

Akútna myeloblastová leukémia (AML v1.2017)

Mistrík M

Kľúčové slová: akútna myeloblastová leukémia, cytochémia, rekurujúce genetické abnormality, prognostické faktory, alogénna transplantácia krvotvorných buniek

Zoznam skratiek

ALL = akútna lymfoblastová leukémia
AML = akútna myeloblastová leukémia
CAR T cells = modifikované T bunky s chimerickým antigénovým receptorom (Chimeric Antigen Receptor-modified T cells)
DFS = prežívanie bez choroby (Disease-Free Survival)
FAB = Francúzsko Americko Britská morfológická klasifikácia akútnej leukémie
FISH = fluoresenčná in situ hybridizácia (Fluorescence In Situ Hybridisation)
G-CSF = granulocytové kolónie stimulujúci faktor
GEP = profilovanie génovej expresie (Gene Expression Profiling)
GIMEMA = Talianska skupina pre hematologické choroby u dospelých (Italian Group for Haematological Diseases in Adults)
HLA= antigény ľudských leukocytov (Human Leucocyte Antigen)
KR = kompletná remisia
KR1 = prvá kompletná remisia
MAC = myeloablatívny prípravný režim (MyeloAblative Conditioning)
MLL = AL zmiešaných radov (Mixed-Lineage Leukaemias)
MoAb = monoklonová protilátka
molFail = molekulové zlyhanie (molecular Failure)
molKR = molekulová remisia (molecular Remission)
MRD = minimálna reziduálna choroba (Minimal Residual Disease)
NGS = ďalšia generácia sekvenovania génov (Next Generation Sequencing)
OS = celkové prežívanie (overall survival)
RIC = redukovaný prípravný režim (Reduced Intensity Conditioning)
RT-PCR = polymerázová reťazová reakcia (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction)
SR = štandardné riziko
TKB = transplantácia krvotvorných buniek
TKI = inhibítory tyrozínovej kinázy (Tyrosine Kinase Inhibitors)
TLS = syndrómu z rozpadu nádoru (Tumour Lysis Syndrome)
VD = vysoké dávky
VR = vysoké riziko
WHO = Svetová zdravotnícka organizácia (World Health Organization)

Kompetencie: AK JE TO MOŽNÉ PACIENTI SA MAJÚ PODROBIŤ VYŠETRENIU A TERAPII V ŠPECIALIZOVANÝCH CENTRÁCH (NOÚ BA, Univerzitné a Fakultné nemocnice)

Úvod

Akútna myeloblastová leukémia (AML) je klinicky a biologicky heterogénnou skupinou klonálnych neoplázií, ktoré vznikajú malígnou transformáciou krvotvorných buniek. Nezrelé leukemické krvotvorné bunky proliferujú primárne v kostnej, kde interferujú s normálnou krvotvorbou a imunitou. Zároveň prenikajú do cirkulujúcej krvi a infiltrujú ostatné tkanivá.

Klasifikujú sa podľa postihnutého typu buniek. Majú rýchly klinický priebeh v porovnaní s chronickými leukémiami a bez účinnej liečby usmrcujú do niekoľkých dní až mesiacov. Príčina akútnej leukémie nie je známa. Pri jej vzniku hrajú dôležitú úlohu genetické faktory a životné prostredie.

Genetické faktory. Ak jednovajcové dvojča rozvinie akútnu leukémiu do prvého roka života, s veľkou pravdepodobnosťou ochorie aj druhé. Pozorujú sa rodiny s vysokým výskytom leukémie. Akútna leukémia sa vyskytuje vo zvýšenej miere pri rôznych vrodených chorobách - Downov, Klinefelterov, Fanconiho alebo Wiskottov-Aldrichov syndróm.

Životné prostredie. Radiačná expozícia zvyšuje riziko rozvoja akútnej leukémie a u ľudí je jasný vzťah medzi dávkou ionizujúceho žiarenia a rozvojom leukémie. Jedinci s profesionálnou radiačnou expozíciou, chorí liečení radioterapiou, alebo jedinci, ktorí prežili výbuch atómovej bomby, majú v závislosti na dávke radiácie zvýšený výskyt leukémie. Chemikálie, ako benzén a iné aromatické zlúčeniny, sú spojené s rozvojom akútnej myeloblastovej leukémie. Liečba alkylačnými látkami a ostatnými chemoterapeutikami taktiež vedie k zvýšenému výskytu AML.

Prevenia: nie je známa

Epidemiológia

Incidencia AML je približne 3,5 prípadov na 100 000 obyvateľov ročne. Vyskytuje sa častejšie vo vyššom veku (median 67 rokov).

Patofyziológia

Leukémia vzniká malígnou transformáciou jediného krvotvorného alebo lymfocytového prekurzora, ktorý sa nekontrolovane replikuje, čo spôsobuje expanziu leukemického klonu. Charakteristickou črtou buniek pri akútnej leukémii je porucha vyzrievania. Leukemické blasty sa akumulujú v kostnej dreni v dôsledku nadbytočnej proliferácie a defektného vyzrievania. Pomnoženie nádorových buniek prebieha primárne v kostnej dreni, následne leukemické blasty prenikajú do krvného riečiska a môžu infiltrovať iné tkanivá a orgány, ako lymfatické uzliny, pečeň, slezinu, kožu, viscerá, a centrálny nervový systém.

Leukemická transformácia sa môže vyskytnúť v bunkách, ktoré sú na rôznom stupni diferenciácie. U niektorých chorých s AML sú monoklonálne iba granulocyty a/ alebo makrofágy, u týchto chorých nastala transformácia na úrovni určeného granulocytovo-makrofágového prekurzora.

Mechanizmus nádorovej transformácie zahŕňa alteráciu DNA, ktorou získava transformovaná bunka a jej potomstvo malígne charakteristiky. Pomocou citlivých molekulovogenetických metodík je možné zdokumentovať abnormality, ktoré postihujú štruktúru alebo reguláciu bunkových onkogénov a vedú ku kvantitatívnym alebo kvalitatívnym zmenám ich génového produktu, pričom tieto zmeny môžu hrať dôležitú úlohu v spustení alebo udržiavaní leukemického procesu. Pravdepodobne rozvoj leukémie prebieha vo viacerých krokoch a celý proces pozostáva z viacerých štádií. V mnohých prípadoch sa akútna leukémia rozvíja u chorých s predchádzajúcim myelodysplastickým ochorením alebo myeloproliferatívnou neopláziou, a niekedy po dreňovom útlme.

Pancytopenia v dôsledku zlyhania krvotvorby, ktorá je typická, vzniká z fyzického vytlačenia normálnych krvotvorných buniek leukemickými. Niektorí chorí s akútnou leukémiou a pancytopeniou majú hypocelulárnu dreň, čo ukazuje, že zlyhanie krvotvorby nemusí

spôsobovať jednoduché prerastenie kostnej drene leukemickými blastami. Leukemické bunky môžu brzdiť normálnu krvotvorbu prostredníctvom celulárnych a humorálnych mechanizmov. Ďalej, leukemické bunky môžu okupovať dôležité miesta v stróme kostnej drene a interferovať s normálnymi medzibunkovými vzťahmi. V čase diagnózy akútnej leukémie sa v kostnej dreni nachádzajú aj zdravé krvotvorné kmeňové bunky. A v prípade, že antileukemická liečba v dostatočnom rozsahu potlačí leukemický klon tieto bunky obnovia krvotvorbu v plnom rozsahu.

Klasifikácia

WHO klasifikácia inkorporuje molekulovogenetické, cytogenetické, morfológické a klinické črty (napr. údaj o predchádzajúcej hematologickej chorobe) pri definovaní chorobných jednotiek. Významný pokrok v poznatkoch o molekulovogenetickom a epigenetickom základe AML priniesol zvýšenie počtu známych genetických zmien pri AML. Na základe cytogenetických alebo molekulovogenetických abnormalít sa formujú klinicko-patologicko-genetické jednotky, ktoré sú zahrnuté v revízii WHO klasifikácie AML z roku 2016 (Arber et al. 2016). WHO klasifikácia AML rozlišuje 11 jednotiek *AML s rekurujúcimi genetickými abnormalitami*, vrátane 8 vyvážených translokácií a inverzií, a ich varianty:

- AML s t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*, diagnóza nevyžaduje $\geq 20\%$ blastov v kostnej dreni.
- AML s inv(16)(p13.1;q22) alebo t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*, diagnóza nevyžaduje $\geq 20\%$ blastov v kostnej dreni.
- Akútna promyelocytová leukémia (APL) s *PML-RARA*; pretože *PML-RARA* fúzia môže pochádzať z komplexných cytogenetických rearanžmentov iných ako t(15;17)(q24.1;q21.2); diagnóza opäť nevyžaduje $\geq 20\%$ blastov v kostnej dreni. *RARA* translokácie s inými partnerskými génmi sa kategorizujú primerane; napr. AML s t(11;17)(q23;q12); *ZBTB16-RARA*; AML s t(11;17)q13;q12); *NUMA1-RARA*; AML s t(15;17)(q35;q12); *NPM1-RARA*; AML so *STAT5B-RARA* (s normálnym chromozómom 17).
- AML s t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*
- AML s t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
- AMLs inv(3)(q21.3;q26.2) alebo t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*
- AML MKL (megakaryoblastová) s t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*
- *Provizórna jednotka*: AML s *BCR-ABL1* [diagnózu podporuje delécia génov antigénových receptorov ťažkých reťazcov Ig (IGH) a T-bunkových receptorov (TCR), *IKZF1*, a/ alebo *CDKN2A*]
- AML s mutáciou *NPM1* [nucleophosmin (nucleolar phosphoprotein B23, numatrin)]
- AML s biálelickými mutáciami *CEBPA*
- *Provizórna jednotka*: AML s mutáciou *RUNX1*

Osobitnú jednotku tvorí *AML s myelodysplastickými zmenami* (AML MRC –Myelodysplasia Related Changes), ktorú charakterizuje $\geq 20\%$ blastov v krvi a/ alebo kostnej dreni, negatívna anamnéza cytotoxického terapie a akýkoľvek ďalší bod (a – d): a) anamnéza MDS alebo MDS/MPN (Myeloproliferatívna Neoplázia); b) prítomnosť mnohoradovej dysplázie ($\geq 50\%$ dysplastických buniek najmenej v 2 radoch); c) bez *NPM1* alebo *CEBPA*; d) cytogenetické abnormality spojené s MDS, okrem del(9q).

Cytogenetické abnormality dostatočné pre dg AML s MDS zmenami:

- Komplexný karyotyp (3 alebo viac abnormalít)
- Nevyvážené abnormality: $-7/\text{del}(7q)$; $\text{del}(5q)/\text{t}(5q)$; $i(17q)/\text{t}(17p)$; $-13/\text{del}(13q)$; $\text{del}(11q)$; $\text{del}(12p)/\text{t}(12p)$; $\text{idic}(X)(q13)$

- Vyvážené abnormality: 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);

Zvyšujúci sa počet dlhodobo prežívajúcich chorých s malignitami vedie k narastajúcemu významu podjednotky „AML v súvislosti s liečbou (t-AML)“, kde je kľúčová anamnéza cytotoxickej terapie a prípadne anamnéza rodinnej predispozície pre malignity.

Podskupina AML nezaraditeľných do vyššie uvedených kategórií sa označuje ako „AML ináč nešpecifikovaná“ (AML NOS - Not Otherwise Specified), ktorá sa podrozdeľuje na:

- AML s minimálnou diferenciáciou
- AML bez maturácie
- AML s maturáciou
- Akútna myelomonocytová leukémia
- Akútna monoblastová/ monocytové leukémia
- Pravá erytroleukémia (>80% erytroblastov s $\geq 30\%$ proerytroblastov)
- Akútna megakaryoblastová leukémia
- Akútna bazofilná leukémia
- Akútna panmyelóza s myelofibrózou

Myelosarkóm, myeloidné proliferácie pri Downovom syndróme (Transientná abnormálna myelopoéza – TAM a Myeloidná leukémia spojená s Downovým syndrómom), Neoplázia blastických plazmocytoidných dendritických buniek rozširujú paletu príbuzných malignít.

Výzvu predstavujú „Akútne leukémie neurčitého radu“:

- Akútna nediferencovaná leukémia
- Akútna leukémia zmiešaného fenotypu (MPAL) s t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
- MPAL s t(v;11q23); *KMT2A* rearanžment
- MPAL, B/myeloidná, NOS
- MPAL, T/myeloidná, NOS

Klinický obraz

U väčšiny chorých, iníciaľne symptómy AML sú prítomné menej ako 3 mesiace (Mistrík 2014). Môžu sa sťažovať na prejavy anémie, ako bledosť, únavu a dušnosť pri miernej námahe. Infekcia je častou komplikáciou akútnej leukémie. Bežné miesta infekcie sú koža, d'asna, perianálne tkanivá, pľúca a močový trakt. Septikémia sa často vyskytuje bez zrejmeého zdroja. Gram-negatívne baktérie, gram-pozitívne koky, a *Candida* sú častými patogénmi. Výskyt infekcie je nepriamo úmerný počtu segmentovaných neutrofilov (SN) v cirkulujúcej krvi, a pri počte SN $\square 0,5 \times 10^9/l$ sa stáva hlavným rizikovým faktorom. Segmentované neutrofile, ktoré môžu byť odvodené z malígneho klonu, fungujú abnormálne, čo ďalej zhoršuje odolnosť organizmu. Krvácanie je hlavným problémom pri akútnej leukémii, a primárne súvisí s trombocytopéniou. Môžu sa vyskytovať aj poruchy koagulácie. Petéchie a spontánna tvorba modrín sú bežné. U niektorých chorých, megakaryocyty pochádzajú z malígneho klonu, a preto vytvorené trombocyty majú abnormálne funkcie. Krvácanie je časté pri nižšom počte Tr $\square 20 \times 10^9/l$, a to z d'asien a GIT sliznice. Taktiež sa môže vyskytnúť spontánne krvácanie do CNS, pľúc, alebo iných vnútorností.

Približne 50% chorých má príznaky spôsobené expandujúcou sa masou malígnych buniek, ako sú bolesti kostí a citlivosť sterna. Renálne abnormality môžu vzniknúť v dôsledku leukemickej infiltrácie, ureterálna obštrukcia kryštálkami/ kamienkami kyseliny močovej alebo zväčšenými lymfatickými uzlinami, urátová nefropatia, alebo z infekčných alebo

hemoragických komplikácií. GIT príznaky skorej sýtosti, nafúknutia a zápchy môžu vyplývať z hepatosplenomegalie, alebo z leukemickej infiltrácie, alebo z krvácania do čriev alebo iných vnútorností.

Hepatomegalia a splenomegalia v dôsledku leukemickej infiltrácie sa pozoruje u niektorých s AML. Môže spôsobovať symptómy ako je nevoľnosť, pocit plnosti brucha, včasnú sýtosť. Lymfadenopatia je zriedkavá. Leukémia môže infiltrovať extramedulárne tkanivá ako je koža, pľúca, oči, nasofarynx, alebo obličky. Masy leukemických buniek v mäkkom tkanive, ktoré sa označujú ako myeloblastóm ("chlorómy"), sa môžu rozvinúť na akomkoľvek mieste. Vzácné môže extramedulárna leukémia predchádzať detegovateľné postihnutie kostnej drene.

Leukemické bunky môžu preniknúť do subarachnoidálneho priestoru a spôsobiť leukemickú meningitídu alebo priame postihnutie mozgu alebo parenchýmu chrbtice. Neurologické postihnutie je nezvyčajné v čase diagnózy, ale CNS môže byť miestom relapsu. Prvým príznakom leukemickej meningitídy sú zvyčajne bolesti hlavy a nauzea. Edém papily, obrny hlavových nervov, kŕče a alterované vedomie sa rozvíjajú s progresiou ochorenia. Cytocentrifugácia likvoru charakteristicky odhalí leukemické bunky. V likvore je zvýšená bielkovina a znížená koncentrácia glukózy.

Leukostáza, ktorú spôsobuje oklúzia mikrocirkulácie leukemickými blastami, môže viesť k hypoperfúzií vitálne dôležitých tkanív, najčastejšie pľúc a mozgu. Leukostáza je častá pri vysokom počte cirkulujúcich blastov nad $100 \times 10^9/l$.

Chorí s AML často rozvinú metabolické abnormality. Hyponatrémia a hypokalémia vznikajú v dôsledku lézie tubulov obličiek, ktorú spôsobujú lyzozómy a iné produkty uvoľnené z leukemických buniek. Hladina sérovej laktikodehydrogenázy môže byť zvýšená. Hyperurikémia môže vznikáť v dôsledku zvýšeného obratu buniek so zvýšeným uvoľnením purínov. Laktátová acidóza sa zriedkavo vyskytuje u chorých s veľkou masou leukemických buniek.

Preleukemický syndróm sa môže zistiť u približne 25% chorých s AML. U týchto chorých anémia a iné cytopénie sú prítomné niekoľko mesiacov pred rozvojom zjavnej leukémie. Chorí s AML môžu mať pancytopéniu bez cirkulujúcich blastov, normálny počet leukocytov, alebo výraznú leukocytózu.

Diagnostika a postup určenia diagnózy

Minimálne požiadavky na vstupné vyšetrenie:

- Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie, vrátane testes
- Kompletný krvný obraz, Retikulocyty, Trombocyty
- Diferenciálny rozpočet z krného náteru po farbení Mayovým-Grünwaldovým-Giemsovým alebo Wrightovým-Giemsovým roztokom (Pappenheimova metóda panoptického farbenia Mayovým-Grünwaldovým a Giemsovým-Romanovského roztokom). Odporúča sa spočítať najmenej 200 leukocytov.
- Aspirácia kostnej drene (pri suchej punkcii biopsia drene so zhotovením imprintov)
- Krvná skupina, HLA typizácia, a včasné pátranie po alogénnom darcovi
- Biochemický profil, pečeňové testy, LDH, kys. močová, K, Ca, P
- Hemokoagulačné vyšetrenie: fbg, APTT, PT, d-dimery
- Moč chemicky, sediment
- Hepatitída B, C, HIV, CMV, EBV,..
- Vylúčenie gravidity, konzultácie fertility a jej zachovania
- EKG, určenie EF, prípadne kardiologické konzílium
- Centrálny žilový prístup

- mikrobiologický skrining
- vyšetrenie očného pozadia (? edém papily, hemoragie,...)

Pri podozrení na extramedulárne postihnutie:

- CT/MRI hlavy s i.v. kontrastom
- Lumbálna punkcia pri príznakoch, s i.th. chemoterapiou
- CT krku/hrudníka/brucha/ panve s i.v. kontrastom
- PET/CT

Diagnóza akútnej myeloblastovej leukémie vyžaduje dôkaz leukemických buniek v kostnej dreni, periférnej krvi alebo v extramedulárnych tkanivách.

Minimálne požiadavky na diagnostické vyšetrenie

- Morfológia. Aspirát kostnej drene je súčasťou rutinného diagnostického vyšetrenia pacienta s podozrením na AML (Döhner et al. 2017). Biopsia je nepovinná, ale musí sa urobiť u pacientov so „suchou“ punkciou. Náter krvi a kostnej drene (prípadne odtlačkov bioptického valčeka kostnej drene, pri suchej punkcii) sa morfológicky vyšetruje po farbení Mayovým-Grünwaldovým-Giemsovým alebo Wrightovým-Giemsovým roztokom (Pappenheimova metóda panoptického farbenia Mayovým-Grünwaldovým a Giemsovým-Romanovského roztokom). Odporúča sa spočítať najmenej 200 leukocytov v krvnom nátere a 500 jadrových buniek v nátere kostnej drene, ktorý obsahuje vločky. Pre diagnózu AML sa vyžaduje $\geq 20\%$ blastov v krvi alebo dreni, s výnimkou AML s t(15;17), t(8;21), inv(16) alebo t(16;16). Do počtu blastov sa zahrňujú myeloblasty, monoblasty a megakaryoblasty. Pri AML s monocytovou alebo myelomonocytovou diferenciáciou sa počítajú medzi blasty výhradne monoblasty a promonocyty, ale nie abnormálne monocyty. Erytroblasty sa nepočítajú ako blasty okrem raritných prípadov erytroleukémie.
- Cytochémia. Pri určení postihnutého radu sa niektoré pracoviská spoliehajú na cytochémiu a používajú peroxidázovú reakciu (POX; MPO), alebo reakciu so Sudanom B čiernou (SBB) a na nešpecifickú esterázu (NSE). Detekcia MPO (ak je prítomná v $\geq 3\%$ blastov) svedčí pre myeloidnú diferenciáciu, ale jej neprítomnosť nevyklučuje myeloidný rad, pretože vo včasných myeloblastoch a monoblastoch môže MPO chýbať. Farbenie SBB koreluje s MPO, ale je menej špecifické. Farbenie NSE vykazuje difúziu cytoplazmatickú aktivitu v monoblastoch (zvyčajne $> 80\%$ je pozitívnych) a monocytoch (zvyčajne $> 20\%$ je pozitívnych). Pri akútnej erytroleukémii PAS reakcia (Periodic Acid-Schiff) môže zviditeľniť veľké zrná. Vyšetrenie železa umožňuje zobrazit' zásobné železo, normálne a prstencové sideroblasty.
- Imunofenotypizácia. Komplexná imunofenotypizácia prietokovou cytometriou krvi a kostnej drene využíva známy rad markerov, ktoré pomáhajú pri určení diagnózy AML (tabuľka 1), a špecifické markery radov na definovanie akútnej leukémie zmiešaného fenotypu (MPAL)(tabuľka 2).
- Genetické charakterizovanie. Cytogenetické vyšetrenie rekurentných genetických abnormalít pomocou karyotypizácie . (Fluorescenčná In Situ Hybridizácia = FISH), FISH je metódou voľby na zistenie génových prestavieb, ako RUNX1-RUNTX1T1, CBFβ-MYH11, KMT2A, MECOM génových fúzií, alebo delécie 5q, 7a alebo 17p. Molekulovogenetické vyšetrenie musí zahrňovať skrining pre a) mutácie v *NPM1*, *CEBPA*, a *RUNX1* génoch, b) mutácie vo FLT3, c) mutácie v TP53 a ASXL1.
- Charakterizácia leukemického klonu pre účely následného vyšetrenie minimálnej zvyškovej choroby (minimal residual disease = MRD).

Spôľahlivosť správneho zaradenia AML vyžaduje veľmi úzku spoluprácu klinikov a laboratórnych pracovníkov. Imunofenotypizácia využíva známy rad markerov, ktoré pomáhajú pri určení diagnózy AML, a špecifické markery radov na definovanie akútnej leukémie zmiešaného fenotypu (MPAL).

Tabuľka 1. Expresia povrchových a cytoplazmatických markerov pri AML

- Prekurzory: CD34, CD117, CD33, CD13, HLA-DR
- Granulocytové markery: CD65, cytoplazmatická myeloperoxidáza (MPO)
- Monocytové markery: CD14, CD36, CD64
- Megakaryocytové markery: CD41 (glykoproteín IIb/IIIa), CD61 (glykoproteín IIIa),
- Erytroidné markery: CD235a (glykoforín A), CD36

Akútna leukémia zmiešaného fenotypu (MPAL) zahrňuje leukémie s expresiou antigénov viac ako jedného radu. Avšak, MPAL môžu tvoriť 1) dve alebo viaceré odlišné populácie blastov rôznych radov, alebo 2) jedna populácia blastov s expresiou antigénov rôznych radov na tých istých bunkách, alebo kombinácia prvej a druhej možnosti (tabuľka 2).

Tabuľka 2. Špecifické markery radov na definovanie akútnej leukémie zmiešaného fenotypu (MPAL)

- Myeloidný rad: MPO (prietoková cytometria, imunohistochemia alebo cytochemia) alebo monocytová diferenciácia (najmenej 2 z nasledujúceho: nešpecifická esteráza cytochemicky, CD11c, CD14, CD64, lyzozým)
- T-rad: silný cytoplazmatický CD3 (s protilátkami voči CD3 ϵ reťazcu) alebo povrchový CD3
- B-rad: silný CD19 s najmenej jedným z nasledujúcich silne exprimovaných:
 - cytoplazmatický CD79a, cCD22 alebo CD10,
 - alebo slabý CD19 s najmenej dvomi z nasledujúcich silne exprimovaných: CD79a, cCD22 or CD10.

Diferenciálna diagnóza

Je dôležité odlíšiť ALL od AML, pretože tieto dve choroby sa líšia v prirodzenom priebehu, prognóze, a odpovedi na rôzne liečivá.

Liečba

Prvým cieľom pri liečbe akútnej leukémie je navodenie kompletnej hematologickej remisie, ktorej klinické kritériá sú: a) menej ako 5% blastov v kostnej dreni a žiadne blasty v krvi, b) normálny krvný obraz a c) neprítomnosť extramedulárnej leukémie (Mistrík 2014). Indukcia remisie, ktorej cieľom je redukovať leukemickú masu pod úroveň detegovateľnosti pozostáva z intenzívnej systémovej chemoterapie. Po dosiahnutí kompletnej hematologickej remisie sa pokračuje v systémovej chemoterapii, aby sa ďalej redukovala leukemická bunková masa, a ideálne, úplne eradikovala leukémia. Intenzívna chemoterapia, ktorá nasleduje ihneď po dosiahnutí remisie sa označuje ako konsolidačná, alebo skorá intenzifikačná liečba. Udržovacia liečba je nízкодávkovaná chemoterapia, ktorá sa všeobecne podáva niekoľko rokov.

Podporná liečba Podporná liečba primárne zahrňuje substituálnu hemoterapiu a liečbu infekcií. Primeraná a promptná podpora krvnou bankou je kľúčová pre liečbu. Transfúzie trombocytov (Tr) sa podávajú podľa potreby na udržanie počtu Tr > 10 až 20x10⁹/l. Vyššia hladina Tr sa udržuje pri febrilitách a pri aktívnom krvácaní alebo DIC. Pacienti zle odpovedajúci

vzostupom Tr po transfúzii môžu profitovať z podania Tr od HLA kompatibilného darcu. Riziko spontánneho krvácania je priamo úmerné závažnosti trombocytopenie. Maternicové krvácanie vo fertílno-m veku by sa malo minimalizovať podávaním anovulačných liekov. Transfúzie erytrocytov by sa mali podávať na udržanie Hb > 80 g/l pri neprítomnosti aktívneho krvácania alebo DIC. Mali by sa používať leukodepletované (filtráciou) krvné prípravky na predídanie alebo oneskorenie aloimunizácie a febrilnej reakcie. Krvné prípravky by sa mali taktiež ožiarit' na prevenciu potransfúzneho reakcie štetu proti príjemcovi (GVHD).

Väčšinu infekcií spôsobujú baktérie, ktoré osídľujú kožu a GIT. Na ich prevenciu sa používajú rôzne preventívne postupy, napríklad používanie masky, dôkladné umývanie rúk a reverznú izoláciu granulocytopenických chorých. Horúčka sa objavuje u väčšiny chorých s akútnou leukémiou, ale dokumentovaná infekcia sa vyskytuje iba u polovice febrilných chorých. Včasná podanie empirickej širokospektrálnej baktericídnej a antimykotickej liečby významne znížilo počet chorých, ktorí zomierajú na infekčné komplikácie. Špecifické antibiotické režimy by mali vychádzať z antibiotickej citlivosti v danej inštitúcii.

Intenzívna indukčná terapia

Antracyklín 3 dni plus cytarabín 7 dní (režim "7+3", alebo DA) dosahujú u mladších dospelých 60% až 80% KR, a u starších (≥ 60 r) v 40% až 60% (Dombert et al. 2016). Denná dávka daunorubicínu by nemala byť <60 mg/m². U pacientov vo veku 50 – 70 r sa odporúča maximálna dávka daunorubicínu 80 mg/m²/d 3 dni alebo idarubicin 12 mg/m²/ d 3 dni (Pautas et al. 2010). Dávka cytarabínu 100 mg/m²/ d $\times 7$ je štandardom, a dôkazy ukazujú, že dávky cytarabínu >1000 mg/m² by nemali byť zaradené do indukčných režimov (Löwenberg 2013).

Intenzívna postremisná terapia

Postremisné stratégie sa skladajú z intenzívnej chemoterapie a vysoko-dávkovanej terapie s následnou autológnou alebo alogénnou TKB. Vyšetrenie MRD (pomocou RT-qPCR alebo MFC) po dosiahnutí morfologickej KR pomáha pri rozhodovaní o ďalšej terapii („Faktory po diagnóze“). Konsolidačné režimy zvyčajne zahŕňujú stredné dávky cytarabínu 1000 až 1500 mg/m² á 12 hodín 4-6 dní, s alebo bez pridania antracyklínu, celkovo 3 cykly (2-4 cykly)(Löwenberg 2013). Široko sa používa aj podanie až 4 cyklov vysokých dávok cytarabínu (2000-3000 mg/m², obyčajne 6 dávok v cykle). Avšak, neexistuje presvedčivý dôkaz, že cytarabínové režimy s 3000 mg/m² sú účinnejšie ako režimy so strednými dávkami.

Udržiavacia liečba

V súčasnosti nie je súčasťou štandardnej liečby AML.

Autológná TKB

Jeden cyklus intenzívnej chemoterapie nasledovaných autológnou TKB poskytuje zhustenú liečbu. Autológná TKB poskytuje lepšiu EFS ako konvenčná konsolidačná chemoterapia (Schlenk et al. 2013; Pfirmann et al. 2012; Cornelissen et al. 2015). Tento účinok je zjavný pri chorobe s priaznivým a stredným rizikom (2010 ELN kritéria), kde výsledok autológneho TKB sa blíži výsledkom alogénneho TKB aj z pohľadu OS. Vyhradenie autológneho TKB pre pacientov s negatívnou MRD môže ďalej zlepšiť výsledky.

Alogénna TKB

AML je najčastejšou indikáciou alogénneho TKB s každoročným 10% nárastom (Gratwohl et al. 2015; Passweg et al. 2015; Niederwieser et al. 2016). Široké použitie nezhodných a nepríbuzných darcov znamená, že pre väčšinu chorých sa nájde darca. Ďalej nemyeloablatívne alebo režimy s redukovanou intenzitou (Reduced-Intensity Conditioning = RIC) umožňujú alogénnu TKB až do veku 75 rokov. Ovšem, v skutočnosti, iba menšina pacientov s AML dostane TKB pre vyšší vek, komorbidity, toxicitu predchádzajúcej liečby, neschopnosť dosiahnuť remisiu a včasný relaps alebo refraktérnu leukémiu (Juliussen et al. 2011).

Indikácia alogénnej TKB závisí od vyhodnotenia pomeru rizika a prínosu (t.j. nerelapsová mortalita/ morbidita vs zníženie rizika relapsu) na základe cytogenetických a molekulovo genetických črt, ako aj pacientových, darcových a transplantčných faktoroch (Cornelissen et al. 2012; Majhail et al. 2015; Sureda et al. 2015; Cornelissen et al. 2016). AML s priaznivým rizikom sa a priori netransplantuje v prvej KR (Cornelissen et al. 2012; Cornelissen et al. 2016). Alogénna TKB sa všeobecne odporúča pri očakávanom výskyte relapsu >35% až 40%. Čím vyššie je riziko relapsu, tým väčšie riziko NRM je prijateľné. Obzvlášť pri AML s nepriaznivým genetickým rizikom sa má urobiť TKB po dosiahnutí KR. Alogénna TKB je jediná kuratívna možnosť pre pacientov s primárne refraktérnou chorobou. Sériové monitorovanie MRD (s RT-qPCR alebo MFC) poskytuje spoľahlivé vodítko pre manažment. Pacienti s perzistujúcou MRD alebo s včasnou rekurenciou MRD môžu dostať záchrannú liečbu a potom podstúpiť TKB pred hematologickým relapsom, alebo môžu byť priamo transplantovaní podľa pravdepodobnosti úspechu záchrannej terapie. Alogénna TKB nezruší negatívny účinok nepriaznivej genetiky alebo predtransplantačnej MRD (Araki et al. 2016; Cornelissen et al. 2012a). Pacienti bez MRD alebo nepriaznivej genetiky, ale s vysokým rizikom NRM môžu dostať samotnú chemoterapiu alebo autológnu TKB v KR1 (Gorin et al. 2015).

Akútna promyelocytová leukémia (APL) sa lieči špeciálnym postupom. Viac ako 95% chorých s APL odpovedá na indukčnú liečbu idarubicinom v kombinácii s all-trans retinovou kyselinou (ATRA). ATRA je perorálny analóg vitamínu A, ktorý indukuje diferenciáciu leukemických buniek s t(15;17) a znižuje riziko DIC indukované uvoľnením obsahu granúl z rozpadajúcich sa leukemických buniek. Na druhej strane ATRA môže spôsobiť komplikáciu, ktorá sa nazýva syndróm retinovej kyseliny (RAS – Retinoic Acid Syndrome) alebo diferenciačný syndróm. Vyskytuje sa do 3 týždňov liečby a charakterizuje ju horúčka, dušnosť, bolesť na hrudníku, pľúcne infiltráty, pleurálne a perikardiálne výpotky a hypoxia. Syndróm súvisí s adhéziou diferencovaných neoplastických buniek v pľúcnom riečisku. Glukokortikoidy, chemoterapia a/ alebo podporná liečba môžu byť účinné. ATRA (45 mg/m² denne perorálne do dosiahnutia remisie) plus simultánna chemoterapia idarubicinom sa javí najbezpečnejšia a najúčinnnejšia liečba APL. Na rozdiel od iných podtypov AML, pacienti s týmto podtypom môžu profitovať z udržiavacej liečby ATRA alebo chemoterapiou. Kysličník arzenitý (As₂O₃) produkuje významné odpovede u pacientov refraktérnych na ATRA. Detekcia minimálnej zvyškovej choroby RT-PCR amplifikáciou produktu chimérického génu t(15;17) predpokladá relaps APL. Vymiznutie signálu súvisí s dlhodobým prežívaním bez ochorenia.

Prognóza

Pacienti s abnormalitami ako t(8;21), t(15;17), alebo inv 16 majú lepšiu prognózu, zatiaľ čo -5, -7, t(9;22) a komplexné chromozomálne abnormality sú spojené s veľmi zlou prognózou. Rizikové skupiny podľa cytogenetiky sa delia na:

- Priaznivé (nízke riziko):

t(15;17), t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
inv(16)(p13.1q22) alebo t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
Mutated NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITDlow
Bialelická mutácia CEBPA

- Intermediárne (stredné riziko):

Mutácia NPM1 a FLT3-ITDhigh

Wild-type NPM1 bez FLT3-ITD alebo s FLT3-ITDlow (bez rizikových genetických lézií)

t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A

Cytogenetické abnormality neklasifikované ako priaznivé alebo nepriaznivé

- Nepriaznivé (vysoké riziko):

t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214

t(v;11q23.3); KMT2A rearranged

t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1

inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1)

-5 alebo del(5q); -7; -17/abn(17p)

Komplexný karyotyp, monozomálny karyotyp

Wild-type NPM1 a FLT3-ITDhigh

Mutácia RUNX1

Mutácia ASXL1

Mutácia TP53

Vek je kľúčový prognostický faktor (tabuľka 4). Chorí nad 60 rokov s menšou pravdepodobnosťou dosiahnu kompletnú remisiu, všeobecne zle tolerujú intenzívnu liečbu a ťažšie prekonávajú komplikácie pancytopenie. Navyše, starší chorí majú častejšie nepriaznivé chromozomálne abnormality a preleukemický syndróm.

Sekundárna alebo s liečbou spojená AML sa najčastejšie vyskytuje po dlhodobej liečbe alkylačnými látkami u chorých s Hodgkinovou chorobou, mnohopočetným myelómom a ovariálnym karcinómom. Skoro všetci chorí so sekundárnou AML majú chromozomálne abnormality, zvyčajne hypodiploiditu s -5 a/ alebo -7. Títo chorí majú typicky preleukemický syndróm s pancytopeniou, ktorá trvá niekoľko mesiacov pred zjavnou AML. Zle odpovedajú na chemoterapiu, a napriek liečbe, medián prežívania je iba 3 mesiace po rozvoji AML.

Tabuľka 4. Prognostické faktory AML

Priaznivé

De novo AML

Vek < 45 rokov

Pri dg. Le < 20 x 10⁹/l

Ø CNS leukémia

Priaznivá cytogenetika

NPM1, CEBPA,...

KR1 po 1. indukčnej CHT

Nepriaznivé

Sekundárna (po MDS/ Th)

Vek > 60 rokov

Pri dg. Le > 100 x 10⁹/l

CNS leukémia

Nepriaznivá cytogenetika

FLT3 ITD,....

Ø KR1 po 1. indukčnej CHT

Faktory v čase diagnózy

Recentné štúdie analyzovali relatívny podiel genetických a klinických variabilných na predpovedi EFS a OS (Patel et al. 2012; Papaemmanuil et al. 2016; Metzeler et al. 2016;

Walter et al. 2011). Genomické lézie sa podielajú 2/3 na variáciach, 1/3 tvoria demografické, klinické a terapeutické variabilné. Avšak, modely zahrňujúce všetky tieto faktory s cieľom predpovedať, či pacient s danou sadou kovariant bude mať dlhšiu remisiu alebo prežívanie, ako iný pacient s odlišným setom kovariant, sú správne iba v 75% až 80% prípadov. Toto zdôrazňuje potrebu identifikovať iné vstupné prognostické faktory a zamerať sa na postterapeutické udalosti, obzvlášť prítomnosť MRD (“Faktory po diagnóze”).

Pacientove faktory.

Zvyšujúci sa vek je nezávislý faktor horšieho výsledku. Performance stav, celkové zdravie a špecifické komorbidity modifikujú vplyv veku na toleranciu chemoterapie (“Súčasná terapia” a “Starší pacienti nevhodní na intenzívnu chemoterapiu”), zatiaľ čo špecifické s vekom-spojené genetické abnormality AML zvyšujú pravdepodobnosť rezistencie, rovnako, ako to robia predchádzajúci MDS, chronická myelomonocytová leukémia, myeloproliferatívna neoplázia (MPN) alebo expozícia cytotoxickej terapii pre inú chorobu. Preto vek by nemal byť jediný determinant pre terapeutické rozhodnutia.

AML-vlastné genetické faktory

Genetické abnormality sú silné prognostické faktory (Patel et al. 2012; Papaemmanuil et al. 2016; Grimwade et al. 2016; Metzeler et al. 2016; Bullinger et al. 2017; Meyer et al. 2014). V rutinej praxi sa robí skrining *NPM1*, *FLT3*, a *CEBPA* mutácií podľa 2010 ELN odporúčení (Döhner et al. 2010). *RUNX1* mutácia, ktorá sa vyskytuje spolu s nepriaznivými črtami, ako je vyšší vek, predchádzajúca myeloidná choroba a súčasné mutácie génov (napr. *SRSF2*, *ASXL1*), identifikuje pacientov s nepriaznivou prognózou (Tang et al. 2009; Gaidzik et al. 2011; Mendler et al. 2012; Gaidzik et al. 2016; Papaemmanuil et al. 2016; Tsai et al. 2016; Metzeler et al. 2016). Podobne, mutácie *ASXL1* sú častejšie u starších pacientov a súvisia s horším prežívaním (Patel et al. 2012; Papaemmanuil et al. 2016; Metzeler et al. 2011; Pratcorona et al. 2012; Schnittger et al. 2013; Paschka et al. 2015; Devillier et al. 2015; Tsai et al. 2016). *TP53* mutácie sú spojené s komplexným karyotypom, monozómovým karyotypom a špecifickými chromozómnymi aneuploidiami (napr. $-5/5q-$, $-7/7q-$), a predpovedajú veľmi zlý výsledok (Papaemmanuil et al. 2016; Haferlach et al. 2008; Bowen et al. 2009; Rücker et al. 2012; Devillier et al. 2015; Tsai et al. 2016; Metzeler et al. 2016). *TP53* mutácia a komplexný karyotyp poskytujú nezávislú prognostickú informáciu, kde kombinácia oboch ukazuje na najhorší výsledok (Papaemmanuil et al. 2016). Prognostický vplyv mnohých markerov závisí od kontextu účinku danej abnormality s prítomnosťou/ chýbaním iného (Papaemmanuil et al. 2016). Jednoduchým príkladom takejto interakcie génov je, že mutácia *NPM1* znamená „priaznivú“ prognózu iba pri neprítomnosti *FLT3-ITD* (alebo *FLT3-ITD* s nízkym alelickým pomerom)(Gale et al. 2008; Pratcorona et al. 2013; Schlenk et al. 2014; Ho et al. 2016). Mutácie *ASXL1* a *RUNX1* ukazujú na obzvlášť nepriaznivú prognózu (Papaemmanuil et al. 2016; Paschka et al. 2015). Ďalej, úzko korelujúce zhluky mutovaných génov, ako sú mutácie v RNA splicing (*SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1*, *ZRSR2*), chromatíne (*ASXL1*, *STAG2*, *BCOR*, *KMT2APTD*, *EZH2*), alebo regulátoroch (*RUNX1*) transkripcie sa nachádzajú pri vysoko-rizikovom MDS, vysoko-rizikovom MPN, ako aj sekundárnej AML, čo ukazuje, že mapovania génov identifikujú vysoko-rizikové myeloidné choroby bez ohľadu na konvenčné diagnostické hranice (Papaemmanuil et al. 2016; Papaemmanuil et al. 2013; Haferlach et al. 2014; Taskesen et al. 2014; Lindsley et al. 2015; Vannucchi et al. 2013).

Pri AML s CBF (core-binding factor = CBF), obzvlášť AML s $t(8;21)$, prítomnosť *KIT* mutácie a zvlášť vyššej hladiny mutácie *KIT*, je spojená s horšou prognózou (Paschka et al. 2013; Allen et al. 2013; Jourdan et al. 2013; Paschka et al. 2013; Duployez et al. 2016).

Napriek tomu, prítomnosť *KIT* mutácie by nemala priradiť pacientovi inú kategóriu genetického rizika; skôr, pacienti by sa mali monitorovať na MRD, ktorej neprítomnosť zruší účinok *KIT* (Jourdan et al. 2013). Hoci oba typy CBF-AML sú spojené s mutáciami

v signálnych génoch (NRAS, KIT, NF1, FLT3, KRAS), novšie práce odhalili odlišné spektrum kooperujúcich mutácií (Duployez et al. 2016; Faber et al. 2016). AML s RUNX1-RUNX1T1 je signifikantne bohatšia na mutácie génov modifikujúcich chromatin (42%-44%), vrátane ASXL2, a mutácie génov kohesínového komplexu (18%-20%), zatiaľ čo tieto skoro úplne chýbajú pri AML s CBFβ-MYH11 (Duployez et al. 2016; Faber et al. 2016; Micol et al. 2014).

Aj keď v súčasnosti nie sú prognostické, ich prítomnosť môže poskytnúť terč pre ciele liečbu novými terapiami ako pri IDH1, IDH2, a KMT2A (MLL) (Döhner et al. 2015). Recentná štúdia identifikovala súčasný výskyt bialelických CEBPA mutácií a mutácií v géne receptora pre granulocytové kolónie-stimulujúci faktor CSF3R (signalizuje cez JAK-STAT cestu) ako jednotne odpovedajúci na JAK inhibítory (Lavallée et al. 2016).

Faktory po diagnóze

Monitorovanie MRD.

Používajú sa dva postupy na detekciu MRD: multiparametrová prietoková cytometria (multiparameter flow cytometry = MFC) a molekulové techniky, vrátane polymerázovej reťazovej reakcie (Real-Time quantitative PCR = RT-qPCR), digitálnej PCR, a technológií založených na sekvenovaní génov (Next-Generation Sequencing = NGS). V súčasnosti sú dostupné štandardizované vyšetrenia pomocou RT-qPCR na detekciu genetických lézií v súvislosti s AML. Každá metodológia sa líši v podiele pacientov, u ktorých sa môže použiť, a v citlivosti detekcie MRD (Grimwade et al. 2014; Ossenkoppele et al. 2014). Integrované vyšetrenie vstupných faktorov a určenie MRD zlepšuje určenie rizika a orientáciu postremisnej terapie (Grimwade et al. 2014; Ossenkoppele et al. 2014; Buccisano et al. 2010). MRD sa môže vyšetriť (1) vo včasnej fáze, napríklad po indukcii a konsolidácii na vyhodnotenie stavu remisie a určenie kinetiky odpovede choroby, a (2) sekvenčne po konsolidácii na detekciu hroziaceho morfológického relapsu. Stav remisie hodnotený MFC (informatívna u ~90% pacientov) poskytuje spoľahlivejší prediktor výsledku ako konvenčné morfológické určenie KR (Ossenkoppele et al. 2014; Buccisano et al. 2010; Inaba et al. 2012; Loken et al. 2012; Freeman et al. 2013; Terwijn et al. 2013; Araki et al. 2016). MFC môže určiť "KR bez MRD" (CR_{MRD-}). Hĺbka odpovede určená MFC poskytuje nezávislú prognostickú informáciu pre stratifikáciu rizika. V súčasnosti sa odporúča robiť analýzy v etablovaných a skúsených laboratóriách, pokiaľ nebudú MFS techniky ďalej štandardizované.

Leukemické bunky nesú u ~60% mladších dospelých informatívny molekulový marker, ktorý sa môže sledovať RNA-based RT-qPCR. Citlivosť vyšetrenia závisí od relatívnej expzie terča v leukemických bunkách v porovnaní so štandardnými génmi (napr. ABL1) a varujú podľa terča, ako aj medzi pacientami s rovnakým terčom (Grimwade et al. 2014). Asay MLLT3-KMT2A je typicky spojený s najnižšou senzitivitou (~ 1 v 10^3) pre relatívne nízku hladinu expzie fúzneho génu (Schol et al. 2005), zatiaľ čo asay NPM1 mutácie dosahuje senzitivity až 1 v 10^{6-7} pre vysokú expresiu mutovanej alely (Schnittger et al. 2009; Krönke et al. 2011; Shayegi et al. 2013; Hubmann et al. 2014; Lambert et al. 2014; Ivey et al. 2016). Kinetika MRD odpovede na prvotníovú liečbu sa odlišuje podľa analyzovaného molekulového markera.⁸⁵ (Schnittger et al. 2009; Krönke et al. 2011; Shayegi et al. 2013; Hubmann et al. 2014; Lambert et al. 2014; Ivey et al. 2016; Corbacioglu et al. 2010; Yin et al. 2012; Zhu et al. 2013). Napríklad, redukcia v RUNX1-RUNX1T1 je pomalšia ako hladina NPM1 transkriptov. MRD status je lepší prediktor rizika relapsu ako prítomnosť kooperujúcich mutácií zahrňujúcich KIT a FLT3-ITD pri CBF-AML, alebo FLT3-ITD, DNMT3A, a WT1 pri NPM1-mutovanej AML (Jourdan et al. 2013; Ivey et al. 2016). Tieto údaje podporujú zaradenie molekulového vyšetrenia MRD do rutínnej starostlivosti na pomoc pri rozhodovaní o transplantácii v prvej remisii.

Sekvenčné monitorovanie MRD ukázalo, že pretrvávajúca vysoká hladina PCR pozitivity, alebo zvyšujúca sa hladina leukemických transkriptov po iniciálnej molekulovaej odpovedi, vždy predpovedá relaps (Grimwade et al. 2014). Preemptívna terapia môže byť obzvlášť významná s alogénnou TKB, kde MRD status môže informovať rozhodnutie o zostavení prípravného režimu, alebo potransplantačných opatrení na prevenciu relapsu. Molekulové markery sa môžu teraz identifikovať virtuálne vo všetkých prípadoch. Cestu otvorila detekcia MRD pomocou NGS alebo digitálnej PCR (Grimwade et al. 2014). Mutačné vyšetrenie vo včasnej fáze môže odlíšiť chorých s rôznou pravdepodobnosťou relapsu (Kohlmann et al. 2014; Klco et al. 2015). Ostáva určiť spoľahlivé molekulové indikátory leukemických klonov spojených s klinickým relapsom, a odlíšiť ich od mutácií, ktoré sú spojené s preleukemickými klonmi (napr. DNMT3A, IDH1/2) zle predpovedajúcimi relaps, aj keď pretrvávajú s vysokou hladinou po chemoterapii a počas remisie (Ivey et al. 2016; Pløen et al. 2014; Gaidzik et al. 2015).

2017 ELN genetické stratifikovanie rizika

ELN systém používa 3-skupiny klasifikácie (viď vyššie). Pri AML s NPM1 alebo bialelickou CEBPA mutáciou prítomnosť koexistujúcich chromozomálnych abnormalít nemodifikuje prognostický účinok mutácií (Schlenk et al. 2013; Haferlach et al. 2009; Micol et al. 2009); prognózu môžu ovplyvniť konkurentné mutácie génov (Papaemmanuil et al. 2016). Ako pri CBF-AML, kategorizácia týchto prípadov sa zakladá na primárnej leukémii definujúcej genetickej sade bez ohľadu na karyotyp. Vyšší výskyt relapsu a horší OS pri FLT3-ITD prevážne závisí od pomeru alel ITD. Pacienti s NPM1 mutáciou a FLT3-ITD s nízkym (<0.5) alelickým pomerom (FLT3-ITD_{low}) má rovnako priaznivý výsledok ako pacienti s NPM1 mutáciou bez FLT3-ITD; obidve skupiny sa teraz považujú za priaznivé (Gale et al. 2008; Pratorcorona et al. 2013; Schlenk et al. 2014; Linch et al. 2014). Na druhej strane, AML s nemutovaným NPM1 a FLT3-ITD s vysokým (≥ 0.5) alelickým pomerom (FLT3-ITD_{high}) má zlú prognózu a radí sa do skupiny s nepriaznivým rizikom, hoci použitie FLT3 inhibítorov to môže zmeniť (Gale et al. 2008). RUNX1, ASXL1, a TP53 mutácie a monozomálny karyotyp sa radia do skupín s nepriaznivým rizikom (Breems et al. 2008; Medeiros et al. 2010; Kayser et al. 2012; Pasquini et al. 2016). Nie je ešte dosť dôkazov na zaradenie mutácií v iných génoch, napríklad DNMT3A, IDH1, IDH2, alebo génoch chromatin/spliceozóm skupiny a iných ako ASXL1 a RUNX1.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízná činnosť, PZS a pod.)

Diagnostika a manažment AML sa stále vyvíja, patrí medzi najnáročnejšie diagnózy čo po odbornej, ekonomickej ale aj po nemedicínskej stránke. Postihnutí, pokiaľ prežijú, majú často doživotné následky, vrátane poruchy fertility, zvýšenej morbidity i mortality zo všetkých príčin (kardiopulmonálne, metabolické, sekundárne malignity,...). Ich zaradenie späť do pracovného procesu je skôr výnimkou ako pravidlom, a vo veľkom rozsahu závisí od veľkej škály faktorov. Sledovanie asymptomatických chorých musí zahrňovať krvný obraz, krvný náter a rutinnú biochémiu počas udržiavacej liečby; zvyčajne každé 2 týždne počas prvých 2 rokov na prispôbenie liečby. Potom, sledovanie raz za 3 mesiace v rokoch 1, 2 a 3, pretože väčšina relapsov sa vyskytuje do prvých 30 mesiacov od začatia terapie; potom kontroly raz za pol roka 4. a 5. rok. Pre vyhodnotenie MRD, ktoré je teraz najdôležitejším prognostickým parametrom, sú potrebné aspirácie kostnej drene každé 3 mesiace. Relevantné neskoré toxicity sú: endokrinologické choroby (tyroidné, gonadálne), osteonekrózy/osteoporóza, kožné a slizničné choroby, katarakty, kardiovaskulárne choroby, infekcie, reakcia štetu proti príjemcovi/sicca syndróm, slabosť a kognitívne poruchy. Môžu sa vyskytnúť aj druhé malignity, ale sú zriedkavé (<3%) po chemoterapii a po TKB. Dlhodobé sledovanie vrátane určenia kvality života

vyliečených ALL pacientov je kľúčovou súčasťou štúdií, ktoré sú zamerané na optimalizáciu liečby.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

AK JE TO MOŽNÉ PACIENTI SA MAJÚ PODROBIŤ VYŠETRENIU A TERAPII V ŠPECIALIZOVANÝCH CENTRÁCH (NOÚ BA, Univerzitné a vybrané Fakultné nemocnice: BB, PO, TN, NZ, NR, TT). Kľúčové je personálne, prístrojové, priestorové vybavenie a rozhodujúce je urobiť zmenu a zaviesť primerané financovanie zo strany ZP.

Ďalšie odporúčania: žiadne

Doplňkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán: žiadne

Alternatívne odporúčania: zahraničné publikácie ako NCCN odporúčenia, ktoré sa aktualizujú minimálne raz ročne!

Špeciálny doplnok štandardu: AML protokol 20130313; APL protokol; APL protokol Pethema HOVON

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu: minimálne raz ročne

Literatúra

1. Allen C, Hills RK, Lamb K, et al. The importance of relative mutant level for evaluating impact on outcome of KIT, FLT3 and CBL mutations in core-binding factor acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2013;27(9):1891-1901.
2. Araki D, Wood BL, Othus M, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia: time to move toward a minimal residual disease-based definition of complete remission? *J Clin Oncol*. 2016;34(4):329-336.
3. 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(20):2391-2405
4. Bowen D, Groves MJ, Burnett AK, et al. TP53 gene mutation is frequent in patients with acute myeloid leukemia and complex karyotype, and is associated with very poor prognosis. *Leukemia*. 2009;23(1):203-206.
5. Breems DA, Van Putten WLJ, 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(29):4791-4797.
6. Buccisano F, Maurillo L, Spagnoli A, et al. Cytogenetic and molecular diagnostic characterization combined to postconsolidation minimal residual disease assessment by flow cytometry improves risk stratification in adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;116(13):2295-2303.
7. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways. *J Clin Oncol*. 2017 Mar 20;35(9):934-946.
8. Corbacioglu A, Scholl C, Schlenk RF, et al. Prognostic impact of minimal residual disease in CBFB-MYH11-positive acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3724-3729.
9. 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(17):2140-2146.
10. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012a;9(10):579-590.

11. Cornelissen JJ, Versluis J, Passweg JR, et al; HOVON; SAKK Leukemia Groups. Comparative therapeutic value of post-remission approaches in patients with acute myeloid leukemia aged 40-60 years. *Leukemia*. 2015;29(5):1041-1050.
12. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 2016;127(1):62-70.
13. Deschler B, Ihorst G, Platzbecker U, et al. Parameters detected by geriatric and quality of life assessment in 195 older patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia are highly predictive for outcome. *Haematologica*. 2013;98(2):208-216.
14. Devillier R, Mansat-De Mas V, Gelsi-Boyer V, et al. Role of ASXL1 and TP53 mutations in the molecular classification and prognosis of acute myeloid leukemias with myelodysplasia-related changes. *Oncotarget*. 2015;6(10):8388-8396.
15. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;127(1):53-61.
16. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-474.
17. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1136-1152. Döhner et al. 2015
18. Döhner 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(4):424-447
19. Duployez N, Marceau-Renaut A, Boissel N, et al. Comprehensive mutational profiling of core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2451-2459.
20. Faber ZJ, Chen X, Gedman AL, et al. The genomic landscape of core-binding factor acute myeloid leukemias. *Nat Genet*. 2016;48(12):1551-1556.
21. Freeman SD, Virgo P, Couzens S, et al. Prognostic relevance of treatment response measured by flow cytometric residual disease detection in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4123-4131.
22. Gaidzik VI, Bullinger L, Schlenk RF, et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia: results from a comprehensive genetic and clinical analysis from the AML study group. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1364-1372.
23. Gaidzik V, Weber D, Paschka P, et al. Monitoring of minimal residual disease (MRD) of DNMT3A mutations (DNMT3Amut) in acute myeloid leukemia (AML): a study of the AML Study Group (AMLSG) [abstract]. *Blood*. 2015;126(23).
24. 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(11):2160-2168.
25. Gale RE, Green C, Allen C, et al; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. 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(5):2776-2784.
26. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2007;136(4):624-627.
27. Gorin NC, Giebel S, Labopin M, Savani BN, Mohty M, Nagler A. Autologous stem cell transplantation for adult acute leukemia in 2015: time to rethink? Present status and future prospects. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(12):1495-1502.

28. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, et al; Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT). One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol.* 2015;2(3):e91-e100.
29. Grimwade D, Freeman SD. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for “prime time”? *Blood.* 2014;124(23):3345-3355.
30. Grimwade D, Ivey A, Huntly BJ. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood.* 2016;127(1):29-41.
31. 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(8):1539-1541.
32. 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(14):3024-3032.
33. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2014;28(2):241-247.
34. Ho AD, Schetelig J, Bochtler T, et al; Study Alliance Leukemia. Allogeneic stem cell transplantation improves survival in patients with acute myeloid leukemia characterized by a high allelic ratio of mutant FLT3-ITD. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):462-469.
35. Hubmann M, Köhnke T, Hoster E, et al. Molecular response assessment by quantitative real-time polymerase chain reaction after induction therapy in NPM1-mutated patients identifies those at high risk of relapse. *Haematologica.* 2014;99(8):1317-1325.
36. Chen X, Xie H, Wood BL, et al. Relation of clinical response and minimal residual disease and their prognostic impact on outcome in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2015;33(11):1258-1264.
37. Inaba H, Coustan-Smith E, Cao X, et al. Comparative analysis of different approaches to measure treatment response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30(29):3625-3632.
38. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al; UK National Cancer Research Institute AML Working Group. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML. *N Engl J Med.* 2016;374(5):422-433.
39. Jourdan E, Boissel N, Chevret S, et al; French AML Intergroup. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood.* 2013;121(12):2213-2223.
40. Juliusson G, Karlsson K, Lazarevic VL, et al; Swedish Acute Leukemia Registry Group, the Swedish Acute Myeloid Leukemia Group, the Swedish Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Group. Hematopoietic stem cell transplantation rates and long-term survival in acute myeloid and lymphoblastic leukemia: real-world population-based data from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997-2006. *Cancer.* 2011;117(18):4238-4246.
41. 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(5):1090-1098.
42. Kayser S, Zucknick M, Döhner K, et al; German-Austrian AML Study Group. Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia: prognostic impact and outcome after different treatment strategies. *Blood.* 2012;119(2):551-558.
43. Klco JM, Miller CA, Griffith M, et al. Association between mutation clearance after induction therapy and outcomes in acute myeloid leukemia. *JAMA.* 2015;314(8):811-822.
44. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood.* 2013;121(21):4287-4294.

45. Klepin HD. Geriatric perspective: how to assess fitness for chemotherapy in acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):8-13.
46. Kohlmann A, Nadarajah N, Alpermann T, et al. Monitoring of residual disease by next-generation deep-sequencing of RUNX1 mutations can identify acute myeloid leukemia patients with resistant disease. *Leukemia*. 2014;28(1):129-137.
47. Krönke J, Schlenk RF, Jensen KO, et al. Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. *J Clin Oncol*. 2011;29(19):2709-2716.
48. Krug U, Röllig C, Koschmieder A, et al; German Acute Myeloid Leukaemia Cooperative Group; Study Alliance Leukemia Investigators. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet*. 2010; 376(9757): 2000-2008.
49. Lambert J, Lambert J, Nibourel O, et al. MRD assessed by WT1 and NPM1 transcript levels identifies distinct outcomes in AML patients and is influenced by gemtuzumab ozogamicin. *Oncotarget*. 2014;5(15):6280-6288.
50. Lavallée 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(24):3054-3061.
51. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015;125(9):1367-1376.
52. 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(2):273-276.
53. Loken MR, Alonzo TA, Pardo L, et al. Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group. *Blood*. 2012;120(8):1581-1588.
54. Löwenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(1):26-28.
55. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al; American Society for Blood and Marrow Transplantation. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):1863-1869.
56. 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(13):2224-2228.
57. Mender 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(25):3109-3118.
58. Metzeler KH, Becker H, Maharry K, et al. ASXL1 mutations identify a high-risk subgroup of older patients with primary cytogenetically normal AML within the ELN Favorable genetic category. *Blood*. 2011;118(26):6920-6929.
59. Metzeler KH, Herold T, Rothenberg-Thurley M, et al; AMLCG Study Group. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;128(5):686-698.
60. Meyer SC, Levine RL. Translational implications of somatic genomics in acute myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):e382-e394.
61. Micol JB, Boissel N, Renneville A, et al. The role of cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukemia with NPM1 mutations and no FLT3 internal tandem duplication. *Blood*. 2009;114(20):4601-4602, author reply 4602-4603.

62. 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(9):1445-1449.
63. Mistrík M. Myeloidné neoplázie. Univerzita Komenského 2014, ISBN 978-80-223-3594-2
64. Mrózek 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(36):4515-4523.
65. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(6):778-785.
66. Ossenkoppele GJ, Schuurhuis GJ. MRD in AML: it is time to change the definition of remission. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2014;27(3-4):265-271.
67. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia*. 2014;28(2):289-292.
68. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al; Chronic Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013;122(22):3616-3627, quiz 3699.
69. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209-2221.
70. Paschka P, Döhner K. Core-binding factor acute myeloid leukemia: can we improve on HiDAC consolidation? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:209-219.
71. Paschka P, Du J, Schlenk RF, et al. Secondary genetic lesions in acute myeloid leukemia with inv(16) or t(16;16): a study of the German-Austrian AML Study Group (AMLSG). *Blood*. 2013a;121(1):170-177.
72. Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, et al. ASXL1 mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: a study by the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. *Haematologica*. 2015;100(3):324-330.
73. Pasquini MC, Zhang MJ, Medeiros BC, et al. Hematopoietic cell transplantation outcomes in monosomal karyotype myeloid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(2):248-257.
74. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(4):476-482.
75. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1079-1089.
76. Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):808-814.
77. Pfirrmann M, Ehninger G, Thiede C, et al; Study Alliance Leukaemia (SAL). Prediction of post-remission survival in acute myeloid leukaemia: a post-hoc analysis of the AML96 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):207-214.
78. Pløen 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(4):478-486.

79. Pratcorona M, Abbas S, Sanders MA, et al. Acquired mutations in ASXL1 in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. *Haematologica*. 2012;97(3):388-392.
80. Pratcorona M, Brunet S, Nomdedéu J, et al; Grupo Cooperativo Para el Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas Mieloblásticas. Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden FLT3-ITD mutation and concomitant NPM1 mutation: relevance to post-remission therapy. *Blood*. 2013;121(14):2734-2738.
81. Rucker FG, Schlenk RF, Bullinger L, et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood*. 2012;119(9):2114-2121.
82. Shayegi N, Kramer M, Bornhäuser M, et al; Study Alliance Leukemia (SAL). The level of residual disease based on mutant NPM1 is an independent prognostic factor for relapse and survival in AML. *Blood*. 2013;122(1):83-92.
83. 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(9):1576-1582.
84. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, et al; German-Austrian AML Study Group. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood*. 2014;124(23):3441-3449.
85. Schnittger S, Kern W, Tschulik C, et al. Minimal residual disease levels assessed by NPM1 mutation-specific RQ-PCR provide important prognostic information in AML. *Blood*. 2009;114(11):2220-2231.
86. 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(1):82-91.
87. Scholl C, Schlenk RF, Eiwen K, Döhner H, Fröhling S, Döhner K; AML Study Group. The prognostic value of MLL-AF9 detection in patients with t(9;11)(p22;q23)-positive acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2005;90(12):1626-1634.
88. Sorrow M, Storer B, Elsayy M, et al. Relative benefit for intensive versus non-intensive induction therapy for patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) using a composite, age-comorbidity-cytogenetic, model [abstract]. Presented at the 21st Congress of the European Hematology Association. 11 June 2016. Copenhagen, Denmark.
89. Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(8):1037-1056.
90. 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 alterations. *Blood*. 2009;114(26):5352-5361.
91. Taskesen E, Havermans M, van Lom K, et al. Two splice-factor mutant leukemia subgroups uncovered at the boundaries of MDS and AML using combined gene expression and DNA-methylation profiling. *Blood*. 2014;123(21):3327-3335.
92. Terwijn M, van Putten WL, Kelder A, et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3889-3897.
93. Tsai CH, Hou HA, Tang JL, et al. Genetic alterations and their clinical implications in older patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(7):1485-1492.
94. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013;27(9):1861-1869.

95. 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(33):4417-4423.
96. Yin JA, O'Brien MA, Hills RK, Daly SB, Wheatley K, Burnett AK. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial. *Blood*. 2012;120(14):2826-2835.
97. Zhu HH, Zhang XH, Qin YZ, et al. MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t(8;21) AML in the first complete remission: results from the AML05 multicenter trial. *Blood*. 2013;121(20):4056-4062.