toepassing op t-MN, maar er wordt benadrukt dat t-MN op zich een onafhankelijke prognostische indicator is die de prognose binnen een bepaalde risicogroep negatief beïnvloedt. Tenslotte is er ook evidentie voor het opsporen van AML-geassocieerde genmutaties in t-MN en is de moleculaire diagnostiek, in combinatie met de klassieke cytogenetica, onmisbaar geworden in de diagnostische-prognostische workup van de t-MN patiënt.

2. t-MN versus *de novo* AML in het UZ Leuven: retrospectieve analyse

De klinische, morfologische en moleculair-cytogenetische data van patiënten gediagnosticeerd met een t-MN in de periode 2006 – 2011 in het UZ Leuven, werden retrospectief geanalyseerd. Dit gaat om een groep van 38 patiënten (25 vrouwen, 13 mannen) waarvan de mediane leeftijd bij diagnosestelling 62 jaar (range 12 - 84 jaar) bedraagt. De klinische parameters van deze patiënten werden opgezocht in het KWS en in kaart gebracht. Vervolgens werden de moleculair-cytogenetische parameters vergeleken met deze van 135 *de novo* AML patiënten dewelke in dezelfde periode in UZ Leuven werden gediagnosticeerd.⁽³⁾

De primaire maligniteiten binnen deze studiegroep waren zowel van hematologische als van niet-hematologische aard (Figuur 1). Bij 23 van de 38 patiënten (61%) was de primaire maligniteit van niet-hematologische aard. Voornamelijk waren dit vaste tumoren waarvan het borstcarcinoom het meest frequent was (13/23 patiënten). Bij 15 van de 38 patiënten (39%) was de primaire maligniteit van hematologische origine en binnen deze groep waren de mature B-cel neoplasiën het meest frequent (7/15 patiënten).

Figuur 1: Distributie van primaire maligniteiten (n=38 t-MN patiënten).



*mature B-cell neoplasm (n=7): DLBCL (n=2), M. Waldenström (n=1), folliculair B-NHL (n=1), splenisch B-NHL (n=1), MALT (n=1), B-CLL (n=1)

Zoals hoger beschreven zijn er 3 verschillende presentatievormen van t-MN, nl. t-MDS, t-AML en t-MDS/MPN. De klassieke (meest frequente) vorm van t-MN treedt typisch op 5 tot 10 jaar na aanvang van cytotoxische therapie voor de primaire aandoening, en presenteert zich vaak als een t-MDS. Deze vorm van t-MN wordt in de literatuur geassocieerd met een primaire blootstelling aan alkylerende chemotherapie, al dan niet gecombineerd met bestralingstherapie. Een tweede vorm van t-MN treedt typisch op na een latentieperiode van 1 tot 5 jaar en is geassocieerd met een blootstelling aan topoisomerase II inhibitoren (TPII-i). Vaak presenteert deze vorm zich als een t-AML zonder een voorafgaande t-MDS fase. Tabel 4 geeft een overzicht van de genoteerde latentieperiodes en de presentatievormen van de 38 t-MN patiënten binnen de studiegroep.

		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

Tabel 4: Overzicht latentieperiodes en presentatievormen (n=38 t-MN patiënten).

⁽³⁾ De *de novo* AML groep omvat alle patiënten die in UZ Leuven (2006 – 2011) werden gediagnosticeerd met een *recurrente* AML of een AML 'not otherwise specified' volgens WHO 2008.

23/38 patiënten presenteerden zich met een t-AML (60%), 13/38 patiënten met een t-MDS (34%) en slechts 2/38 patiënten met een t-MDS-MPN (5%). In tegenstelling tot de literatuur, was t-AML in deze studie de meest frequente presentatievorm van t-MN. Vermoedelijk zijn er binnen deze groep een aantal patiënten die wel een voorafgaande, maar niet-gediagnosticeerde, t-MDS fase hebben doorstaan. Dit gegeven wordt ondersteund door het feit dat binnen de t-AML groep een elftal patiënten een matige (5/22), respectievelijk ernstige (6/22) dysplasie⁽⁴⁾ vertoonden in minstens één cellijn op het beenmergpreparaat. Conform de literatuur, werd bij de meerderheid van patiënten met een t-AML presentatievorm, een latentieperiode van 1-5 jaar genoteerd. De cytotoxische therapie toegediend voor de primaire aandoening werd in het KWS opgezocht en was echter erg variërend (alkylerende agentia en/of TPII-i, al dan niet in combinatie met bestralingstherapie). De studiegroep is echter te beperkt om hier in detail op in te gaan. Een opvallend punt was wel dat, conform de literatuur, bij alle patiënten met een TPII-i monotherapie (3/38), een t-AML zonder voorafgaande t-MDS fase was vastgesteld, en dit typisch na een latentieperiode van 1-5 jaar.

Tabel 5 geeft een vergelijkend overzicht van de frequentie van cytogenetische afwijkingen tussen de t-MN (n=38) en *de novo* AML (n=135) patiënten. Deze afwijkingen werden gedetecteerd met klassieke cytogenetica (karyotypering) en/of moleculaire diagnostiek op laboratorium C-Mol/CME van het UZ Leuven. Significante verschillen werden getest aan de hand van de Fisher's two-tailed exact test.

Tabel 5: Overzicht van cytogenetische afwijkingen: t-MN versus de novo AML.

	de novo AML	t-MN	p-waarde
	abs. (%)	abs. (%)	
Normaal	59 (44)	6 (16)	< 0,005
Gebalanceerd/recurrent ⁽¹⁾	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	

NOTA: ⁽¹⁾ al dan niet gecombineerd met additionele (niet-recurrente) chromosomale afwijkingen, ⁽²⁾ 'complex afwijkend karyotype' zoals gedefinieerd volgens de WHO (≥ 3 niet-recurrente aberranties) al dan niet gecombineerd met een deletie 5 en/of 7, ⁽³⁾ cytogenetica niet uitgevoerd of geen mitosen.

⁽⁴⁾ Dysplasie wordt hier, conform het procedureboek LAG UZ Leuven (versie 2011-02-16), als volgt gedefinieerd: 10%-29%: lichte dysplasie, 30%-49%: matige dysplasie, >50%: sterke dysplasie (op 100 cellen voor erythroïde en myeloïde reeks, op 20 cellen voor megakaryocytaire reeks).

Bij 6 van de 38 t-MN patiënten (16%) werd een normaal karyotype gedetecteerd en dit was minder frequent dan in de *de novo* AML groep (44%, $p < 0,005$). *Recurrente (gebalanceerde)* afwijkingen¹ werden gedocumenteerd bij 6 van de 38 t-MN patiënten (16% versus 24% in *de novo* AML, $p > 0,05$). Bij 4 van deze patiënten werd een prognostisch ongunstige *recurrente* afwijking gedetecteerd, namelijk t(6;9) in 3 patiënten en inv(3) in 1 patiënt, terwijl slechts bij 2 t-MN patiënten een gunstige *recurrente* afwijking (t(15;17) en inv(16)) werd gedetecteerd. Conform de literatuur, worden ook andere prognostisch-ongunstige afwijkingen frequenter gezien in de t-MN groep. Dit zijn voornamelijk de *niet-recurrente* 11q23/MLL translocaties (16% versus 2%, $p < 0,005$), geïsoleerde deleties van chromosoom 5 en/of 7 (8% versus 1%, $p = 0,02$), en de complex afwijkende karyotypes (al dan niet gecombineerd met chromosoom 5 en/of 7 deleties) (29% versus 7%, $p < 0,005$). Nog niet vermeld is dat geïsoleerde trisomies ook beschreven zijn als prognostisch ongunstige factoren in AML (10% 5-jaarsoverleving).²⁸ In deze studie, vertonen 3 van de 38 t-MN patiënten een geïsoleerde trisomie (trisomie 8, 21 en 11 respectievelijk), maar dit aantal lag niet significant hoger dan in de *de novo* AML groep (8% versus 11%, $p > 0,05$).

AML-geassocieerde genmutaties werden niet systematisch bij alle patiënten van deze studie opgespoord. Ter illustratie wordt verwezen naar tabel 6 voor een overzicht van de ruwe data. De meest frequent gedetecteerde genmutaties bij t-MN patiënten in UZ Leuven zijn *FLT3(ITD)* mutaties. In principe worden deze samen met *NPM1*, *CEPBA* en *MLL-PTD* mutaties routinematig opgespoord bij elke diagnostische workup van t-MN, echter deze diagnostiek kent nog maar een recente implementatie, waardoor bij een groot aantal studiepatiënten geen data beschikbaar zijn.

Tabel 6: Overzicht van moleculaire afwijkingen: ruwe data [#positieve patiënten(# geteste patiënten)]

	<i>de novo</i> AML	t-MN
NPM1	21(91)	3(18) (*2/3)
CEPBA	3(56)	0(13)
FLT3 (ITD)	34(128)	6(29) (*3/6)
FLT3 (PM)	1(109)	1(26)
MLL-PTD	10(106)	1(23)

(*) patiënten met normaal karyotype.

Tenslotte werd de klinische outcome van alle t-MN patiënten opgezocht in het KWS. De kleinschaligheid van deze studie laat echter niet toe om significante correlaties tussen overleving en moleculair-cytogenetische parameters te onderzoeken. Tabel 7 geeft een gedetailleerde samenvatting van elke patiënt. Binnen deze studie wordt algemeen een korte overleving vastgesteld. De mortaliteit binnen deze studie is vooral te wijten aan invasieve infecties en sepsis ten gevolge van langdurige immuundeprivatie, alsook multi-orgaanfalen en/of een sterk oplopende blastose.

De hier beschreven retrospectieve analyse brengt de klinische en moleculair-cytogenetische parameters van 38 t-MN patiënten uit UZ Leuven in kaart. Conform de literatuur, wordt een relatief hoge frequentie van prognostisch ongunstige cytogenetische afwijkingen in t-MN versus *de novo* AML vastgesteld. Belangrijke beperkingen in deze studie zijn de onvolledige recuperatie van klinische parameters (overleving) en de niet-volledige beschikbaarheid van moleculair-genetische parameters.

Tabel 7. Gedetailleerd overzicht van de moleculair-cytogenetische parameters en klinische outcome.

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

COMMENTS

De bevindingen uit de literatuurstudie ondersteunen de prognostische relevantie van de moleculair-biologische diagnostiek in t-MN. Volgens de WHO 2008 is t-MN een aparte entiteit binnen AML waarvan de diagnose louter gebaseerd is op de medische voorgeschiedenis van de patiënt. In de praktijk echter is het zo dat het cytogenetisch onderzoek (afwijkend karyotype) ook een cruciale bijdrage levert bij de diagnose van een t-MN.

Belangrijk te onthouden is dat bij een nieuwe diagnose van t-MN, kennis van het moleculair-cytogenetisch profiel (en niet zozeer de morfologische parameters: dysplasie en blastenaantal) de basis vormt voor een adequate risico-stratificatie en bijgevolg ook voor een patiënt-gerichte therapiekeuze. Deze risico-stratificatie moet in een t-MN setting echter met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. De clinicus moet bewust zijn van het feit dat een t-MN op zich een ongunstige prognostische indicatie geeft die de prognose binnen (de intermediaire en ongunstige) risicogroep verslechtert. Anderzijds is het zo dat de prognose (therapierespons) van t-MN met een *recurrente* inv(16), t(8;21) of t(15;17) niet erg verschillend is van *de novo* AML counterpart en relatief gunstig is.

Verder dient te worden opgemerkt dat de kennis van het moleculair-cytogenetisch profiel onontbeerlijk is voor de verdere ontwikkeling van moleculair-genetische therapieën, waarvan de lopende fase 3 klinische studies met tyrosine kinase (*FLT3*) inhibitoren²⁹ een voorbeeld zijn.

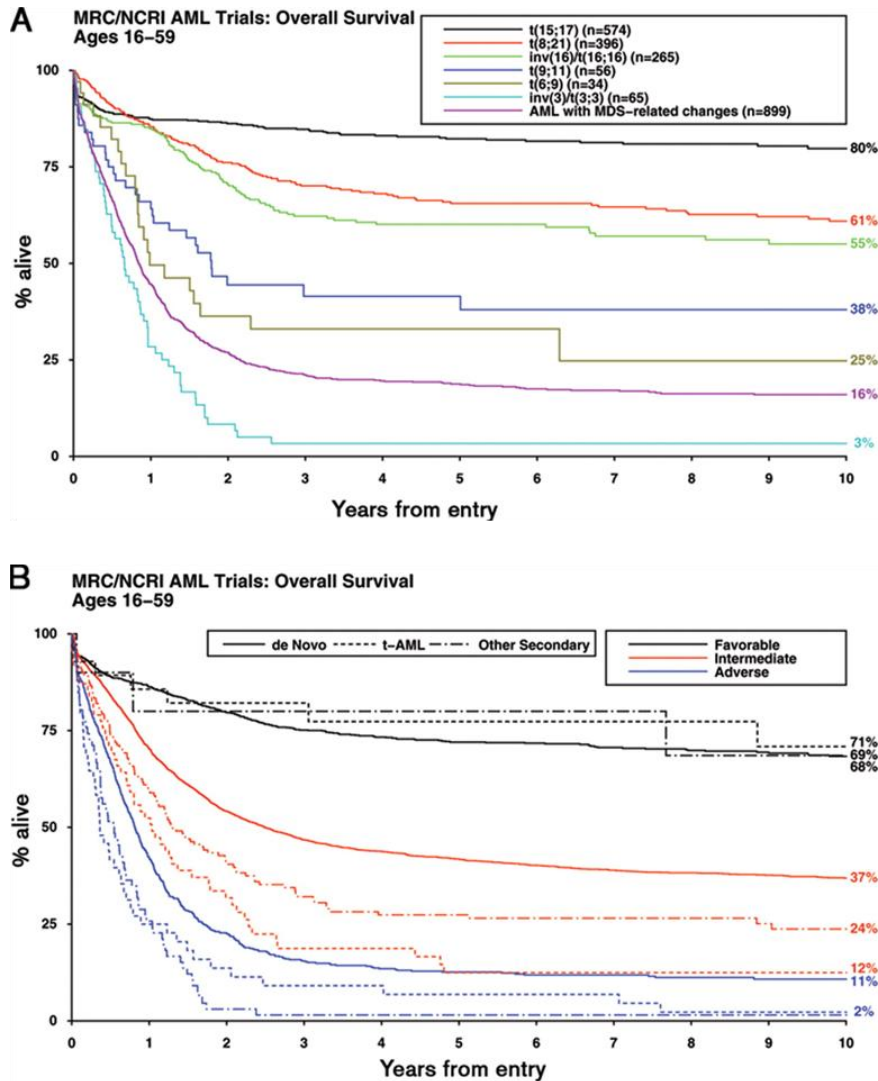
In deze CAT werd een retrospectieve analyse van 38 t-MN patienten, gediagnosticeerd in het UZ Leuven in de periode 2006-2011, beschreven. De observaties hiervan zijn conform de literatuur en bevestigen de relatief hoge frequentie van prognostisch ongunstige genetische afwijkingen binnen deze groep. Deze analyse is louter beschrijvend omwille van de kleinschaligheid, maar ook omwille van de niet-volledige collectie van moleculair-biologische, maar vooral ook klinische data. Uiteraard is er voor een 'evidence-based' gebruik van de cytogenetische/moleculair-biologische diagnostiek in t-MN, nood aan grootschalige (prospectieve) analyses. Dit vraagt uiteraard een systematische detectie/registratie van genetische afwijkingen bij elke nieuwe diagnose van t-MN, maar bijgevolg ook een goede communicatie van de klinische parameters (medische voorgeschiedenis!) tussen de clinici en het laboratorium (multidisciplinair hematologisch overleg!).

TO DO/ACTIONS

- 1) Nood aan systematische detectie/registratie van cytogenetische en moleculaire-biologische afwijkingen bij nieuwe diagnose van t-MN.
- 2) Nood aan uniforme registratie van klinische parameters (therapie, overleving).
- 3) Nood aan communicatie met clinici mbt. diagnosestrategie in AML volgens WHO 2008 → Multidisciplinair Hematologisch Overleg (MDHO) binnen UZ Leuven.

ATTACHMENTS

Supplementaire figuur 1: Impact van karyotype (A) en type AML (B) op overleving.
(MRC studie van Grimwade et al., Blood 2010 (mediane leeftijd: 43 jaar (range 16-59 jaar))).



Bron: 'Independent prognostic factors for AML outcome', Grimwade D et al, Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2009) 385-395.