

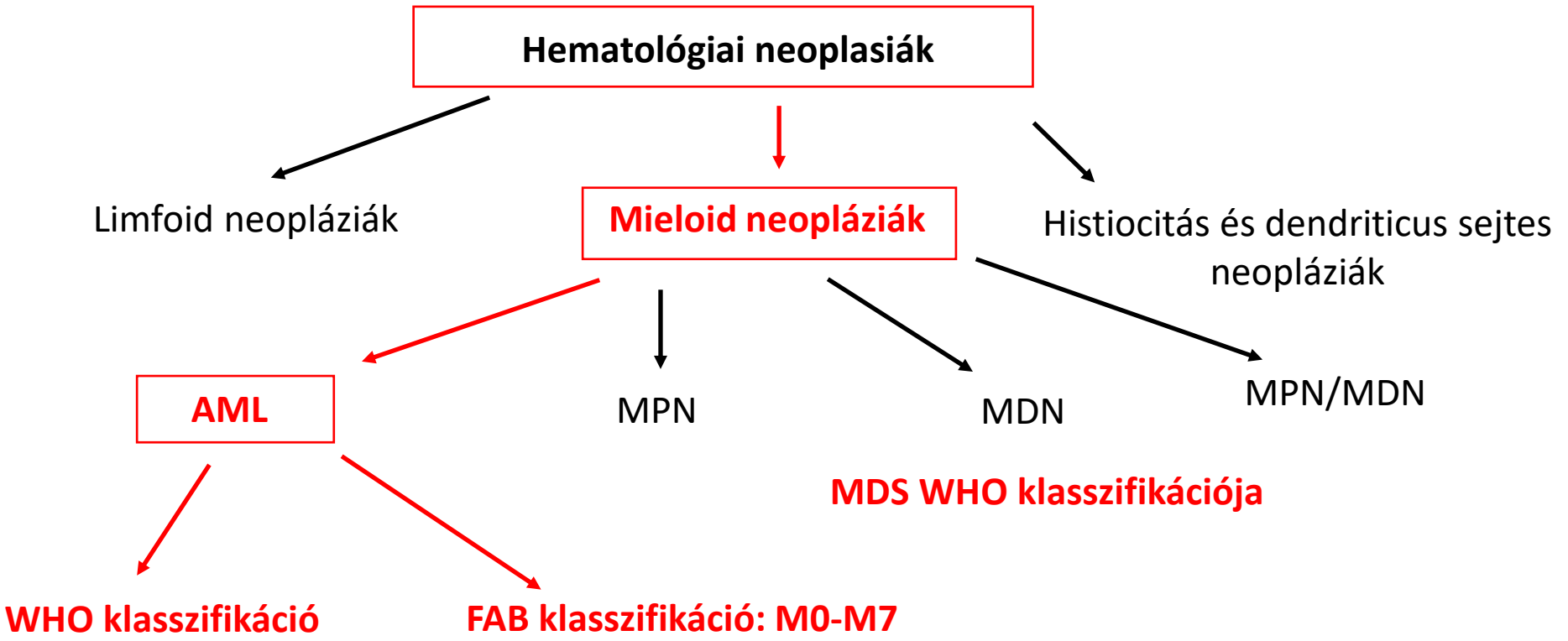


Mielodiszpláziás szindrómák (neoplazmák). Akut mieloid leukémia. Akut limfoid leukémia

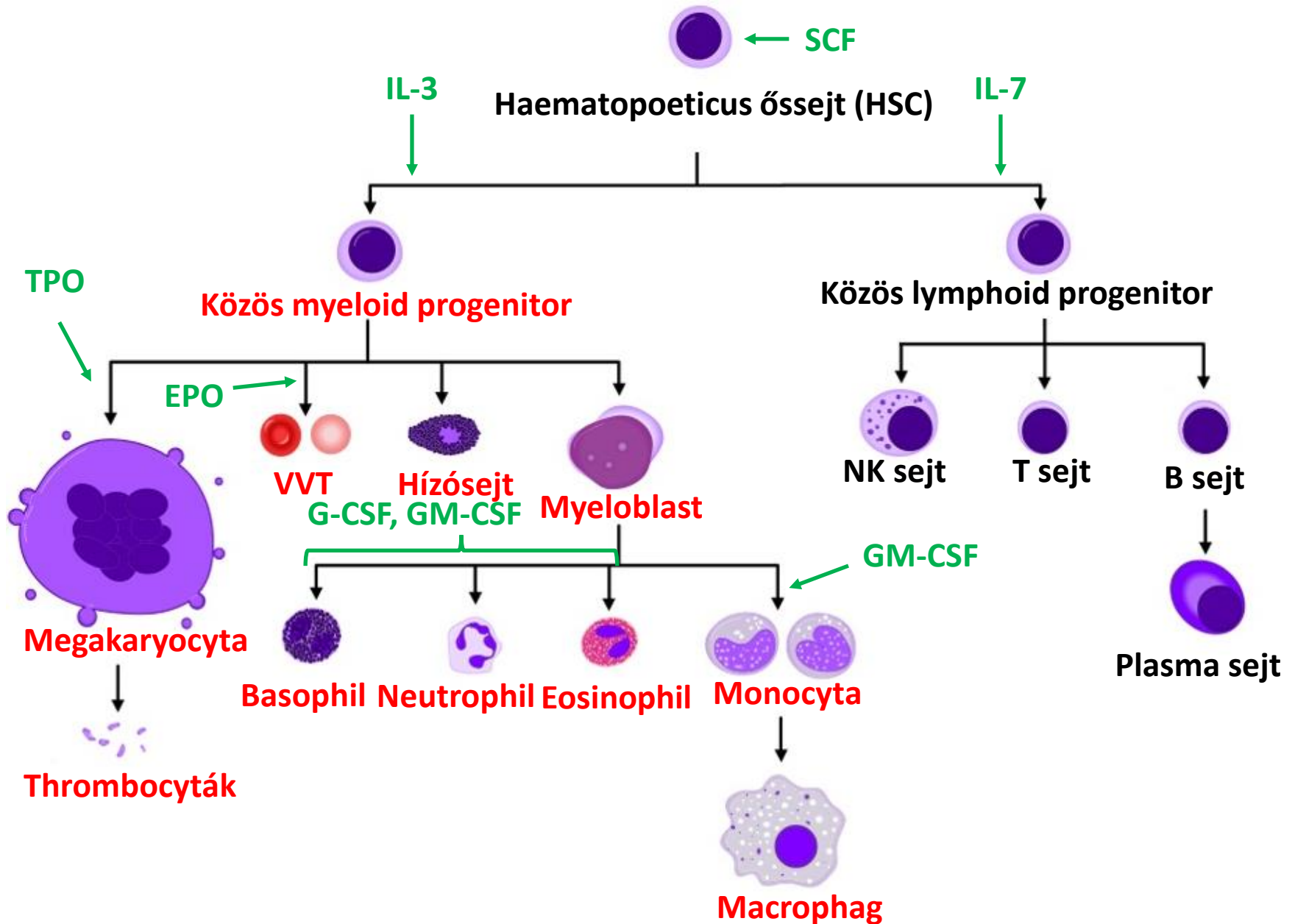
Belgyógyászat Szakvizsga Előkészítő Tanfolyam

PTE KK I.sz. Belgyógyászati Klinika

2026.06.08.



Hematopoiesis



Mieloid neopláziák és akut leukémiák ICC-WHO és ELN 2022 klasszifikáció

MPNs
Chronic myeloid leukemia
Polycythemia vera
Essential thrombocythemia
Primary myelofibrosis
Early/prefibrotic primary myelofibrosis
Overt primary myelofibrosis
Chronic neutrophilic leukemia
Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified
MPN, unclassifiable
Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions
Myeloid/lymphoid neoplasm with <i>PDGFRA</i> rearrangement
Myeloid/lymphoid neoplasm with <i>PDGFRB</i> rearrangement
Myeloid/lymphoid neoplasm with <i>FGFR1</i> rearrangement
Myeloid/lymphoid neoplasm with <i>JAK2</i> rearrangement
Myeloid/lymphoid neoplasm with <i>FLT3</i> rearrangement
Myeloid/lymphoid neoplasm with <i>ETV6::ABL1</i>
Mastocytosis
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms
Chronic myelomonocytic leukemia
Clonal cytopenia with monocytosis of undetermined significance
Clonal monocytosis of undetermined significance
Atypical chronic myeloid leukemia
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with thrombocytosis and <i>SF3B1</i> mutation
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis, not otherwise specified
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, not otherwise specified

Mieloid neopláziák és akut leukémiák ICC-WHO és ELN 2022 klasszifikáció

Premalignant clonal cytopenias and myelodysplastic syndromes
Clonal cytopenia of undetermined significance
Myelodysplastic syndrome with mutated <i>SF3B1</i>
Myelodysplastic syndrome with del(5q)
Myelodysplastic syndrome with mutated <i>TP53</i>
Myelodysplastic syndrome, not otherwise specified (MDS, NOS)
MDS, NOS without dysplasia
MDS, NOS with single lineage dysplasia
MDS, NOS with multilineage dysplasia
Myelodysplastic syndrome with excess blasts
Myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia (MDS/AML)
MDS/AML with mutated <i>TP53</i>
MDS/AML with myelodysplasia-related gene mutations
MDS/AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities
MDS/AML, not otherwise specified
Pediatric and/or germline mutation-associated disorders
Juvenile myelomonocytic leukemia
Juvenile myelomonocytic leukemia-like neoplasms
Noonan syndrome-associated myeloproliferative disorder
Refractory cytopenia of childhood
Hematologic neoplasms with germline predisposition
Acute myeloid leukemias (Tables 25 and 26)
Myeloid proliferations associated with Down syndrome
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
Acute leukemia of ambiguous lineage
Acute undifferentiated leukemia
Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR::ABL1</i>
MPAL, with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
MPAL, B/myeloid, NOS
MPAL, T/myeloid, NOS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
T-lymphoblastic leukemia/lymphoma

Mielodiszpláziás ~~syndroma~~ (neoplazmák)

- Definíció: A **csontvelői őssejtek** myeloid vonalát érintő **clonalis megbetegedése**, melyre egy vagy több sejtvonalat érintő **cytopenia** és **dysplasticus vonások** jelenléte jellemző.
- A **cytopenia** az MDS **sine qua non**-ja, MDS-ben kötelezően jelen van!
- **Gyakori betegség.** (incidencia **4,9/100.000** fő, 65-69 évesek között már 13,9/100.000, 85 év felett 64/100.000)
- **Időskori betegség**, az incidencia az életkorral növekszik. (átlagéletkor a diagnóziskor **71-76 év**)
- **Férfiakban gyakoribb.** (férfi: nő arány kb. 1,6:1)
- **Krónikus, progresszív** betegség. (prevalencia kb. 20/100.000) Idővel **csontvelői elégtelenségbe** (súlyosbodó cytopeniák) progrediál vagy **secunder AML-be** transzformálódik.
- **Allogén HSCT-vel potenciálisan gyógyítható**, de a betegek többsége idős, transzplantációra alkalmatlan, vagy a haszon-kockázat arány nem kedvez a transzplantációnak.
- Kezelés fő célja: **cytopeniák kezelése** és az **AML-be történő transzformáció késleltetése**
- Várható összesített **túlélés nagyban függ a betegség rizikóbesorolásától.**

Tünetek és jelek

- A fő tünetek a kötelezően jelen lévő **citopeniákhoz** köthetők, mely egyidejűleg érinthet egy vagy több sejtvonalat is.
 - **Leukopénia** → visszatérő infekciók
 - **Anémia** → pallor, gyengeség, fáradékonyság, tachycardia, palpitatio, angina, dyspnoe
 - **Trombocitopénia** → petechiák, purpurák, mucosalis vérzések
- **Leggyakrabban (80-85%-ban) anémia** alakul ki, mely többnyire **macrocyter** vagy **normocyter**. Hagyományos anaemia elleni kezelésekre (pl. vitamin pótlás, vaspótlás, stb.) nem reagál → **”Refrakter anémia”**
- Trombocitopénia 35-45%-ban jelentkezik.
- Leukopénia kb. 40%-ban van jelen.
- **Kritérium: minimum 6 hónapig fennálló cytopenia.**
- **Idős betegeknél fennálló citopéniák** (különösen macrocytaer anémia), melynek nyilvánvaló okait (pl. vitaminhiány) kizártuk, **gondoljunk MDN lehetőségére** és vizsgáljuk ki.

Diagnosztika

Anamnézis, fizikális vizsgálat

Laborvizsgálatok:

- Vércép + retikulocita, vérkenet
- Máj- és vesefunkció
- Vaspanel (szérum vas, ferritin, transzferrin, TS)
- B12 és folsav szint
- Szérum EPO szint
- LDH
- TSH
- Vírus szerológia (HBV, HCV, HIV, CMV, EBV)
- Aladási tesztek (APTI, TI, PI, fibrinogen)
- Vércsoport szerológia



Csontvelő biopszia és aspiráció → Szövettan, áramlási citometria, teljes molekuláris és genetikai vizsgálat, citogenetika

HLA-tipizálás (az allogén-HSCT-re alkalmas betegeknél)



Dysplasticus vonások MDN-ban

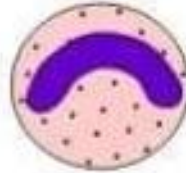
Dysgranulopoesis



Normális
segmentált
neutrophil



Pseudo
Pelger-Hüet



Macrocytosis



Tömött
chromatin



Hypogranuláció

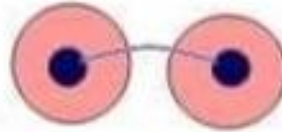


Mag-cytoplasma
aszinkron
érése

Dyserythropoesis



Normális
erythroblast



Sejtmagi bridging



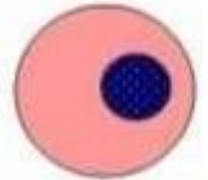
Lobulált
sejtmag



Multiplex
sejtmag



Cytoplasma
granulumok



Macrocytosis

Dysmegakaryopoesis



Normális
megakaryocya



Elválasztott
multiplex sejtmagok



Microcytosis



Kis binucleált
megakaryocya

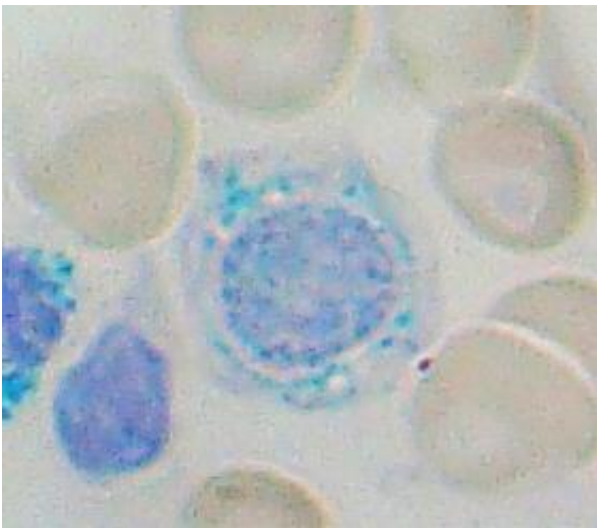
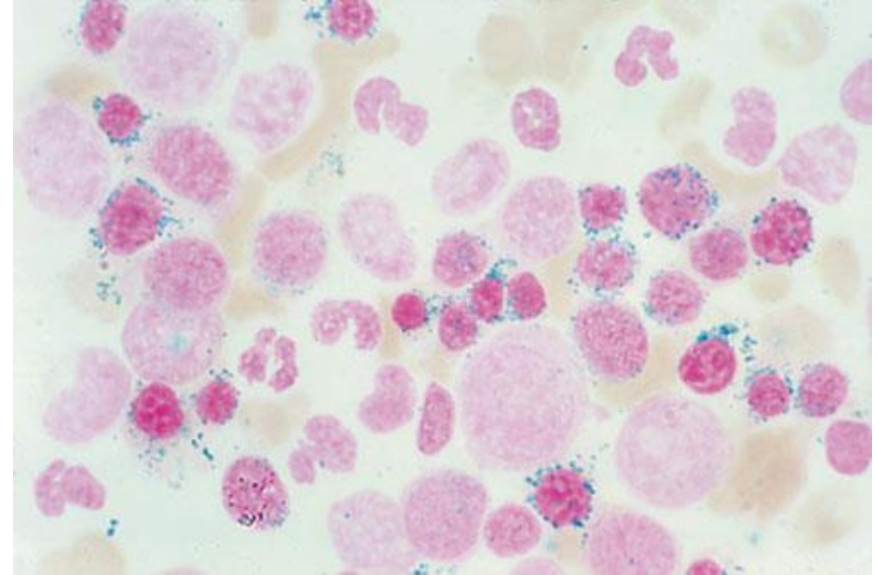
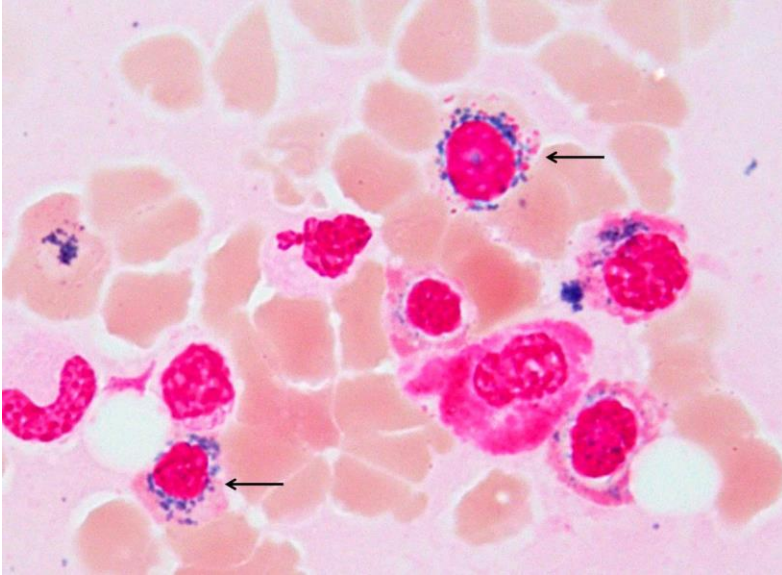


Kerek, nem lobulált
megakaryocya

A Cantù Rajnoldi, et al.: **Evaluation of dysplastic features in myelodysplastic syndromes: experience from the morphology group of the European Working Group of MDS in Childhood (EWOG-MDS).** *Ann Hematol.* 2005

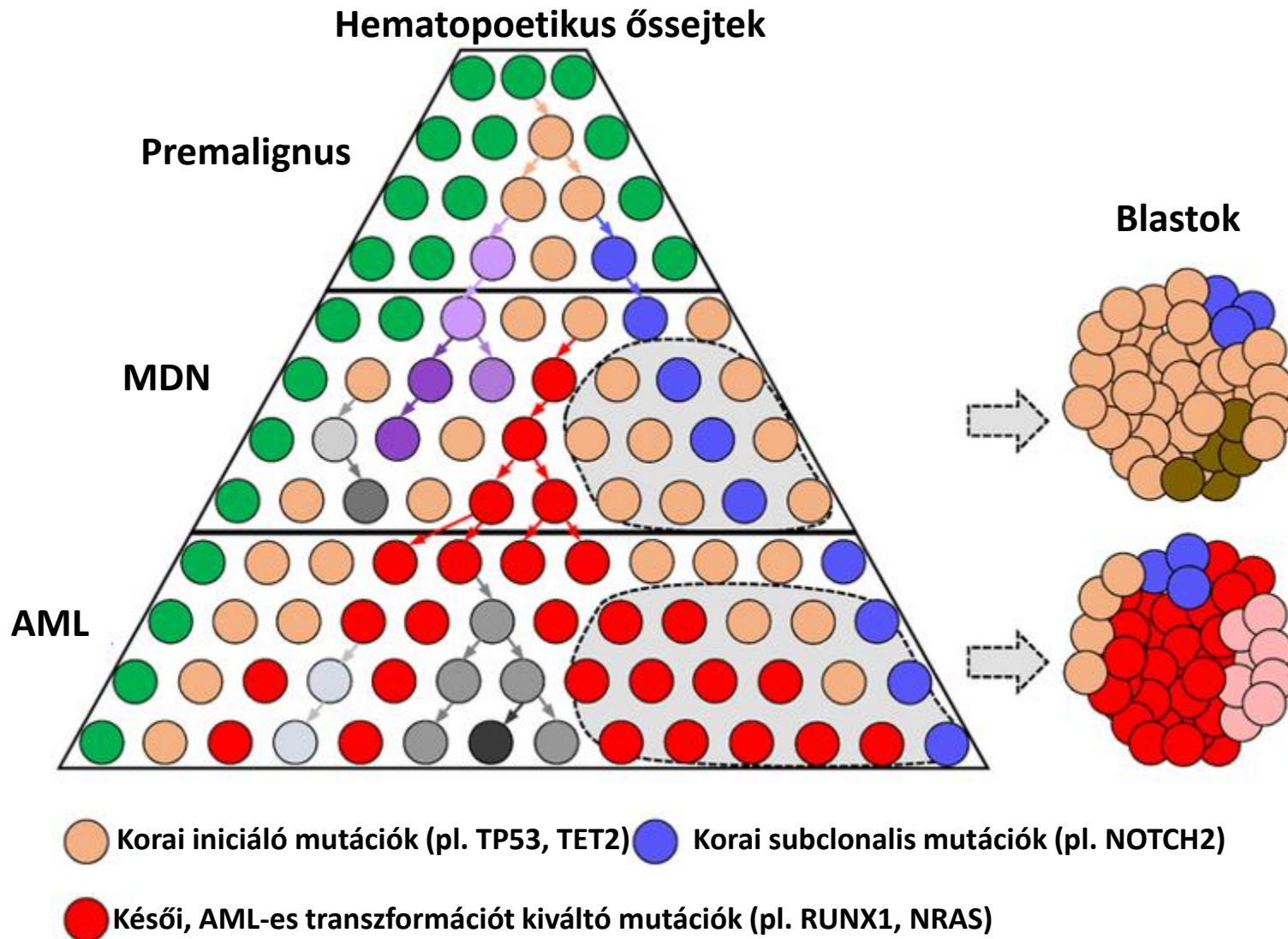
Jul;84(7):429-33.

Gyűrű sideroblastok

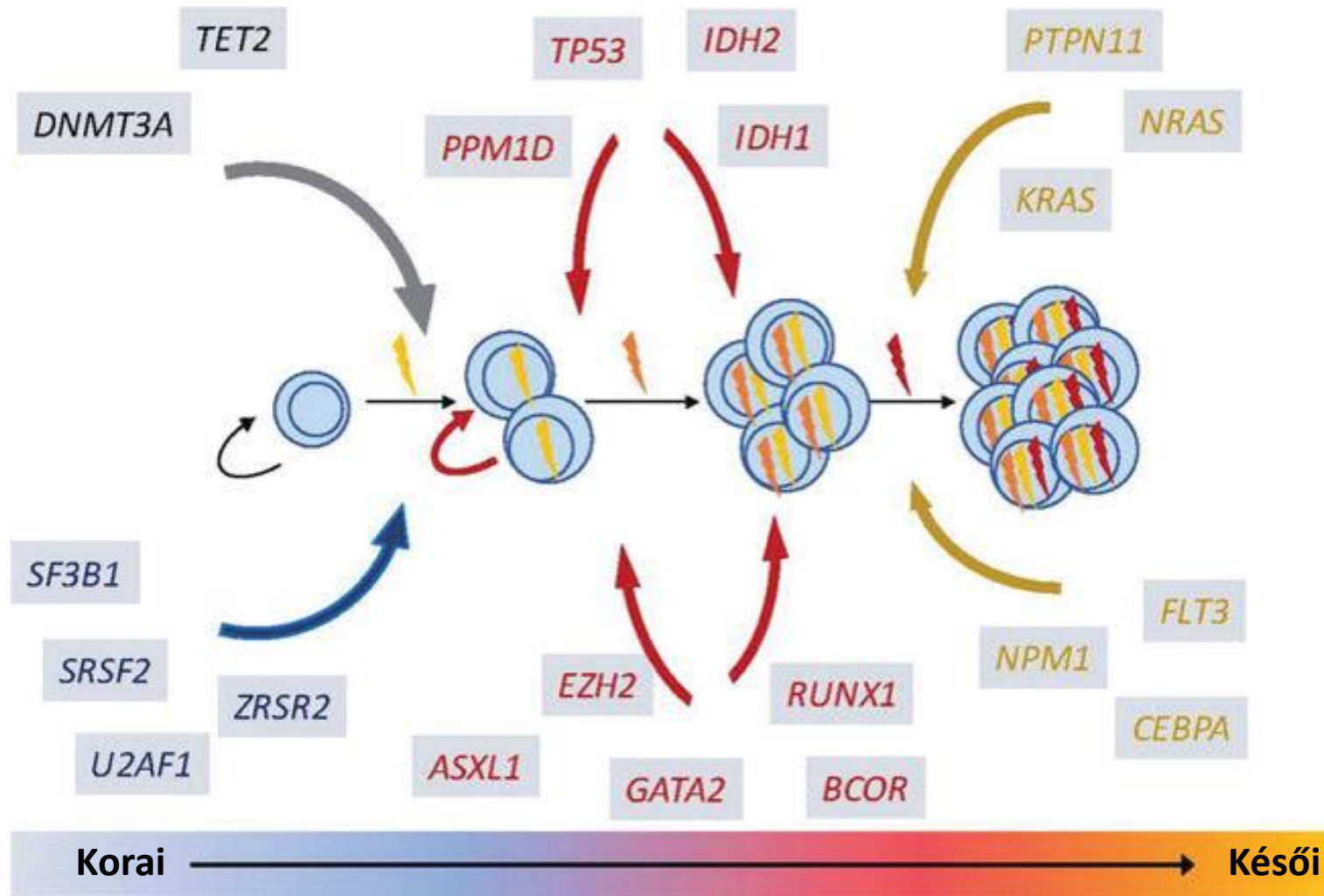


Gyűrű sideroblast: sejtmaggal rendelkező erythroblast, melyben a sejtmag körül a **vassal** teli mitochondriumok gyűrűt képeznek (Érésési hiba, a sejt nem képes a vasat a hemoglobinba normálisan beépíteni).

Az MDN klonális evolúciója



Génmutációk MDN-ban



Az MDN 2022-es WHO és ICC klasszifikációja

A WHO az MDS-eket az **érintett vonalak száma**, a **gyűrű sideroblastok** csontvelői aránya, a csontvelői és perifériás vérben előforduló **blastok száma** és a **cytogenetikai eltérések** alapján osztályozza

A

Type	Median survival	progression to AML %
A) Genetically defined:		
1) MDS del(5q):	76	12
2) MDS SF3B1/RS:		
Type 1: multilineage dysplasia		
a) with SF3B1 mutation	114	2
b) without SF3B1 mutation	40	8
Type 2: unilineage dysplasia		
a) with SF3B1 mutation	223	2
b) without SF3B1 mutation	65	6
3) MDS with biallelic TP53 alteration:	12	39
4) MDS-IB1, MDS-IB-2, MDS-F with monoallelic TP53 alteration	14	36

Type	Median survival	progression to AML %
B) Morphologically defined:		
1) MDS-LB-SLD	69	4
2) MDS-LB-MLD	41	11
3) MDS, hypoplastic	45	13
4) MDS-IB1	24	19
5) MDS-IB2	15	32
6) MDS-F	9	37

B

MDS, genetically defined, no AML-defining cytogenetic or molecular finding (NPM1, bZIP CEBPA)

- 1) **MDS del(5q)**
PB blasts <2%, BM blasts <5%, uni or multilineage dysplasia, del(5q) either isolated or with one other non-chromosome-7 aberration, no biTP53 alteration
- Provisional subtype: with SF3B1/RS
- Provisional subtype: with TP53 monoallelic
- 2) **MDS with SF3B1/RS**
PB blasts <2%, BM blasts <5%, SF3B1 mutation VAF >2%, uni or multilineage dysplasia, no del(5q) no chromosome 7 aberration, no complex karyotype, no biTP53alteration, no RUNX1 mutation,
Type 1: multilineage dysplasia
a) with SF3B1 mutation
b) without SF3B1 mutation or unknown mutational status
Type 2: unilineage dysplasia
a) with SF3B1 mutation
b) without SF3B1 mutation or unknown mutational status
- 3) **MDS with biallelic TP53 alteration**
PB blasts <20%, BM blasts <20%, presence of biTP53 alteration
- 4) **MDS-IB1, MDS-IB-2, MDS-F, with monoallelic TP53 alteration (VAF >10%)**

MDS, morphologically defined, no AML-defining cytogenetic or molecular finding (NPM1, bZIP CEBPA)

- 1) **MDS-LB-SLD**
PB blasts <2%, BM blasts <5%, unilineage dysplasia, no del(5q), no SF3B1 mutation, ring sideroblasts <15%, no biTP53 alteration, no hypocellularity
- 2) **MDS-LB-MLD**
PB blasts <2%, BM blasts <5%, multilineage dysplasia, no del(5q), no SF3B1 mutation, ring sideroblasts <15%, no biTP53 alteration, no hypocellularity
- 3) **Hypoplastic MDS**
PB blasts <2%, BM blasts <5%, uni- or multilineage dysplasia, no del(5q), no SF3B1 mutation, ring sideroblasts <15%, no biTP53 alteration, histologically proven hypocellularity
- 4) **MDS-IB1**
PB blasts <5%, BM blasts 5-9%, no biTP53 alteration, no TP53 alteration (or VAF <10%)
- 5) **MDS-IB2**
PB blasts <19%, BM blasts 10-19%, no biTP53 alteration, no TP53 alteration (or VAF <10%)
- 6) **MDS-F**
PB blasts <19%, BM blasts 5-19%, fibrosis Grade 2-3, no biTP53 alteration

Az egyes csoportok között idővel, a betegség progressziójával **lehet átmenet**, pl:

MDS-SLD → MDS-MLD → MDS-EB1 → MDS-EB2 → secunder AML

Típus	Dysplasticus vonalak száma	Cytopeniák	Gyűrű sideroblastok aránya a csontvelőben az erythroid vonalban	Blastok aránya	Cytogenetika
MDS-SLD	1	1 vagy 2	<15%	Vér <1% CSV <5%	Bármilyen (kivéve izolált 5q deléció)
MDS-MLD	2-3	1-3	<15%	Vér <1% CSV <5%	Bármilyen (kivéve izolált 5q deléció)
MDS-RS-SLD	1	1-2	≥15%	Vér <1% CSV <5%	Bármilyen (kivéve izolált 5q deléció)
MDS-RS-MLD	2-3	1-3	≥15%	Vér <1% CSV <5%	Bármilyen (kivéve izolált 5q deléció)
MDS izolált 5q delécióval	1-3	1-2	Bármennyi	Vér <1% CSV <5%	5q deléció ± 1 chromosomális eltérés (kivéve -7 vagy 7q del)
MDS-IB1	0-3	1-3	Bármennyi	Vér 2-4% CSV 5-9%	Bármilyen
MDS-IB2	0-3	1-3	Bármennyi	Vér 5-19% CSV 10-19%	Bármilyen

MDS rizikóbesorolása

Revised International Prognostic Scoring System (R-IPSS)

	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cytogenetika	Nagyon jó	-	Jó	-	Közepes	Rossz	Nagyon rossz
CSV blast (%)	≤2	-	2-5	-	5-10	>10	-
Hemoglobin	≥100	-	80-100	<80	-	-	-
Thrombocyta	≥100	50-100	<50	-	-	-	-
ANC	≥0,8	<0,8	-	-	-	-	-

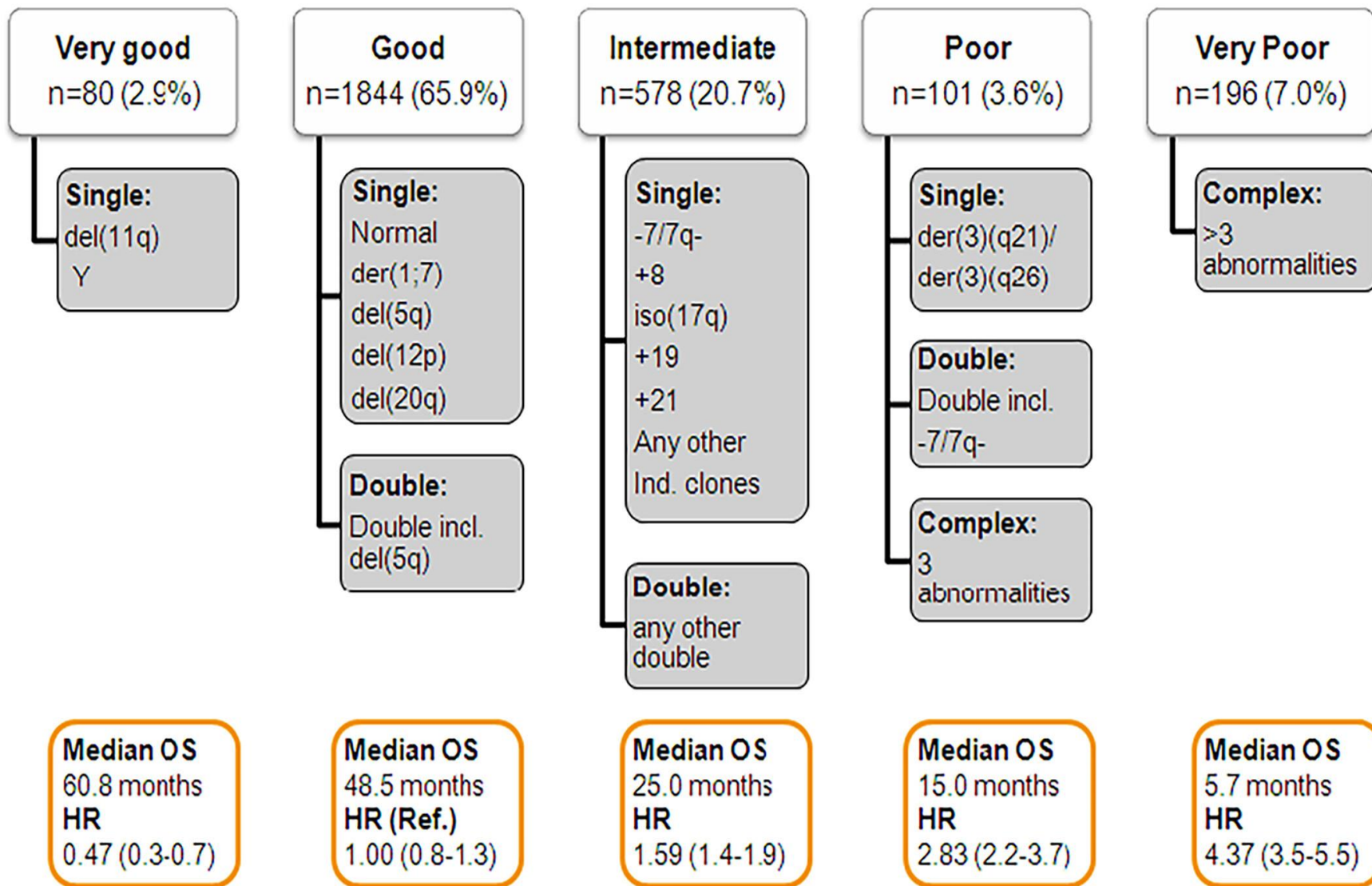
R-IPSS értékelése

R-IPSS pont	R-IPSS Kategória (betegek %-a)	Várható összesített túlélés aktív kezelés nélkül (évek)	AML-be történő transzformációig várható idő aktív kezelés nélkül (évek)
≤1,5	Nagyon alacsony (19%)	8,8	n/a
<1,5 ≤3	Alacsony (38%)	5,3	10,8
>3 ≤4,5	Közepes (20%)	3	3,2
>4 ≤6	Magas (13%)	1,6	1,4
>6	Nagyon magas (10%)	0,8	0,7

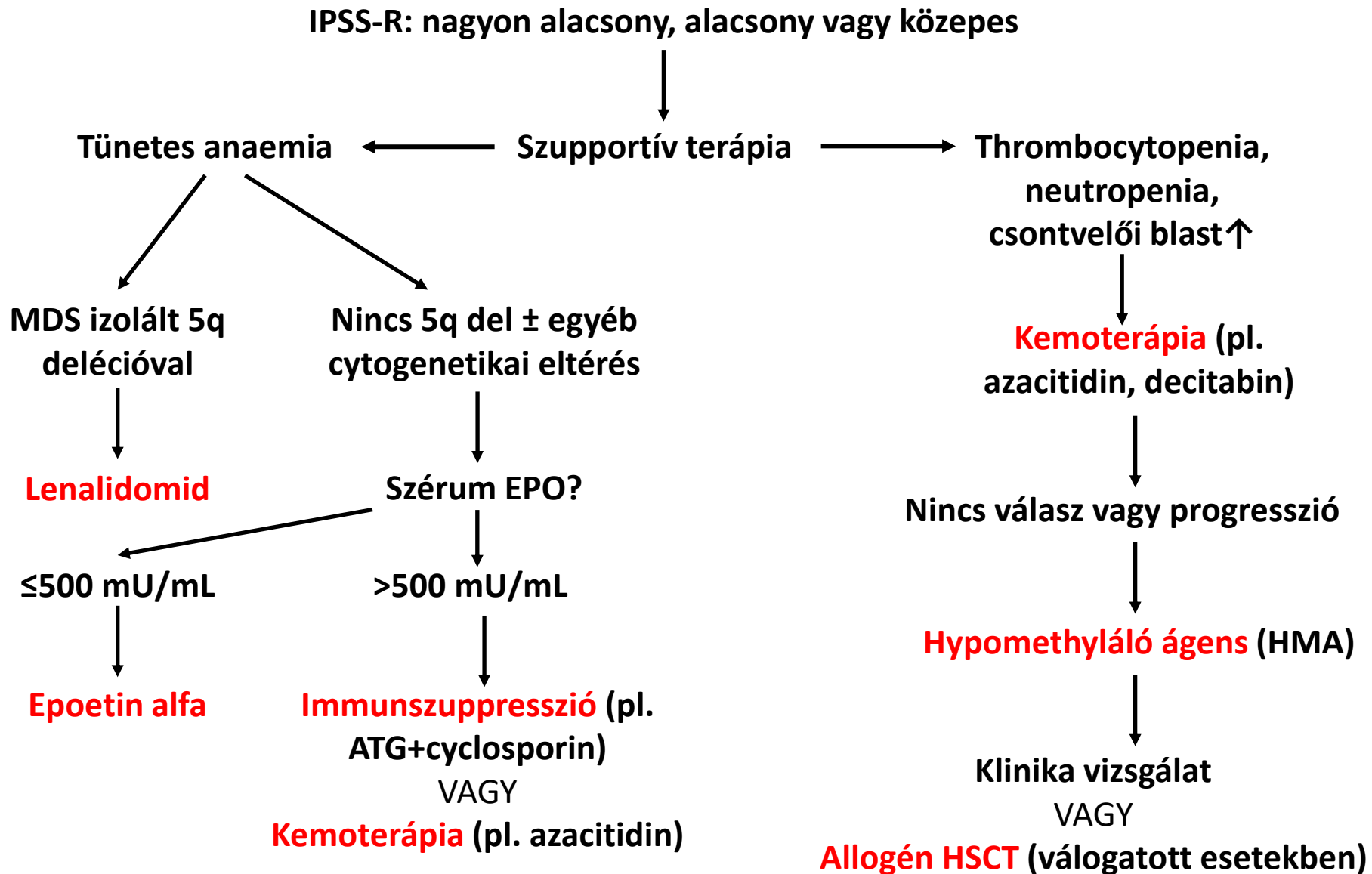
IPSS-M rizikó kategóriák és klinikai eredmények

Risk category	Median leukemia-free survival, y	Median overall survival, y	AML transformation by 1 year, %
Very low (14% of all patients)	9.7	10.6	0
Low (32%)	5.9	6.0	1.7
Moderately low (11%)	4.5	4.6	4.9
Moderately high (11%)	2.3	2.8	9.5
High (14%)	1.5	1.7	14.3
Very high (18%)	0.7	1.0	28.2

Cytogenetic Scoring System in MDS



Kis/közepes rizikójú MDN kezelése



Magas rizikójú MDN kezelése

IPSS-R: magas vagy nagyon magas



Igen

← Alkalmos allogén HSCT-re? →

Nem

Allogén HSCT

VAGY

Kemoterápia + allogén HSCT



Refrakter/relapszus



Ismételt allogén HSCT

VAGY

Kemoterápia (pl. azacitidin)

VAGY

Klinikai vizsgálat

Kemoterápia (pl. azacitidin,

decitabin)

VAGY

Klinikai vizsgálat



Refrakter



Klinikai vizsgálat

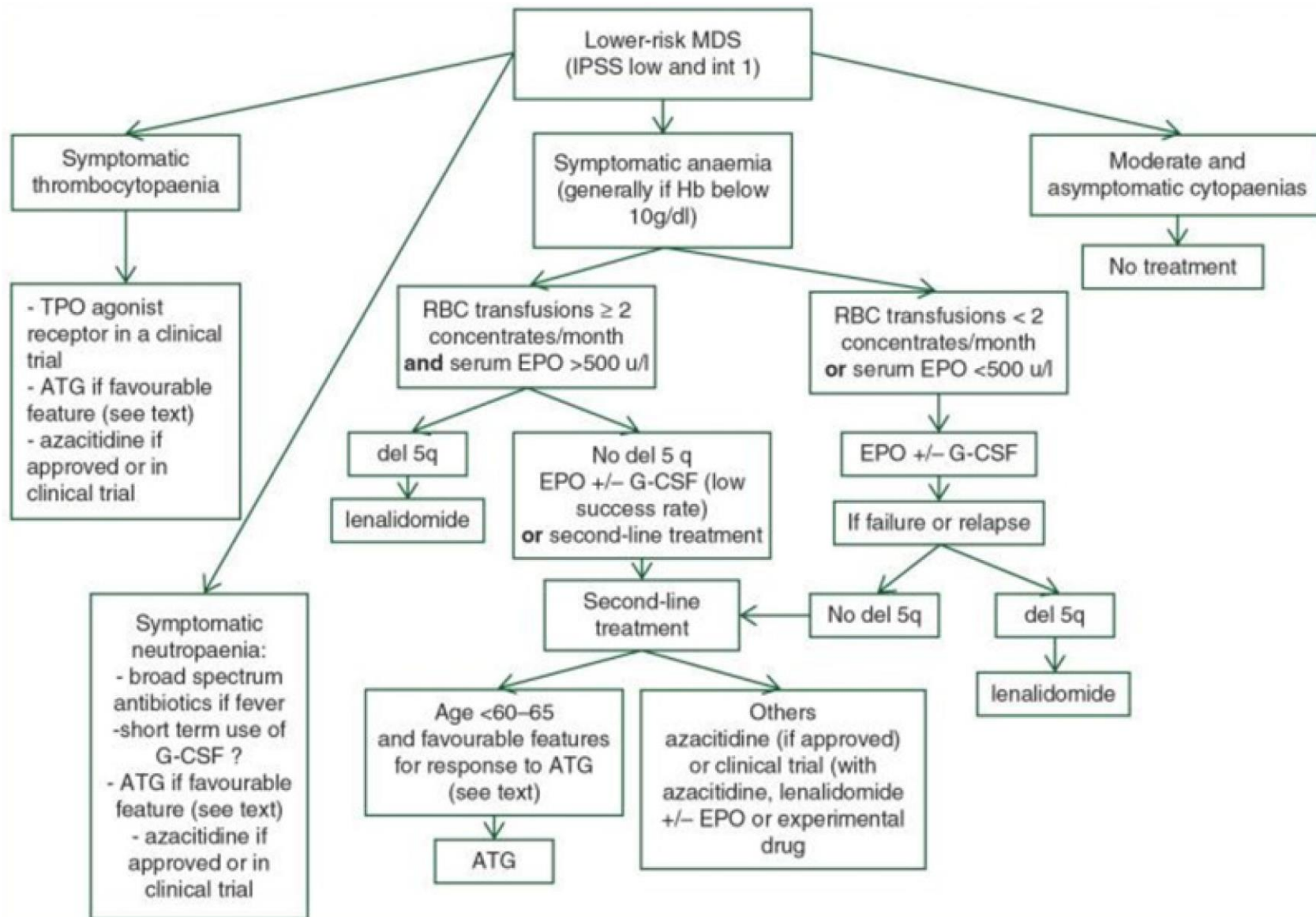
VAGY

Best supportive care

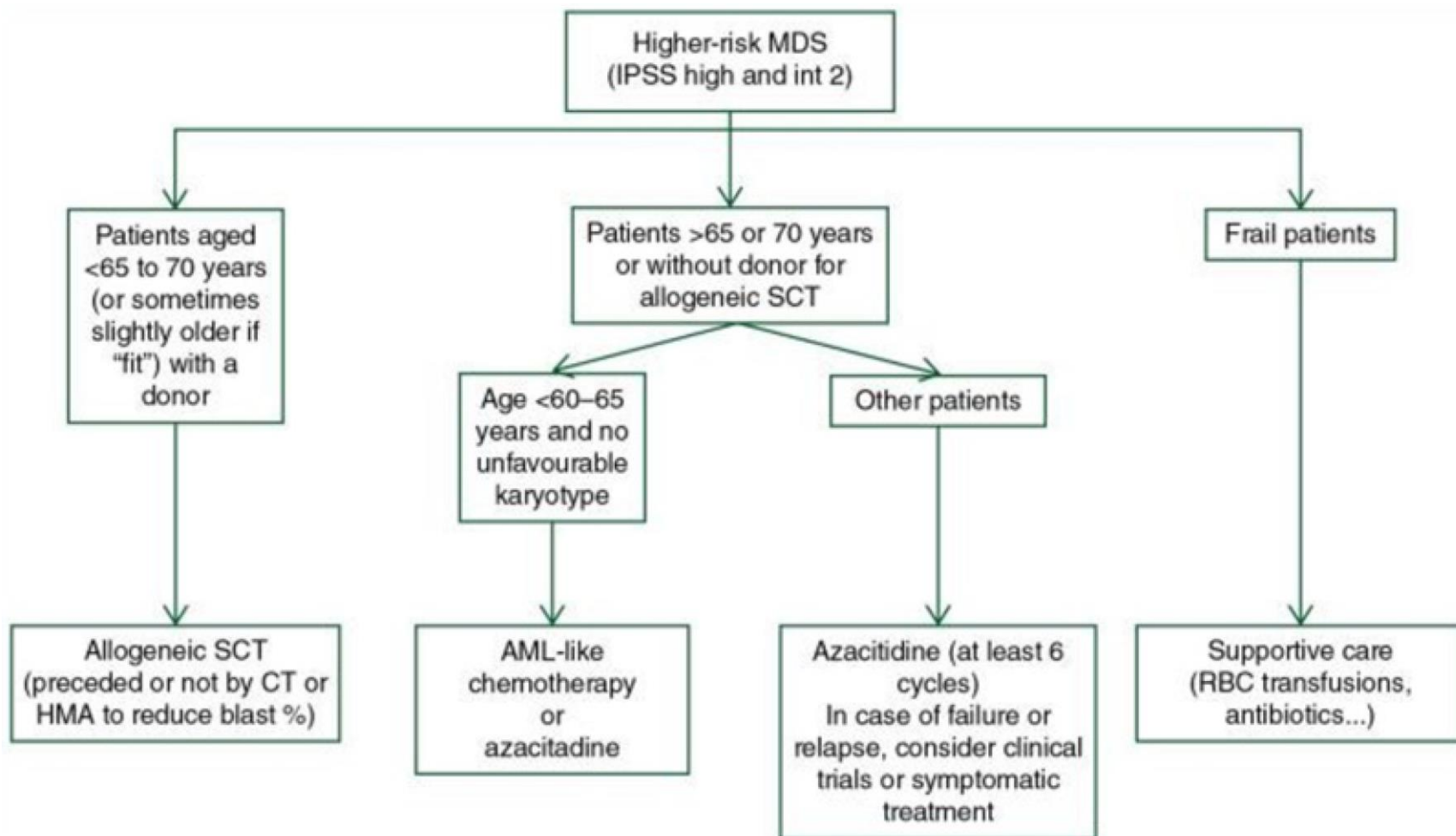
Szupportív terápia MDN-ban

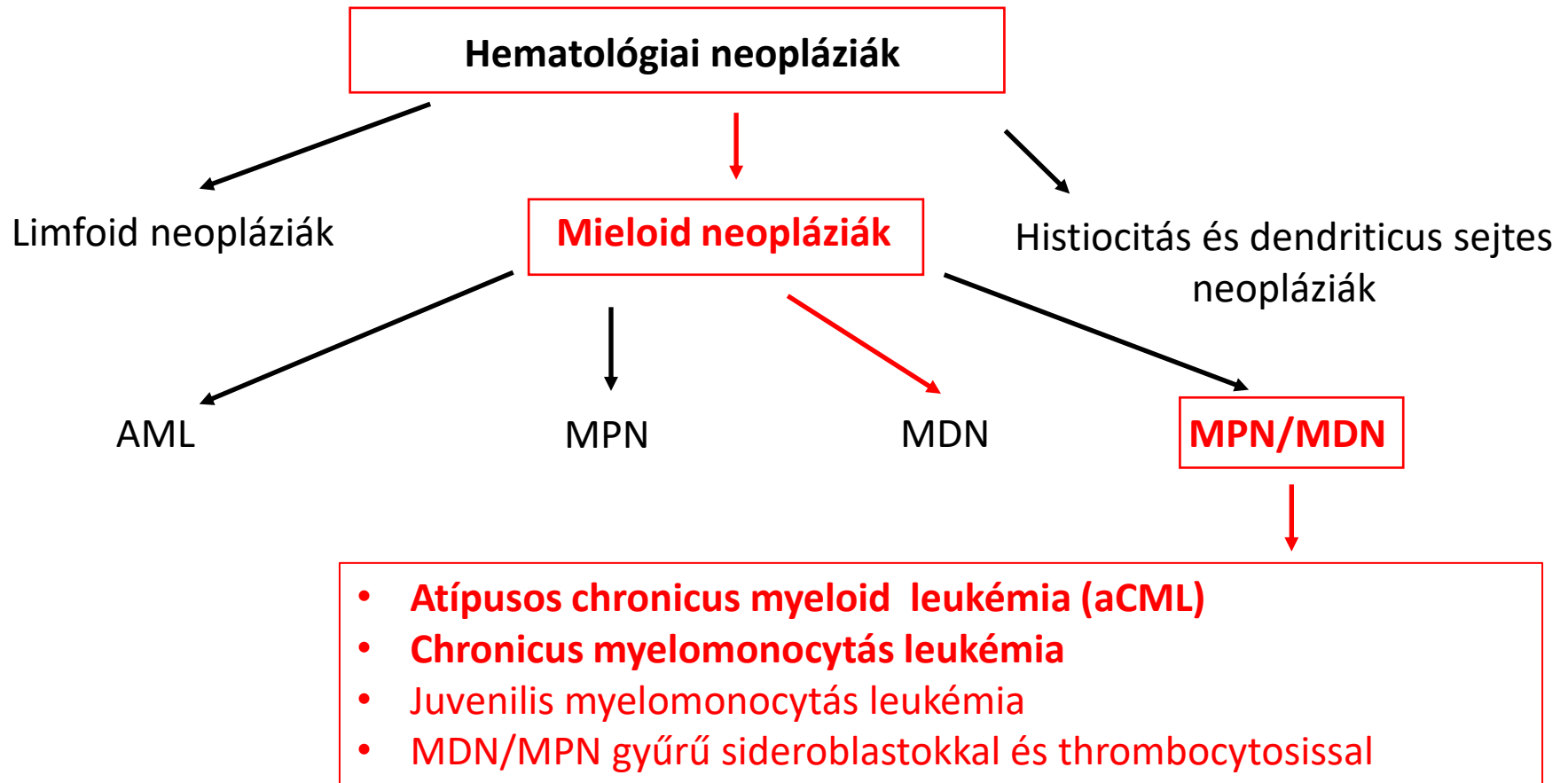
- **Haemoszubsztitúció:**
 - Vörösvérsejt koncentrátum → tüneteket okozó anaemia
 - Thrombocyta készítmény → vérzéssel járó thrombocytopenia, vagy <10 G/L alatti thrombocytopenia
- **Vas-kelátorok** (pl. p.o. deferoxamin) → transzfúziókkal járó vasterhelés csökkentésére
 - Ha >20-30 vörösvérsejt transzfúzióban részesült a beteg
 - Ha transzplantációra várományos
 - Ha **alacsony rizikójú** a betegsége (R-IPSS nagyon alacsony vagy alacsony)
- **Antimikróbás szerek** → csak **zajló infekciók esetén**, profilaxisra nem
- **Cytokinek**
 - **EPO** → csökkent szérum EPO szint esetén
 - **G-CSF** → Neutropenia és visszatérő infekciók esetén
- Pszichológiai, életmódbeli tanácsadás

Javasolt kezelési algoritmus MDN-ban: 2026



Javasolt kezelési algoritmus MDN-ban: 2026





A chronicus myelomonocytás leukemia (CMML) diagnosztikai kritériumai: ICC-WHO és ELN 2022

Monocytosis defined as monocytes $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and $\geq 10\%$ of the WBC

Cytopenia (thresholds same as MDS)*

Blasts (including promonocytes) $< 20\%$ of the cells in blood and bone marrow

Presence of clonality: abnormal cytogenetics and/or presence of at least one myeloid neoplasm associated mutation of at least 10% allele frequency†

In cases without evidence of clonality, monocytes $\geq 1.0 \times 10^9/L$ and $> 10\%$ of the WBC, and increased blasts (including promonocytes),‡ or morphologic dysplasia, or an abnormal immunophenotype consistent with CMML would be required for its diagnosis.

Bone marrow examination with morphologic findings consistent with CMML (hypercellularity due to a myeloid proliferation often with increased monocytes), and lacking diagnostic features of acute myeloid leukemia, MPN or other conditions associated with monocytosis§

No *BCR::ABL1* or genetic abnormalities of myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions

*A small proportion of cases may show only borderline or no cytopenia usually in early phase disease.

†Based on International Consensus Group Conference, Vienna, 2018.²⁶⁰

‡Increased blasts: $\geq 5\%$ in the bone marrow and/or $\geq 2\%$ in the peripheral blood.

§For cases lacking bone marrow findings of CMML, a diagnosis of CMUS could be considered. If cytopenia is present, a diagnosis of CCMUS could be entertained. In these diagnostic settings, however, an alternative cause for the observed monocytosis would have to be excluded based on appropriate clinicopathologic correlations.

A chronicus myelomonocytás leukemia (CMML) diagnosztikai kritériumai: ICC-WHO és ELN 2022

Prerequisite criteria

1. Persistent absolute ($\geq 0.5 \times 10^9/L$) and relative ($\geq 10\%$) peripheral blood monocytosis.
2. Blasts constitute $< 20\%$ of the cells in the peripheral blood and bone marrow.^a
3. Not meeting diagnostic criteria of chronic myeloid leukaemia or other myeloproliferative neoplasms.^b
4. Not meeting diagnostic criteria of myeloid/lymphoid neoplasms with tyrosine kinase fusions.^c

Supporting criteria

1. Dysplasia involving ≥ 1 myeloid lineages.^d
2. Acquired clonal cytogenetic or molecular abnormality.
3. Abnormal partitioning of peripheral blood monocyte subsets.^e

Requirements for diagnosis

- Pre-requisite criteria must be present in all cases.
- If monocytosis is $\geq 1 \times 10^9/L$: one or more supporting criteria must be met.
- If monocytosis is ≥ 0.5 and $< 1 \times 10^9/L$: supporting criteria 1 and 2 must be met.

Subtyping criteria

- Myelodysplastic CMML (MD-CMML): $WBC < 13 \times 10^9/L$
- Myeloproliferative CMML (MP-CMML): $WBC \geq 13 \times 10^9/L$

Subgrouping criteria (based on percentage of blasts and promonocytes)

CMML-1: $< 5\%$ in peripheral blood and $< 10\%$ in bone marrow

CMML-2: $5-19\%$ in peripheral blood and $10-19\%$ in bone marrow

1.^aBlasts and blast equivalents include myeloblasts, monoblasts and promonocytes.

2.^bMyeloproliferative neoplasms (MPN) can be associated with monocytosis at presentation or during the course of the disease; such cases can mimic CMML. In these instances, a documented history of MPN excludes CMML. The presence of MPN features in the bone marrow and/or high burden of MPN-associated mutations (*JAK2*, *CALR* or *MPL*) tends to support MPN with monocytosis rather than CMML.

3.^cCriteria for myeloid/lymphoid neoplasms with tyrosine kinase fusions should be specifically excluded in cases with eosinophilia.

4.^dMorphologic dysplasia should be present in $\geq 10\%$ of cells of a haematopoietic lineage in the bone marrow.

5.^eBased on detection of increased classical monocytes ($> 94\%$) in the absence of known active autoimmune diseases and/or systemic inflammatory syndromes.

Chronicus myelomonocytás leukaemia

- Definíció: Chronicus **monocytosissal** ($>0.5 \times 10^9/L$), dysplasiával jellemezhető clonalis hematopoeticus betegség, melynek oka a myeloid progenitorok fokozott érzékenysége a GM-CSF-re.
- A **leggyakoribb MDS/MPN** forma, incidenciája kb. 1:100.000.
- **Időskori betegség**, az átlagéletkor diagnóziskor 72 év.
- Heterogén betegség:
 - Esetek egy része inkább monocytosissal járó MDS-ként jellemezhető
 - Más részük inkább monocytossal és dysplasiával járó myeloproliferatív betegséggént (leukocytosis, splenomegalia, stb.) viselkedik
- Jelenleg az egyedüli **kuratív kezelése az allogén HSCT**, de a betegek jelentős része idős, alkalmatlan allogén HSCT-re.
- Jelentős blast szaporulat vagy tüneteket okozó cytopeniák, myeloproliferatív jelek (pl. splenomegalia) nélkül obszervációja is elégséges.
- **Túlélése** prognosztikai tényezőktől függően változik, **átlagosan 20-40 hónap**.
- Betegek 15-30%-ában **secunder AML-be transzformálódik** 3-5 éven belül.

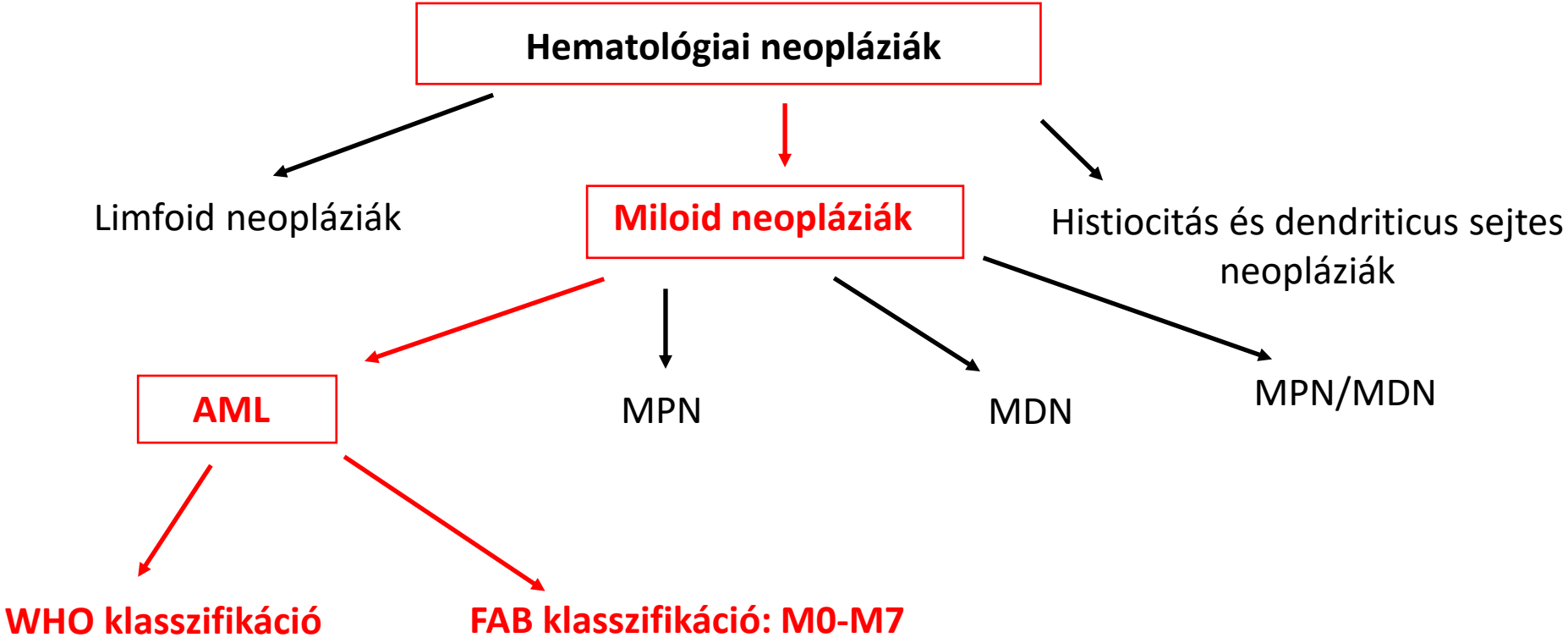
CMML altípusok, kezelésük

A chronicus myelomonocytás leukémia (CMML) diagnosztikus kritériumai és NCCN által javasolt kezelése

Altípus	Perifériás vér	Csontvelő	Kezelése
CMML-0	>0.5x10 ⁹ /L monocytosis ≥10% monocyta <2% blast	≥ 1 vonal dysplasiája <5% blast	Obszerváció
CMML-1	>0.5x10 ⁹ /L monocytosis ≥10% monocyta 2-4% blast	≥ 1 vonal dysplasiája 5-9% blast	Hypomethyláló ágens (HMA, pl. azacitidin, hydroxyurea)
CMML-2	>0.5x10 ⁹ /L monocytosis ≥10% monocyta 5-19% blast	≥ 1 vonal dysplasiája 10-19% blast, vagy Auer pálcák a blastokban	HMA±ruxolitininib, vagy allogén HSCT

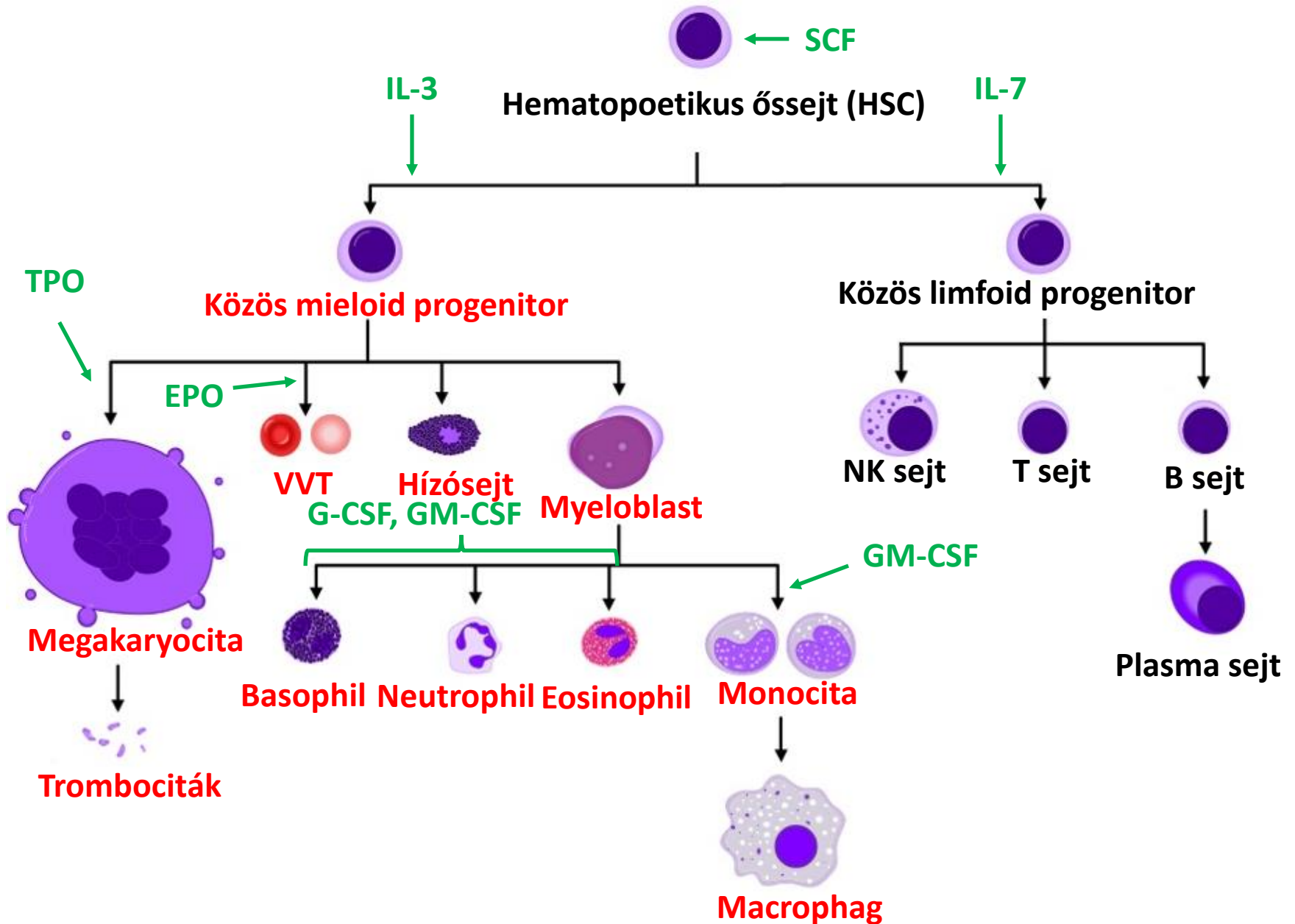
Áramlási citometrián jellemző monocyta immunfenotípus: **CD14+**, **CD16-**

CMML-ben előforduló főbb genetikai mutációk: TET2, SRSF2, ASXL1, RUNX1, NRAS, CBL, JAK2



Daniel A Arber, et al.: **The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.** *Blood.* 2016 May 19;127(20):2391-405.

Hematopoiesis

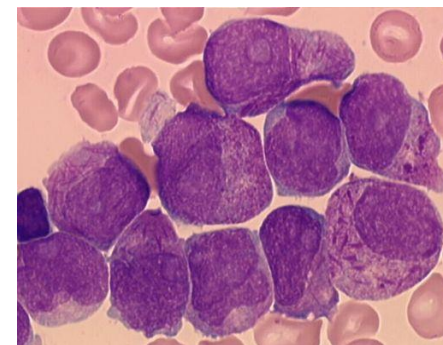


AML általános információk

- WHO 2022-es diagnosztikai kritérium: **≥10% myeloblast** a csontvelőben vagy perifériás vérben.
- A **második leggyakoribb leukémia típus** felnőttekben (ott CLL az első) és gyermekekben is (ott ALL az első).
- Viszonylag **gyakori** betegség, az éves incidencia kb. **1-5/100.000** fő.
- Az elmúlt 28 évben fokozatosan emelkedett az előfordulása (az 1990-ben mért 63.000 esetről 2017-ben 120.000 esetre)
- **Férfiakban gyakoribb.** (Férfi:nő arány $\approx 1,3$)
- **Minden korosztályban előfordul**, az **incidencia azonban a korral növekszik**, az USA-ban az AML-es betegek kb. 75%-a >65 éves.
- Az **5 éves összesített túlélés** az USA-ban **kb. 27%** (nagyban függ a beteg korától, társbetegségeitől és az AML altípusától)
- A **átlagos túlélés** az USA-ban kb. 8,5 hónap.

AML SEER 2025-as adatok

- Becsült új AML esetek 2025-ban: 22,010
 - Az összes új rákos eset %-a: 1,1
 - Az összes leukémia %-a: 32%
 - Az AML becsült halálozási száma 2025-ban: 11,090
 - Az összes rákos halálozás %-a: 1.8%
 - 5 éves túlélési %: 32.9% (2015-2021)
 - Medián életkor diagnózis idején: 68 év
-
- Magyarországon évente 300-400 új felnőtt esetet diagnosztizálnak.
 - Évente kb. 10-15 új AML-es gyerek kerül felismerésre.



Tünetek

- A vérképben leukémiára típusos eltérések: **leukocytosis + csontvelő elégtelenség jelei** (anaemia, thrombocytopenia)
- Leggyakoribb tünetek:
 - Láz, visszatérő fertőzések
 - Petechiák, purpurák
 - Fáradékonyság
 - Anorexia, fogyás
 - Csontfájdalom
 - Bőr laesiók („leukemia cutis”)
 - Fogíny duzzanat



Leukemia cutis egy AML-es beteg felkarján.

Leukémiás infiltráció egy AML-e beteg fogínyében.

Diagnosztika

Anamnézis, fizikális vizsgálat

Laborvizsgálatok:

- **Vérkép + retikulocita, vérkenet**
- Máj- és vesefunkció
- LDH
- Húgysav
- Vírus szerológia (HBV, HCV, HIV, **CMV**, EBV)
- **Alvadási tesztek** (APTI, TI, PI, fibrinogen)
- Vércsoport szerológia



Csontvelő biopszia és aspiráció → Szövettan, ármalási citometria, teljes molekuláris és genetikai vizsgálat, citogenetika

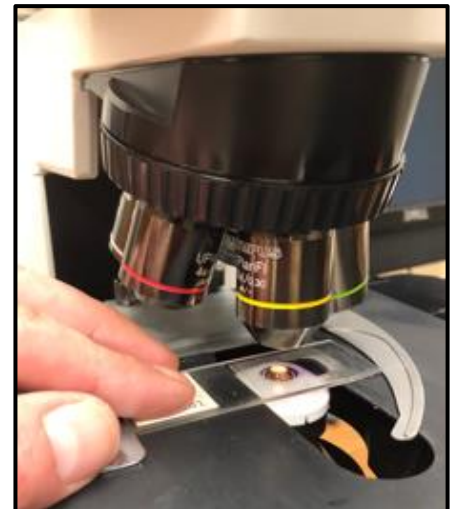
HLA-tipizálás (az allogén-HSCT-re alkalmas betegeknél)

Lumbal punctio (Központi idegrendszeri manifesztáció?) csak akkor ha KIR manifesztáció erős gyanúja merül fel!

Kardiális állapot felmérése (EKG, echocardiographia)

PET/CT, ha extramedullaris érintettség is felmerül

Hasi UH és mellkas röntgen



Az AML és az MPAL sejtfelszíni és citoplazmatikus diagnosztikus markerei

Diagnosis of AML	
Diagnosis of AML	
Precursor marker	CD34, CD117, HLA-DR
Myeloid markers	Cytoplasmic MPO, CD33, CD13
Myeloid maturation markers	CD11b, CD15, CD64, CD65
Monocytic markers	CD14, CD36, CD64, CD4, CD38, CD11c
Megakaryocytic markers	CD41 (glycoprotein IIb/IIIa), CD61 (glycoprotein IIIa), CD36
Erythroid markers	CD235a (glycophorin A), CD71, CD36
Diagnosis of MPAL	
Myeloid lineage	MPO (flow cytometry, immunohistochemistry or cytochemistry), or monocytic differentiation (at least 2 of the following: non-specific esterase cytochemistry, CD11c, CD14, CD64, lysozyme), or at least two myeloid markers, ie, CD177, CD33, CD13
T-lineage	Strong cytoplasmic CD3 (with antibodies to CD3 ε chain) or surface CD3
B-lineage ^g	Strong CD19 with at least one of the following strongly expressed: cytoplasmic CD79a, cCD22 or CD10, or weak CD19 with at least two of the following strongly expressed: CD79a, cCD22 or CD10
Core MRD markers	
	CD34, CD117, CD45, CD33, CD13, CD56, CD7, HLA-DR If monocytic: CD64, CD11b, CD4 (in addition)

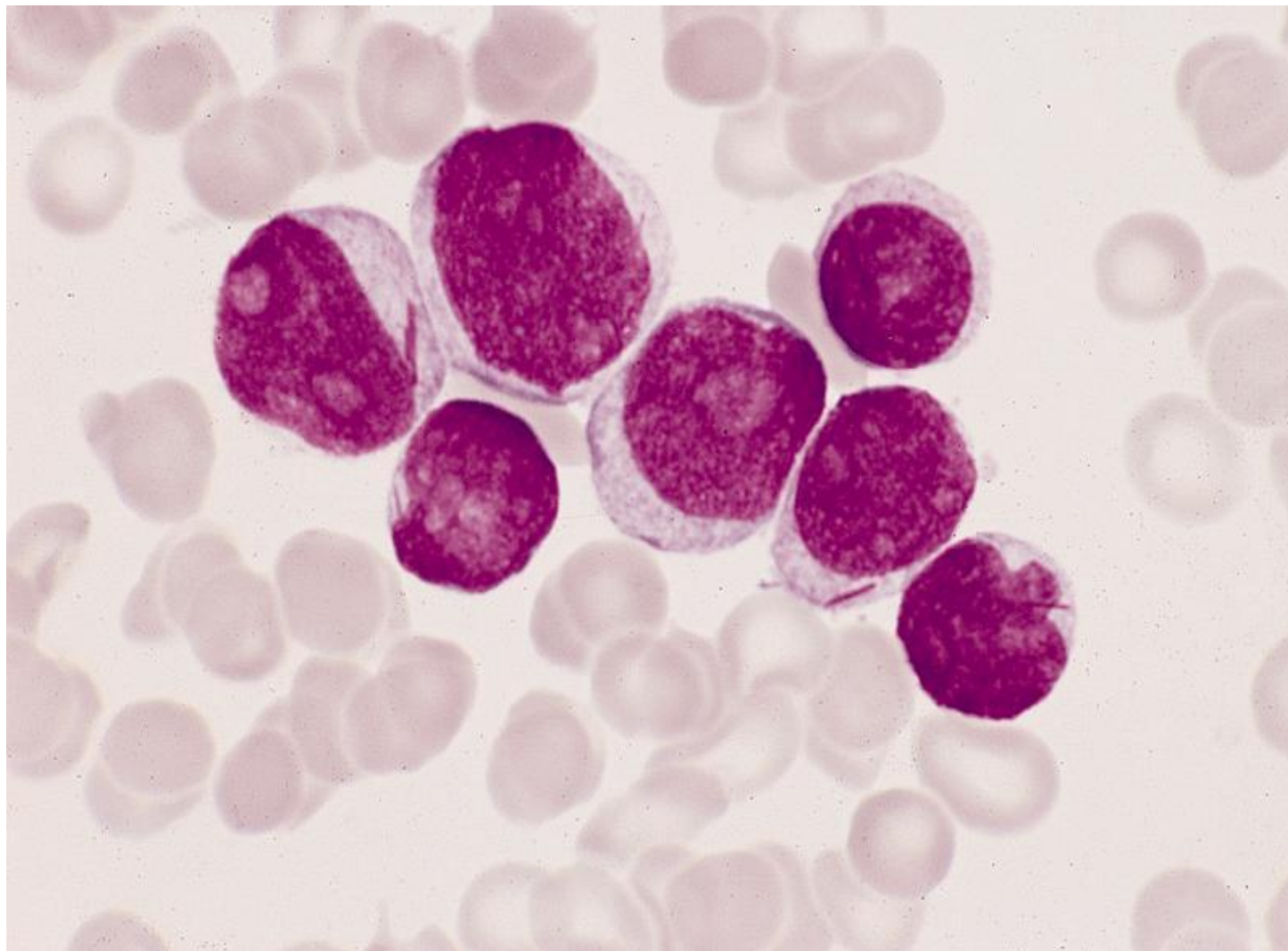
Immunfenotipizálás

Sejtvonal	Markerek
Precursor markerek	CD34 , CD38, CD117, CD133, HLA-DR
Granulocyta markerek	CD13, CD15, CD16 , CD33, CD65, cytoplasmaticus myeloperoxidáz (cMPO)
Monocyta markerek	Nonspecificus észteráz (NSE), CD11c, CD14 , CD64, lizozim, CD4, CD11b, CD36, NG2 homológ
Megakaryocyta markerek	CD41 (glikoprotein IIb), CD61 (glikoprotein IIIa), CD42 (glikoprotein 1b)
Erythroid markerek	CD235a (glikoforin A), <u>CD36, CD71, CD105</u>

Hartmut Döhner, et al.: **Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet.**

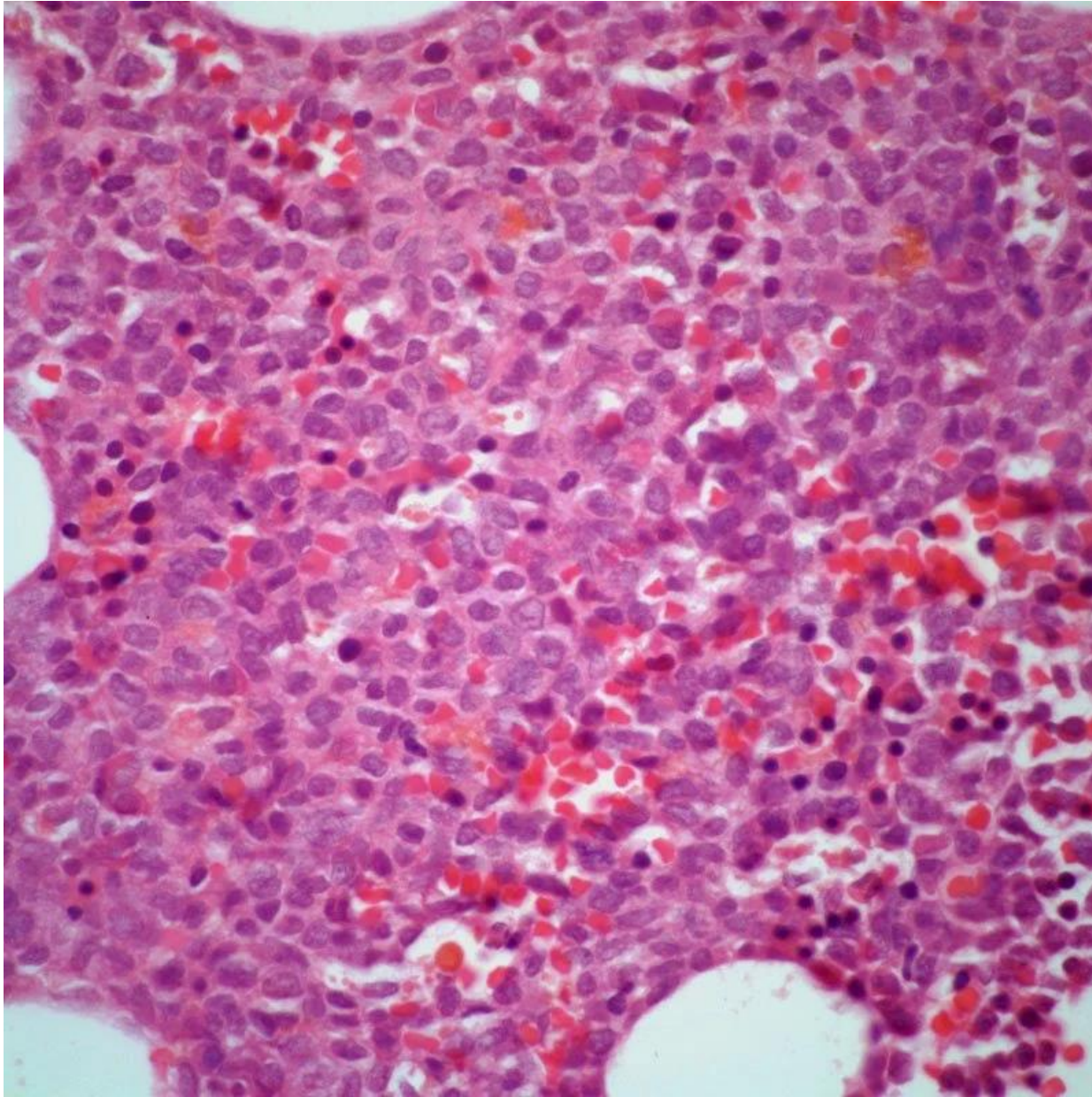
Blood. 2010 Jan 21;115(3):453-74.

Perifériás vérkenet



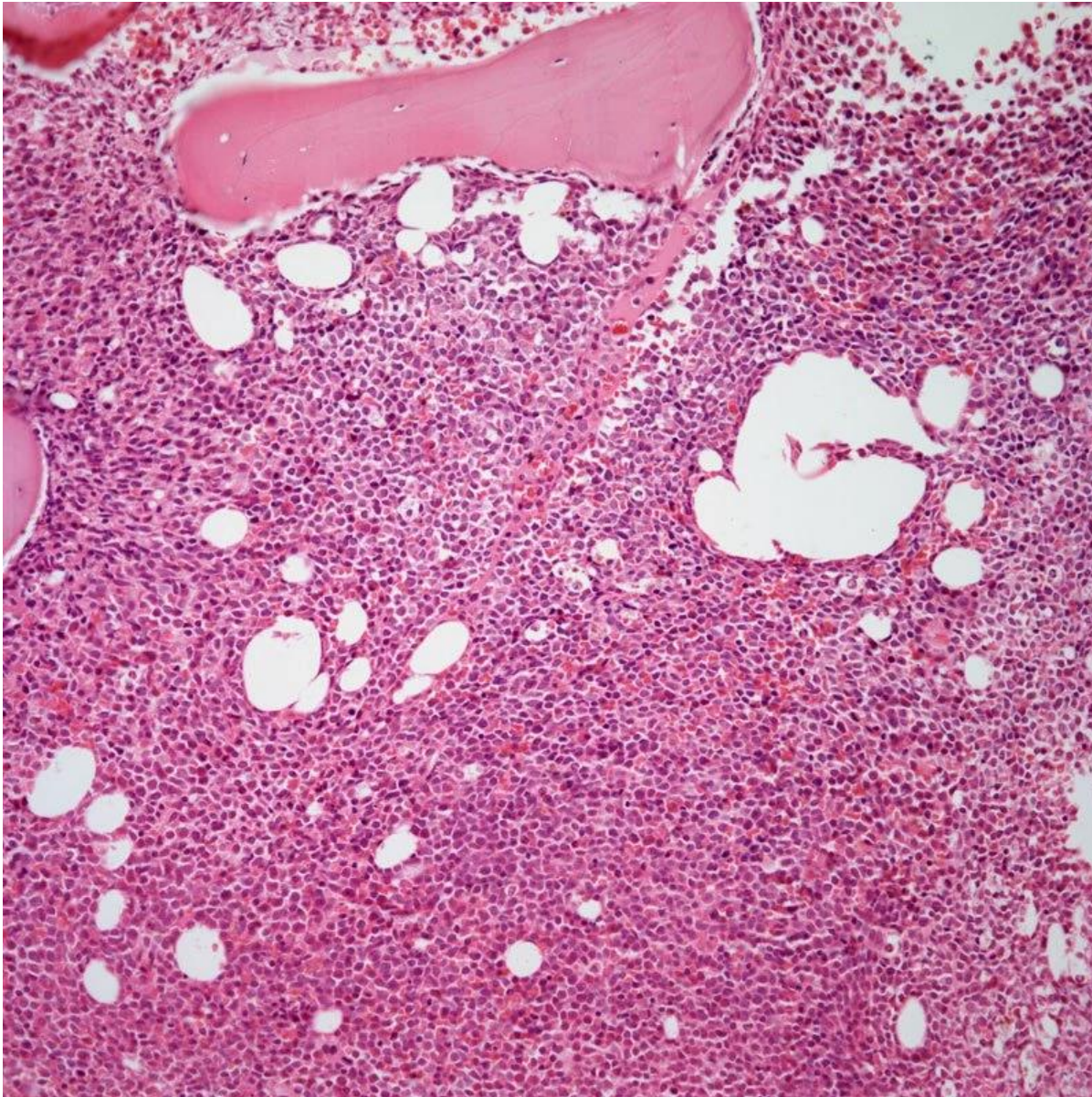
Myeloblastok egy AML-es beteg perifériás vérében (AML-M1). **Auer-pálcsák** is láthatók 3 blast cytoplasmájában (pálcsika alakú zárványok).

Csontvelő aspirátum



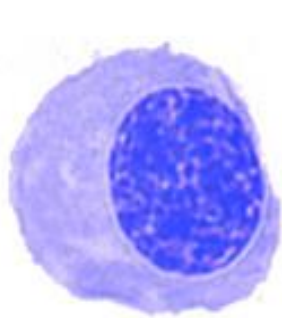
Éretlen AML-es blastok a csontvelőben

Csontvelő szövettan



Hypercellularis csontvelő,
AML-es blastok diffúz
infiltrációja látható

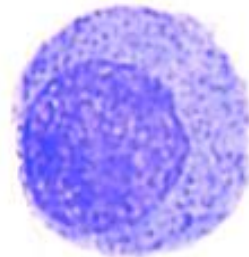
Granulopoesis



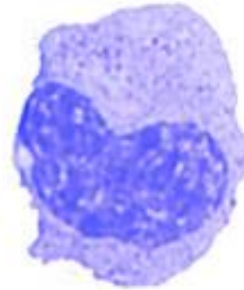
Mieloblast



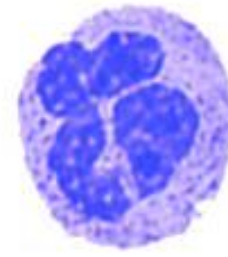
Promielocita



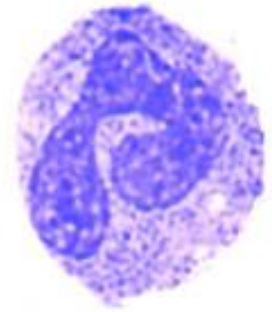
Mielocita



Metamielocita



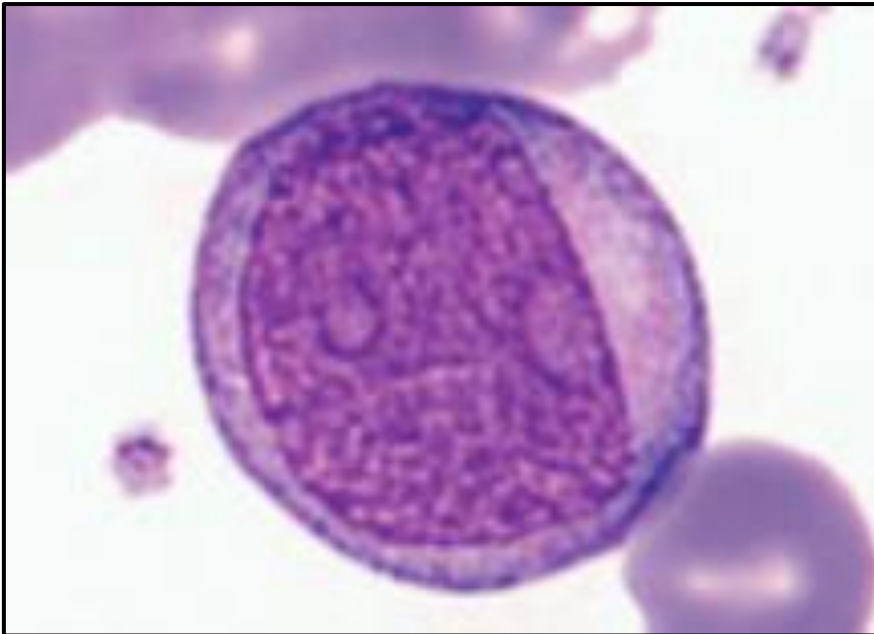
Band



Segmentált

	Mieloblast	Promielocita	Mielocita	Metamielocita	Band	Segmentált
Csontvelő	0.1-2%	2-4%	8.5-17%	7-25%	9-15%	4-11%
Perfériás vér	Neoplasia vagy G-CSF hatás	Neoplasia vagy G-CSF hatás	Gyulladás, neoplasia, vagy G-CSF hatás	Gyulladás, neoplasia, vagy G-CSF hatás	normális	normális

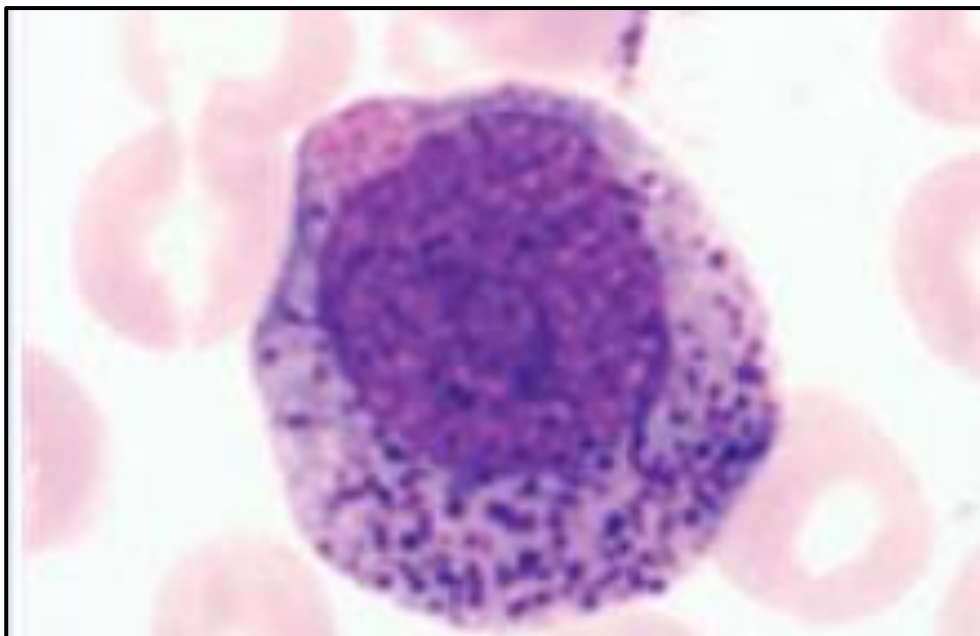
Mieloblastok



Mieloblast:

- 12-18 μm (közepes méretű)
- Nagy, ovulált nucleus
- N/C arány $\approx 80\%$
- Nem-aggregált, finom heterochromatin
- Számos nucleolus
- Cytoplasmában nincsenek granulumok

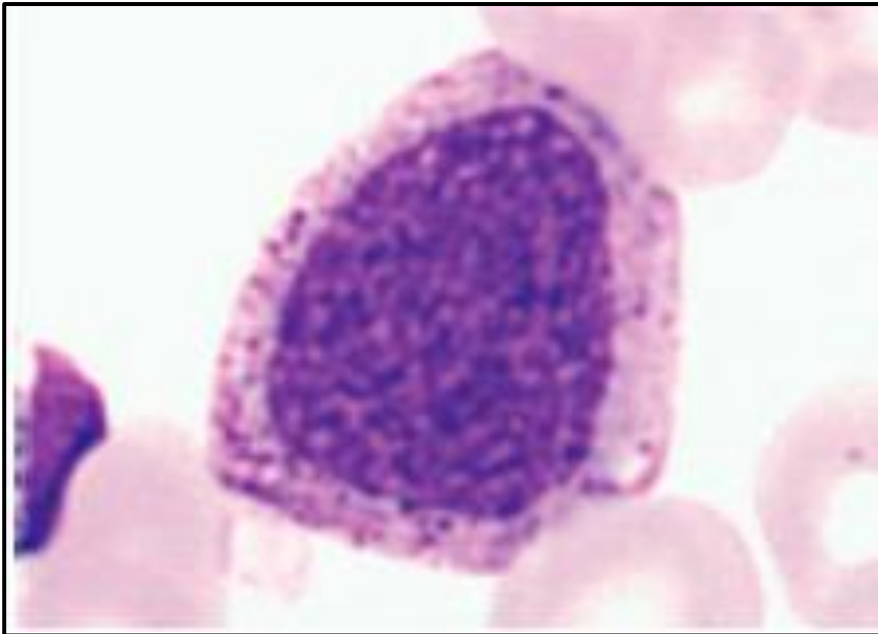
Promielociták



Promielocita:

- 14-24 μm (nagy méretű)
- Kerek vagy ovális nucleus
- N/C arány $\approx 70\%$
- Finom heterochromatin
- Számos nucleolus
- Kevésé basophil cytoplasma
- Azurophil granulomok a cytoplasmában

Mielociták



Mielocita:

- 10-18 μm (közepes méretű)
- Ovális vagy kissé behúzódtott nucleus
- N/C arány $\approx 60\%$
- Durvább chromatin
- Nincs látható nucleolus
- Acidophil cytoplasma
- Azurophil és specificus (secunder) granulumok

AML FAB klasszifikáció

- Az 1976-os **Francia-Amerikai-Britt klasszifikáció** kizárólag a leukémiás sejtek morfológiája alapján osztályozza a betegségeket.
- A betegség altípusait **M0-M7**-ig jelölik:
 - M0: Nem differenciált AML ≈5%
 - M1: AML minimális differenciációval ≈15%
 - M2: AML differenciációval ≈25%
 - **M3: Akut promielocitás leukémia (APL)** ≈10%
 - M4: Akut mielomonocitás leukémia ≈20%
 - M4 eos: Akut mielomonocitás leukémia eozinofíliával
 - M5 (5a, 5b): Akut monocitás leukémia ≈10%
 - M6: Akut eritroid leukémia ≈5%
 - M7: Akut megakaryoblastos leukémia ≈5%
 - (M8: Akut bazofil leukémia – csak javasolt kategória)

AML klasszifikáció

Általános klasszifikáció: Az *International Consensus Classification of AML* a korábban revideált 4. WHO klasszifikációt frissíti.

Az új klasszifikáció az AML meghatározásánál új **blasztarány-küszöbértékeket** és betegséget meghatározó **genetikai eltéréseket** vezet be, mellyel a citogenetikai és mutációs profil-alapú besorolást bővíti.

A genetikai eltérések jelentős hatással vannak a klinikai lefolyásra, mely indokolja a klasszifikációban való hangsúlyos szerepüket.

Egyéb klinikai jellemzők (pl. terápia-asszociált, MDN vagy MDN/MPN talaján kialakult, csírasejtes mutációval asszociált formák) a **betegség minőségi jelzőiként** vannak feltüntetve.

A blasztarányok határértékének változása: Specifikus AML altípust definiáló rekurrens genetikai eltérések esetében (kivéve a t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR:ABL1) az AML diagnózisa $\geq 10\%$ csontvelői vagy perifériás blasztaránnal felállítható.

A 10%-os blaszthatár vonatkozik a már korábban is AML-t definiáló eltérésekre is (PML:RARA, CBFB:MYH11, RUNX1:RUNX1T1).

A CML akcelerált fázisával való átfedés elkerülése végett a **BCR:ABL1** esetében **$\geq 20\%$ blasztarány szükséges az AML kimondásához.**

AML klasszifikáció

Általánosságban egyéb AML szubtypusok esetében $\geq 20\%$ blasztarány szükséges a diagnózis felállításához, azonban az **MDS/AML** esetében **bizonyos genetikai eltérések** mellett **10-19% csontvelői blasztarány** is már elégséges.

Ezen esetek az AML és az MDS határán helyezkednek el, prognózisuk is ennek megfelelő.

Az MDS/AML diagnózissal rendelkező betegek mind AML-es, mind MDS-es klinikai vizsgálatokba beválogathatók.

Kórelőzmény: Fontos változás, hogy a korábbi mielodiszplázia-asszociált AML (AML-MRC) és a terápia-asszociált AML **kikerült** a besorolásból.

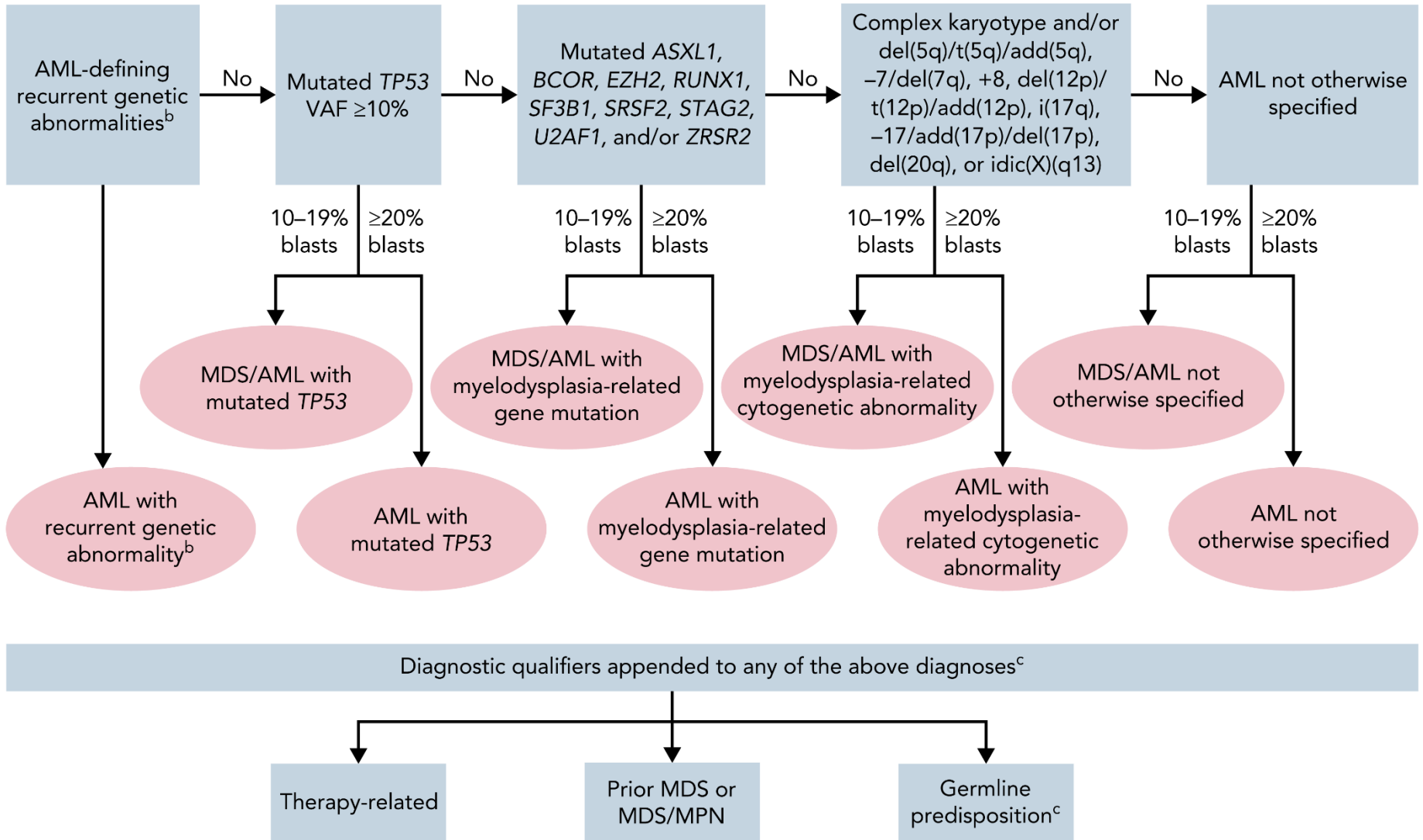
Újabb adatok alapján a **genetikai eltérések** szerepe **meghatározóbb**, mint a **kórelőzményé** (de novo, MDS-t vagy MDS/MPN-t követő szekunder, vagy terápia-asszociált AML).

A **diszplastikus morfológia**, mely jelenleg az AML-MRC kritériuma, **nem független prognosztikai faktor** a klinikai kimenetelt illetően.

Így ezen tényezők már **nem AML alcsoportot definiáló**, hanem **minőségi jellemzőként** vannak feltüntetve.

Az International Consensus Classification hierarchikus AML klasszifikációja

≥10% myeloid blasts or blast equivalents in the bone marrow or blood^a



AML és kapcsolódó neopláziák, nem egyértelműen besorolható akut leukémia

AML and related neoplasms	
<p>AML with recurrent genetic abnormalities (requiring ≥10% blasts in BM or PB)*</p> <ul style="list-style-type: none"> • APL with t(15;17)(q24.1;q21.2)/<i>PML::RARA</i>⁺ • AML with t(8;21)(q22;q22.1)/<i>RUNX1::RUNX1T1</i> • AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/<i>CBFB::MYH11</i> • AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/<i>MLLT3::KMT2A</i>[‡] • AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/<i>DEK::NUP214</i> • AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/<i>GATA2, MECOM(EVI1)</i>[§] • AML with other rare recurring translocations • AML with mutated <i>NPM1</i> • AML with in-frame bZIP mutated <i>CEBPA</i>[¶] • AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/<i>BCR::ABL1</i>[*] 	<p>Myeloid sarcoma</p> <p>Acute leukemia of ambiguous lineage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acute undifferentiated leukemia • MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2)/<i>BCR::ABL1</i> • MPAL with t(v;11q23.3)/<i>KMT2A</i>-rearranged • MPAL, B/myeloid, not otherwise specified • MPAL, T/myeloid, not otherwise specified
<p>Categories designated AML (if ≥20% blasts in BM or PB) or MDS/AML (if 10-19% blasts in BM or PB)</p> <ul style="list-style-type: none"> • AML with mutated <i>TP53</i>[#] • AML with myelodysplasia-related gene mutations Defined by mutations in <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2</i> • AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities^{**} • AML not otherwise specified 	<p>Myeloid proliferations related to Down syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome • Myeloid leukemia associated with Down syndrome <p>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm</p>
<p>Diagnostic qualifiers^{††}</p> <p>Therapy-related^{‡‡}</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prior chemotherapy, radiotherapy, immune interventions <p>Progressed from MDS</p> <ul style="list-style-type: none"> • MDS should be confirmed by standard diagnostics and >3 mo prior to AML diagnosis <p>Progressed from MDS/MPN (specify type)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MDS/MPN should be confirmed by standard diagnostics and >3 mo prior to AML diagnosis <p>Germline predisposition (specify type)</p>	

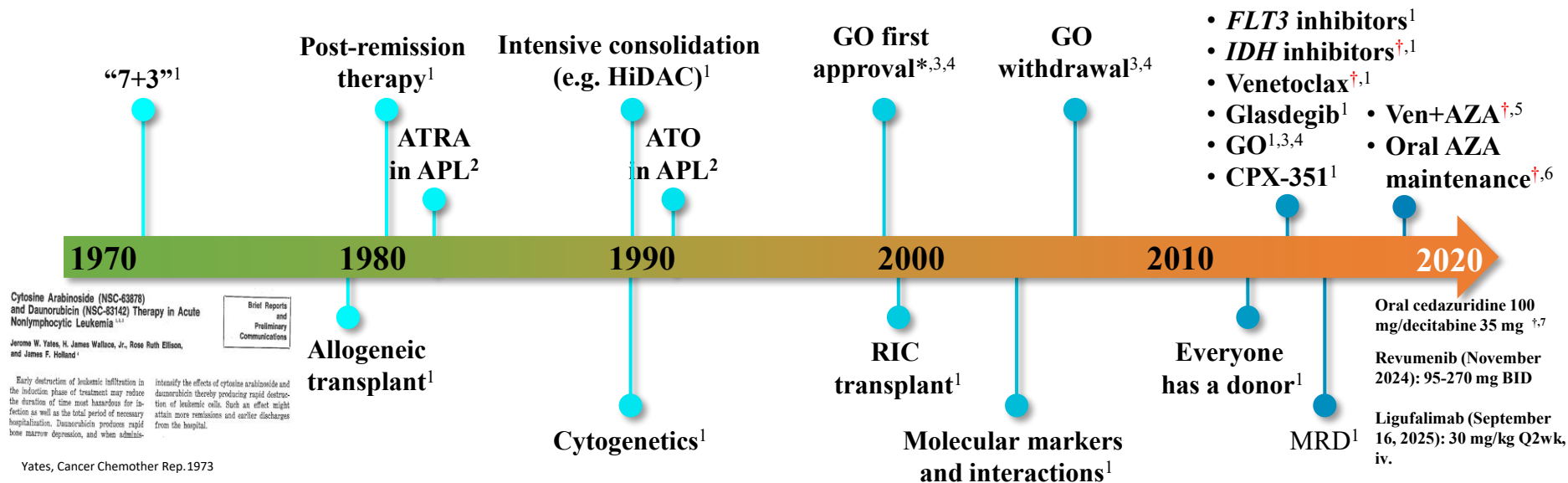
A 2022-es ELN genetikai-alapú rizikóstratifikáció a diagnózis idején

Risk category†	Genetic abnormality
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> • t(8;21)(q22;q22.1)/<i>RUNX1::RUNX1T1</i>^{†,‡} • inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB::MYH11</i>^{†,‡} • Mutated <i>NPM1</i>^{†,§} without <i>FLT3</i>-ITD • bZIP in-frame mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> • Mutated <i>NPM1</i>^{†,§} with <i>FLT3</i>-ITD • Wild-type <i>NPM1</i> with <i>FLT3</i>-ITD (without adverse-risk genetic lesions) • t(9;11)(p21.3;q23.3)/<i>MLLT3::KMT2A</i>^{†,¶} • Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	<ul style="list-style-type: none"> • t(6;9)(p23.3;q34.1)/<i>DEK::NUP214</i> • t(v;11q23.3)/<i>KMT2A</i>-rearranged[#] • t(9;22)(q34.1;q11.2)/<i>BCR::ABL1</i> • t(8;16)(p11.2;p13.3)/<i>KAT6A::CREBBP</i> • inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/ <i>GATA2</i>, <i>MECOM(EVI1)</i> • t(3q26.2;v)/<i>MECOM(EVI1)</i>-rearranged • -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) • Complex karyotype,^{**} monosomal karyotype^{††} • Mutated <i>ASXL1</i>, <i>BCOR</i>, <i>EZH2</i>, <i>RUNX1</i>, <i>SF3B1</i>, <i>SRSF2</i>, <i>STAG2</i>, <i>U2AF1</i>, and/or <i>ZRSR2</i>^{‡‡} • Mutated <i>TP53</i>^a

AML kezelés alapok

- Fogalmak:
 - **Indukció:** Az diagnózist követő első, nagy dózisú kemoterápiás kezelés, célja az AML-es tumorsejtek számának kimutathatósági szint alá történő csökkentése (komplett remisszió elérése, <5% blast a csontvelőben)
 - **Postremissziós kemoterápia/konzolidációs kemoterápia:** Az indukciós kezelést követő kemoterápiás kezelés (pl. 3-4 ciklus nagy dózisú cytosin-arabinosid), célja a maradék tumorsejt eradikálása, tartós gyógyulás elérése
 - **Allogén hemopoetikus őssejt transzplantáció (Allo-HSCT):** nagy dózisú, intenzív kemoterápiát követően kompatibilis, egészséges donorból származó hemopoetikus őssejtek beadása
- Eldöntendő:
 - Alkalmas-e a beteg nagy dózisú indukciós kemoterápiára? (és vállalja-e?)
 - Alkalmas-e a beteg allogén csontvelő átültetésre?
- Amennyiben a beteg alkalmas rá, kuratív céllal indukciós kemoterápia indul, majd az időközben megérkező genetikai vizsgálatok, illetve az indukciós kezelésre adott válasz alapján dől el, hogy posztremissziós kemoterápia vagy allogén transzplantáció lesz-e a további kuratív célú kezelése.

Az AML jelentős fejlődése az elmúlt öt évtizedben



EMA orphan designation and FDA approval in 2000

APL, acute promyelocytic leukemia; ATO, arsenic trioxide; ATRA, all-trans retinoic acid; AZA, azacitidine; GO, gemtuzumab ozogamicin; HiDAC, high-dose cytarabine; MRD, minimal residual disease; RIC, reduced-intensity conditioning; Ven, venetoclax.

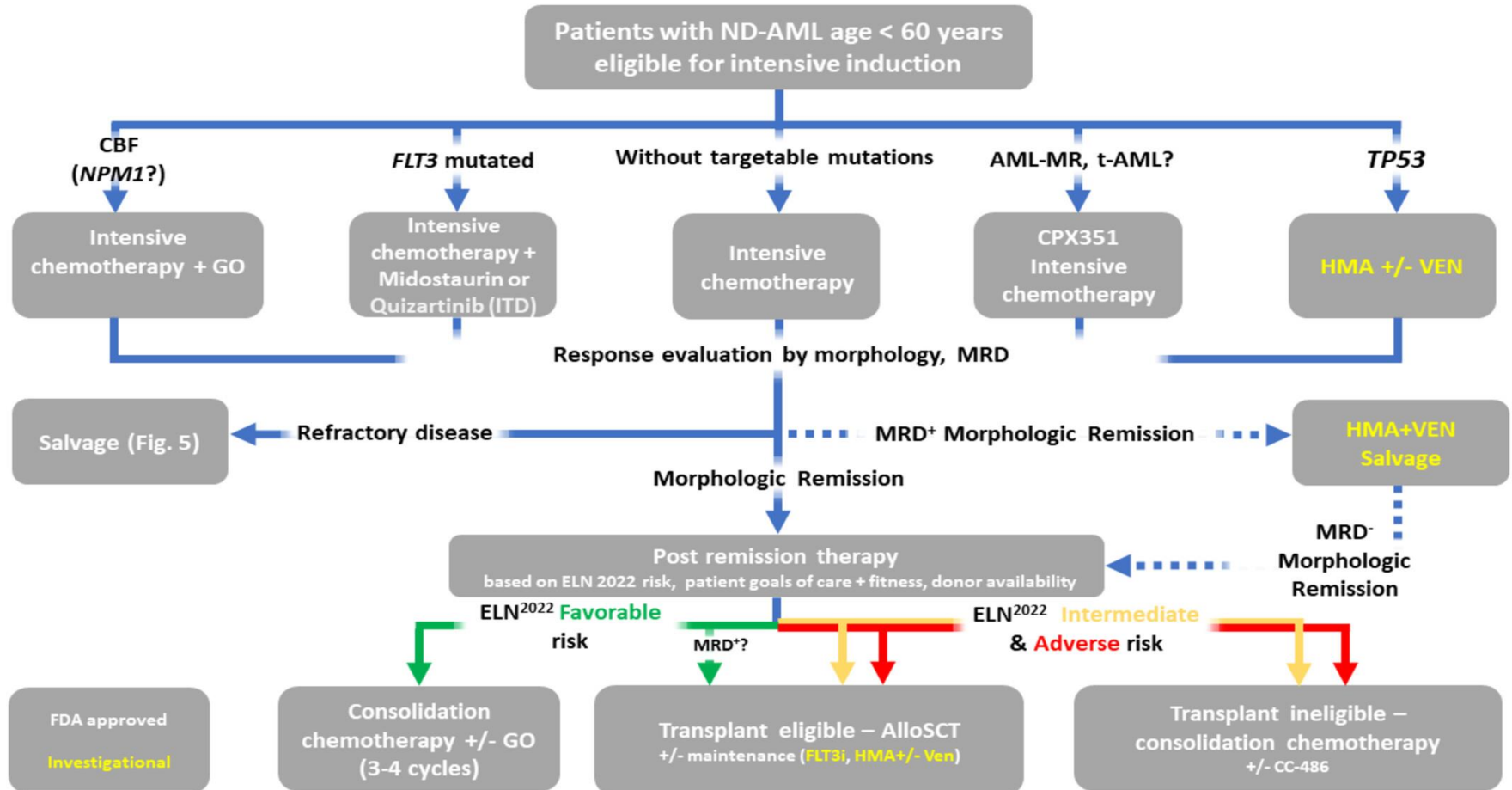
1. Rowe JM. *Best Pract Res Clin Haematol* 2019; **32**:101094; 2. Wang ZY & Chen Z. *Blood* 2008; **111**:2505–2515; 3. Ali S, et al. *Oncologist* 2019; **24**:e171–e179;

4. US FDA. FDA approves Mylotarg for treatment of acute myeloid leukemia. Available at:

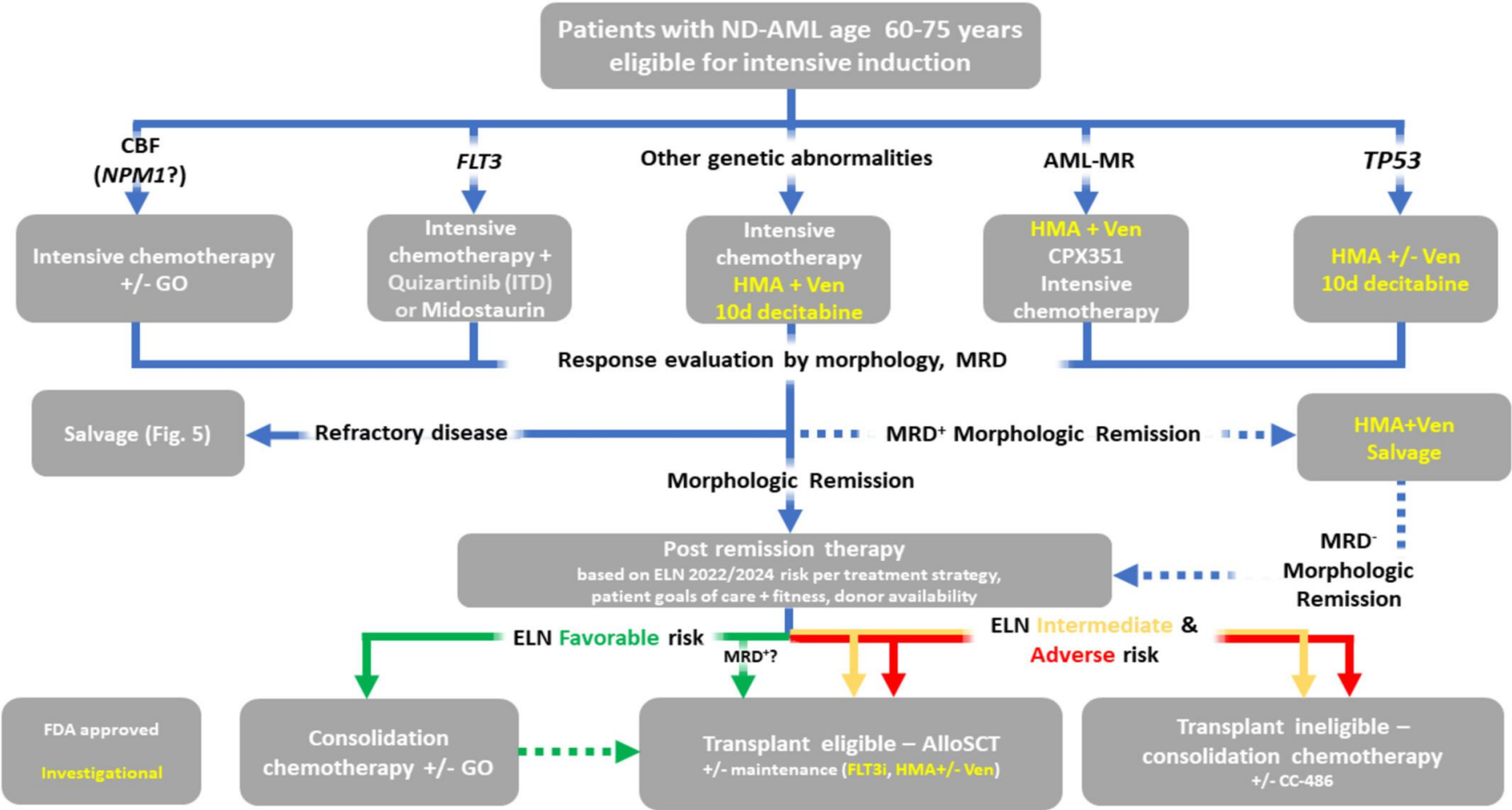
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-mylotarg-treatment-acute-myeloid-leukemia> (accessed September 2020);

5. DiNardo CD, et al. *N Engl J Med* 2020; **383**:617–629; 6. Wei AH, et al. *Blood* 2019; **134**:LBA-3. 7. Guillermo Garcia-Manero et al. *Blood* (2020) 136 (6): 674–683. DOI:10.1182/blood.2019004143

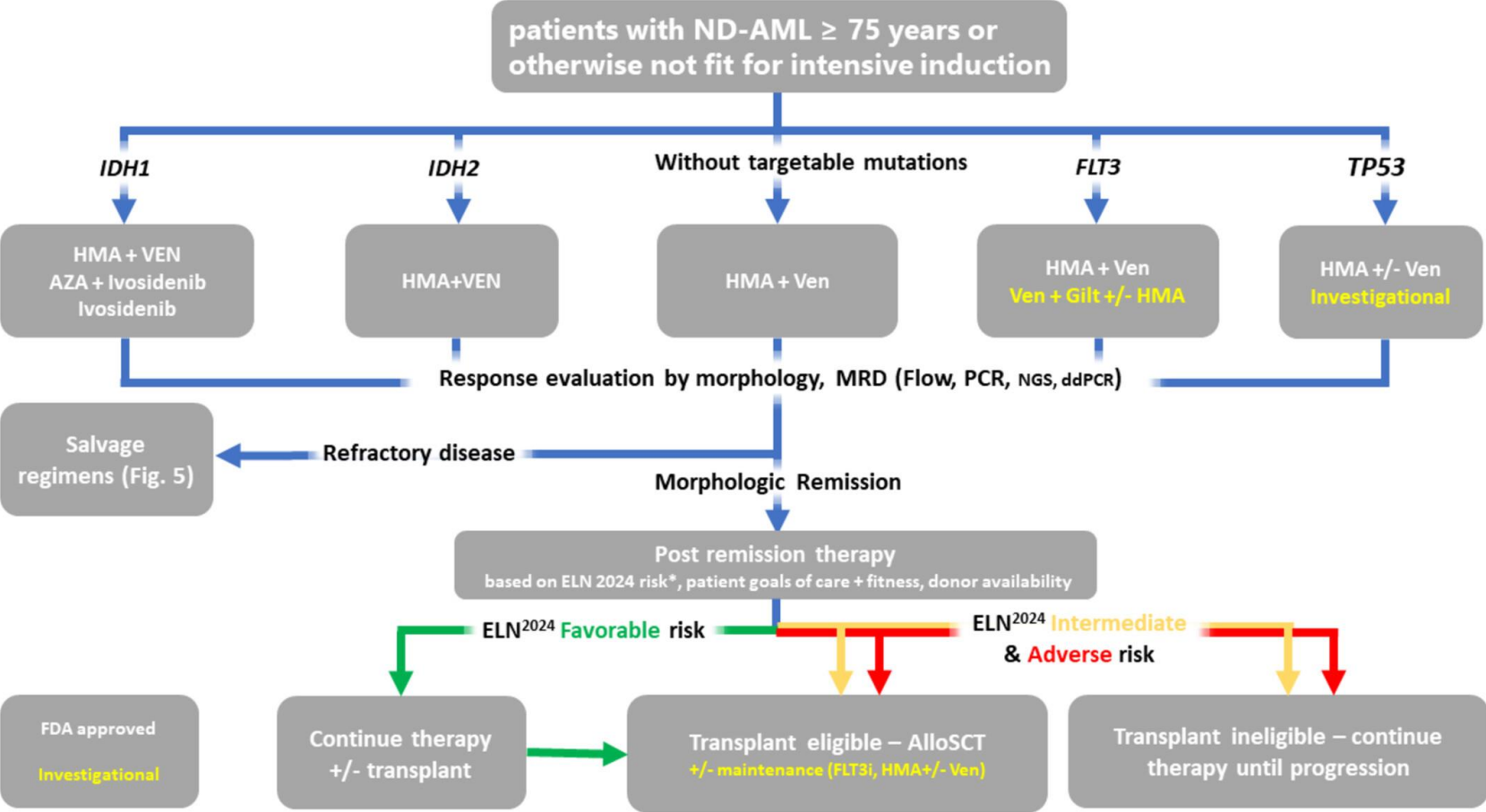
„Kezelési algoritmus intenzív terápiára alkalmas, újonnan diagnosztizált, 60 év alatti AML-ben szenvedő betegek számára



Kezelési algoritmus intenzív terápiára alkalmas, újonnan diagnosztizált, 60–75 év közötti AML-ben szenvedő betegek számára

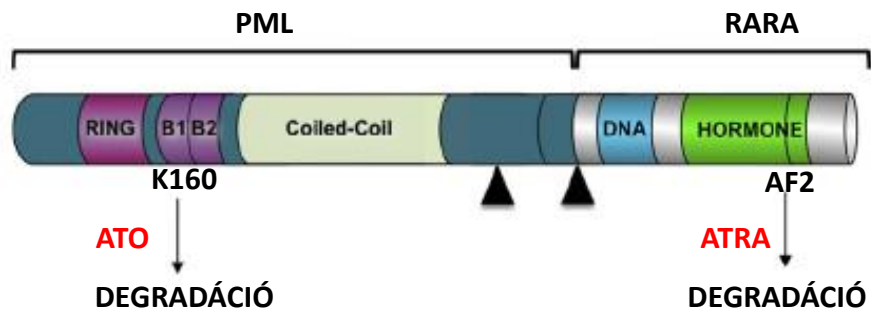


Kezelési algoritmus újonnan diagnosztizált, 75 év feletti vagy intenzív terápiára alkalmatlan AML-ben szenvedő betegek számára



Akut promielocitás leukémia (AML-M3)

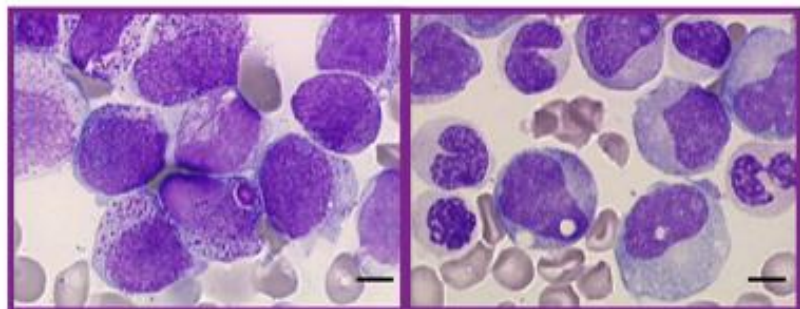
- APL diagnózisa = **sürgősségi állapot** a véralvadási zavarok miatt (pl. DIC). A megfelelő szupportív terápia és a **coagulopathia kezelése** nélkülözhetetlen!
- Az összesített **túlélés jó** ($\approx 90\%$ gyógyulási ráta, de a **korai halálozás jelentős**)
- Speciális célzott kezelések: **csupa-transz-retinsav (ATRA)** és **arzén-trioxid (ATO)**
- A **kemoterápia-mentes kezelési protokollok** preferálandóak, amennyiben rendelkezésre állnak és nem kontraindikáltak.
- **APL differenciációs szindróma** veszélye fennáll (a promyelocyták gyors differenciációja miatt érett granulocytákká, **steroidokkal** megelőzhető és kezelhető)
 - Láz
 - Dyspnoe
 - Hypoxaemia
 - Pleuralis folyadék képződés
- Különleges hangsúlyt kell fektetni a **kardiális státusra** és az **ionháztartásra**. (**ATO a QT időt nyújtja** \rightarrow arrhytmiák)



A PML-RARA fúziós fehérje, az ATRA és ATO kötődés helyei külön jelölve.

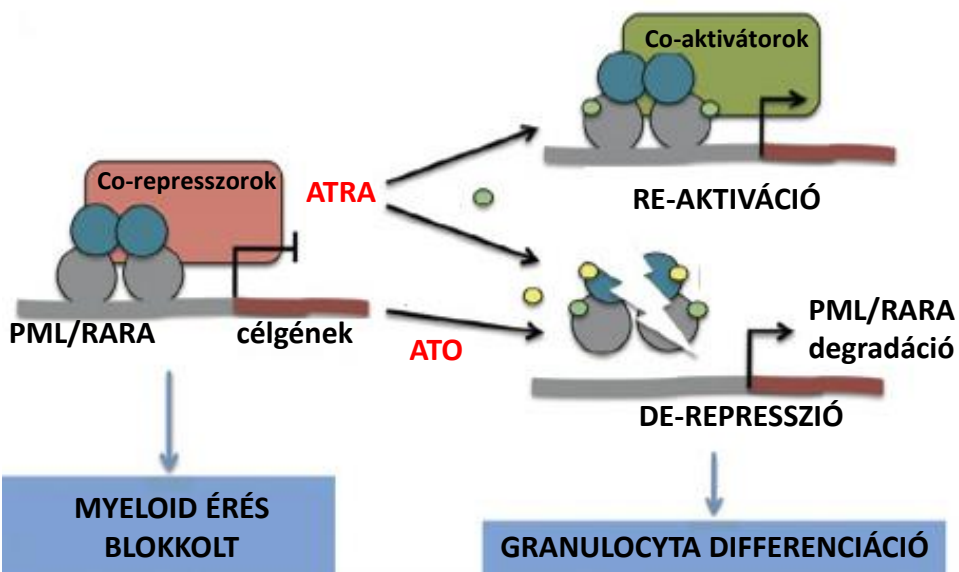
Az **arzén-trioxid** (ATO) és a **csupa-transz-retinsav** (ATRA) kezelések a PML-RARA fúziós fehérje degradációjához vezetnek.

AZ ATO és ATRA kezelés a leukémiás promyelocyták **további differenciációját** idézi elő granulocytákká.



KEZELETLEN

KEZELT



Az APL kezelése

Alacsony rizikójú
(FVS <10,000/ μ l)



ATRA + ATO

vagy

ATRA + Idarubicin (ha az ATO
kontraindikált)



Remissio, ANC >1000,
TCT >100,00



Konzolidáció
(pl. ATRA+ATO)

Magas rizikójú
(FVS >10,000/ μ l)



ATRA + ATO + Idarubicin



Ha remissióban van, akkor 28. napon
kontroll csontvelő mintavétel



Konzolidáció
(ATRA+ATO)

Relabált APL kezelése

Korai (<6 hónap) relapsus,
nem kapott még antraciklint



ATRA + ATO + Antraciklin

Nem kapott még ATO-t



ATO + GO

ATO utáni késői relapsus



ATRA + ATO ± Antraciklin



Morfológiai remisszió

Nincs remisszió

PCR negatív

PCR pozitív

Autológ HSCT

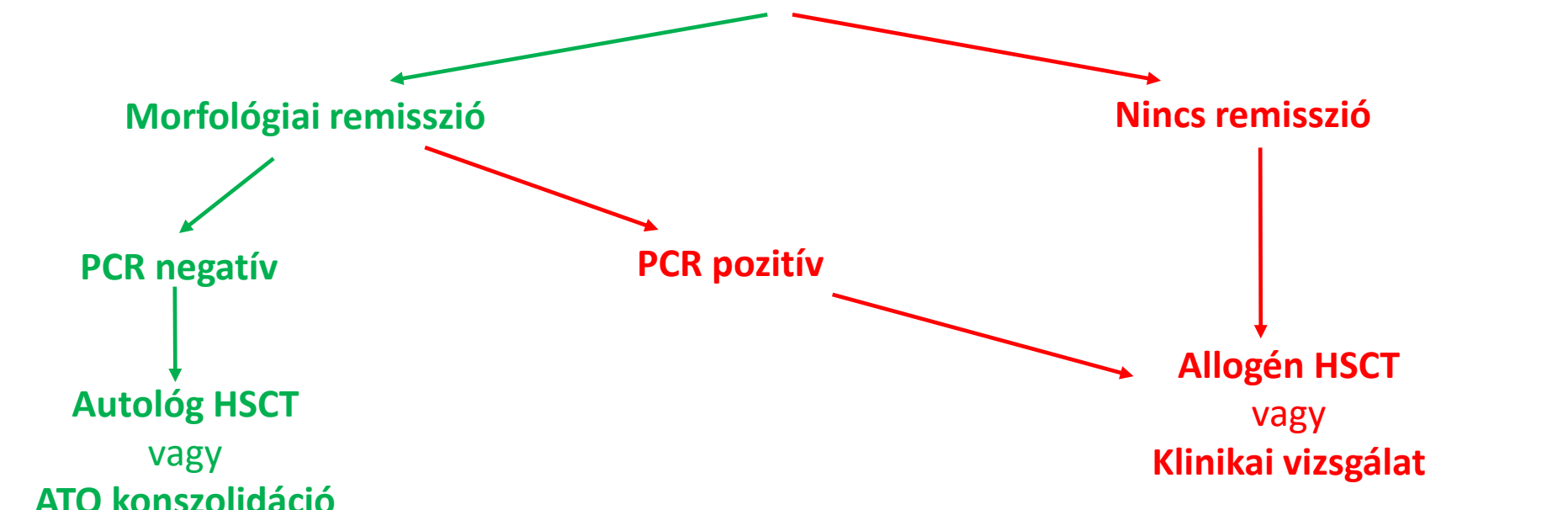
Allogén HSCT

vagy

vagy

ATO konszolidáció

Klinikai vizsgálat



Terápiás válasz megítélése

- **Komplett remisszió (CR):** Nincs extramedullaris manifesztáció, **<5% blast a csontvelőben**, nincsenek Auer pálcás blastok.
- **Minimális reziduális betegség (MRD):** Komplett remisszióban lévő betegnél, érzékenyebb vizsgálatokkal (pl. PCR, multi-color flow cytometria) még kimutatható a leukémiás sejtek jelenléte.
- **Parciális remisszió (PR):** >50%-os csökkenés a blastok számában 5-25%-nyi tartományra.
- **Sikertelen indukció:** Ha 2 indukciós kemoterápiát követően sem sikerül komplett remissziót elérni.
- **Relapszus:** Korábban komplett remisszióban lévő betegnél a **csontvelői blastok száma >5%**, vagy a blastok ismét megjelennek a perifériás vérben.

Általános szabály: **Minden relabált beteget magas kockázatúnak kell tekinteni** és akként is kell kezelni! → Ha sikerül reindukcióval újra komplett remisszióba hozni, akkor **allogén-HSCT** szükséges!

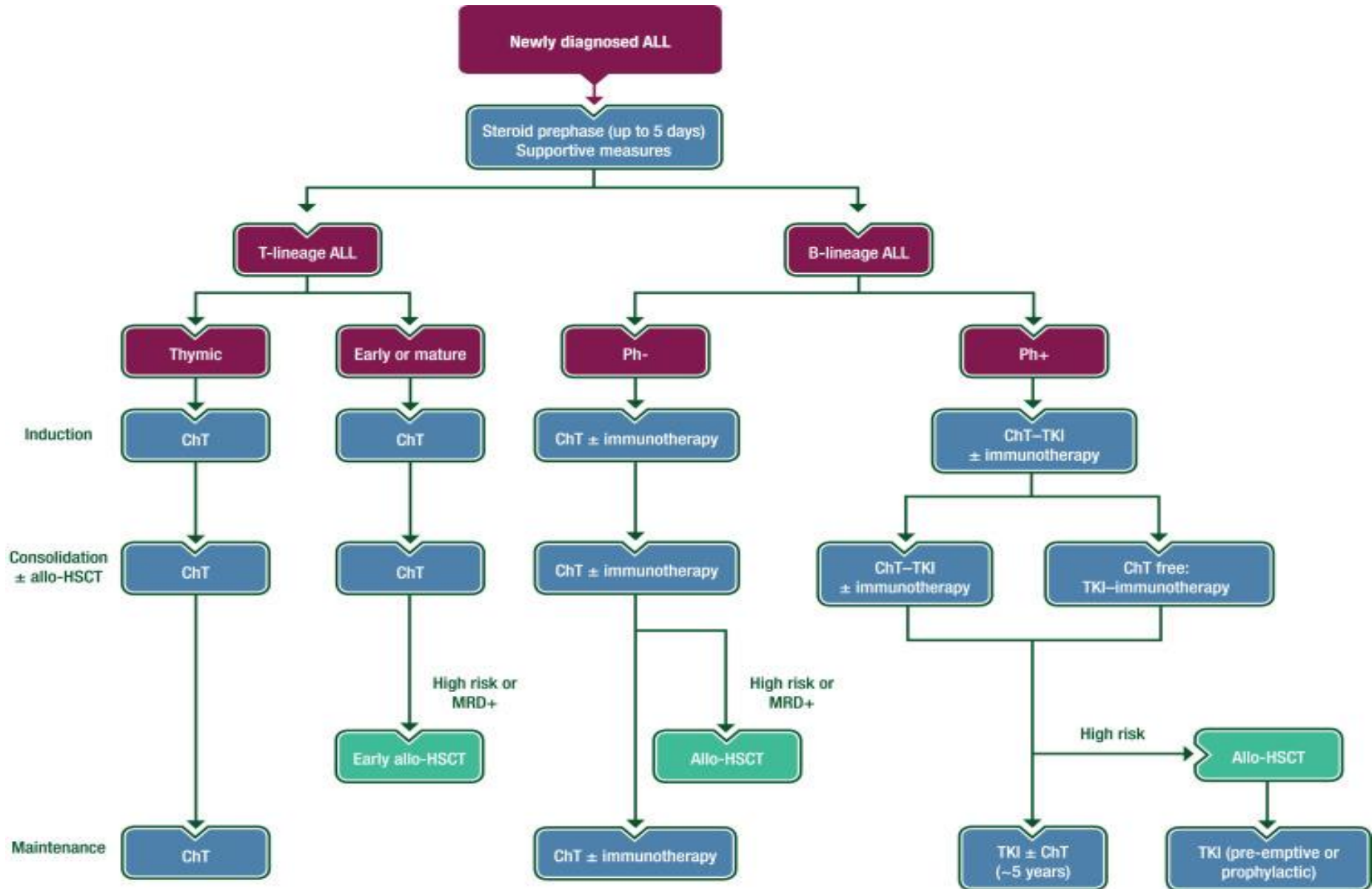
Akut limfoid leukémia klasszifikációja (szinonimák: limfoblastos leukémia/limfóma): IC-WHO 2022

B-ALL
B-ALL with recurrent genetic abnormalities
B-ALL with t(9;22)(q34.1;q11.2)/ <i>BCR::ABL1</i>
with lymphoid only involvement
with multilineage involvement
B-ALL with t(v;11q23.3)/ <i>KMT2A</i> rearranged
B-ALL with t(12;21)(p13.2;q22.1)/ <i>ETV6::RUNX1</i>
B-ALL, hyperdiploid
B-ALL, low hypodiploid
B-ALL, near haploid
B-ALL with t(5;14)(q31.1;q32.3)/ <i>IL3::IGH</i>
B-ALL with t(1;19)(q23.3;p13.3)/ <i>TCF3::PBX1</i>
B-ALL, <i>BCR::ABL1</i> -like, ABL-1 class rearranged
B-ALL, <i>BCR::ABL1</i> -like, JAK-STAT activated
B-ALL, <i>BCR::ABL1</i> -like, NOS
B-ALL with <i>iAMP21</i>
B-ALL with <i>MYC</i> rearrangement
B-ALL with <i>DUX4</i> rearrangement
B-ALL with <i>MEF2D</i> rearrangement
B-ALL with <i>ZNF384(362)</i> rearrangement
B-ALL with <i>NUTM1</i> rearrangement
B-ALL with <i>HLF</i> rearrangement
B-ALL with <i>UBTF::ATXN7L3/PAN3,CDX2</i> (“ <i>CDX2/UBTF</i> ”)
B-ALL with mutated <i>IKZF1</i> N159Y
B-ALL with mutated <i>PAX5</i> P80R
Provisional entity: B-ALL, <i>ETV6::RUNX1</i> -like
Provisional entity: B-ALL, with <i>PAX5</i> alteration
Provisional entity: B-ALL, with mutated <i>ZEB2</i> (p.H1038R)/ <i>IGH::CEBPE</i>
Provisional entity: B-ALL, <i>ZNF384</i> rearranged-like
Provisional entity: B-ALL, <i>KMT2A</i> rearranged-like
B-ALL, NOS
T-ALL
Early T-cell precursor ALL with <i>BCL11B</i> rearrangement
Early T-cell precursor ALL, NOS
T-ALL, NOS
Provisional entities (see supplemental Table 7)
Provisional entity: natural killer cell ALL

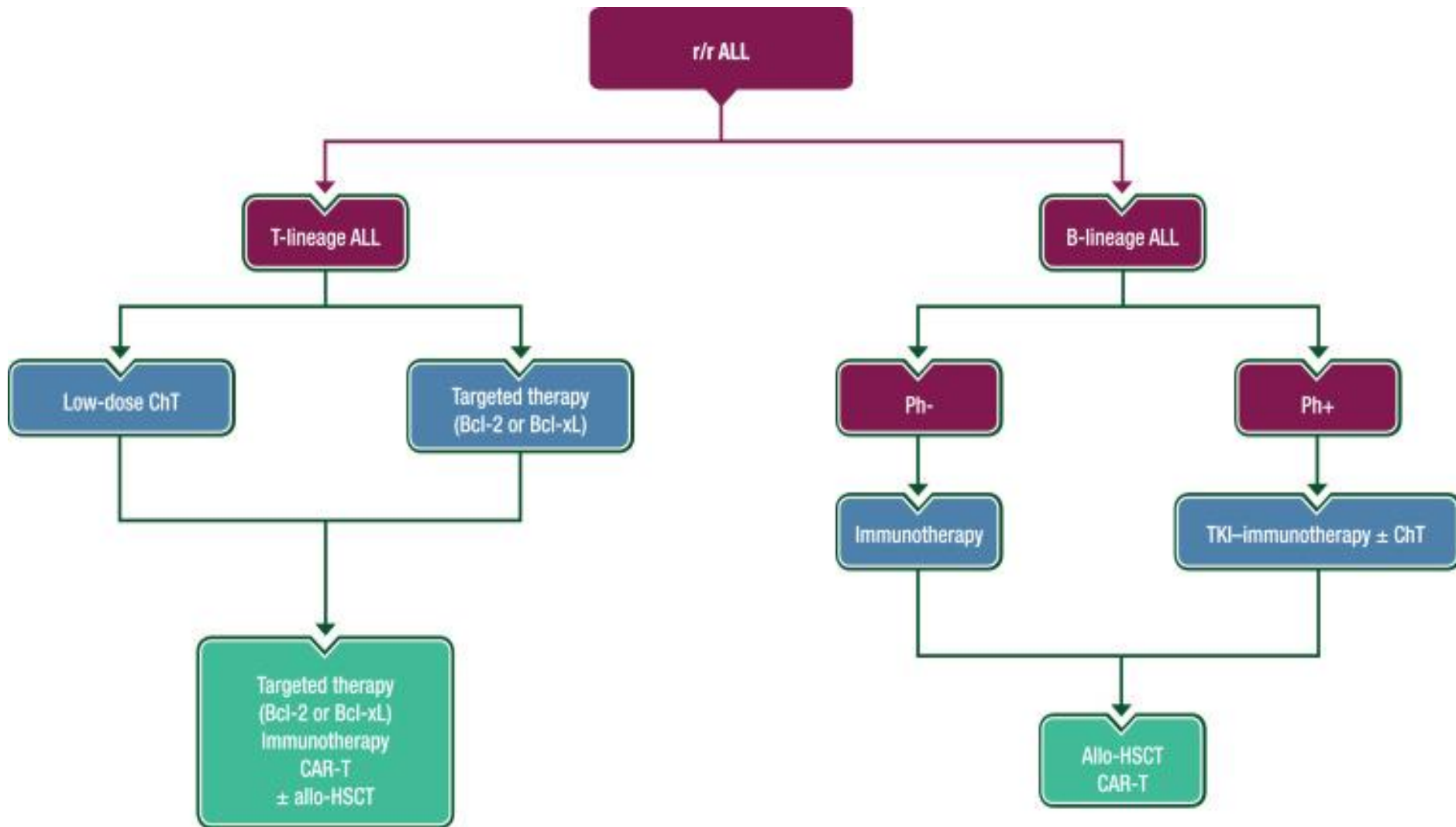
Új entitások a B-ALL-ban szerkezeti eltérések alapján: ICC-WHO 2022

Subtype	Frequency	Prognosis	Diagnostic approach	Partner genes	Immunophenotype	Comment	References
B-ALL with <i>MYC</i> rearrangement	2-5%, higher in adults and AYA)	Poor	FISH <i>MYC/BCL2/BCL6</i> ; Ig V(H) mutational status	IGH	TdT+CD34-CD20 ^{+/+} ; may be SIg+	May have <i>BCL2/BCL6</i> rearrangements	217,218,241
B-ALL with <i>DUX4</i> rearrangement	5-10%, highest in AYA and adult	Excellent	WTS,* IHC for <i>DUX4</i> overexpression	Enhancers, most commonly IGH	CD371+; CD2+	Common <i>ERG</i> and <i>IKZF1</i> deletions	221-225
B-ALL with <i>MEF2D</i> rearrangement	3-5%	Poor	WTS; FISH <i>MEF2D</i>	<i>BCL9, HNRNPUL1</i>	CD10-/dim; CD38+; cu+		226,227
B-ALL with <i>ZNF384</i> or <i>ZNF362</i> rearrangement	5-10%, higher in AYA	Variable	WTS; FISH possible	<i>EP300</i> (most common and good prognosis), <i>TCF3, TAF15, CREBBP</i>	CD10-/dim; myeloid antigen +	~50% of B/My MPAL in children, but not adults; <i>FLT3</i> overexpression	229-232
B-ALL with <i>NUTM1</i> rearrangement	2% or less; rare in adults, mostly in infants lacking <i>KMT2A</i> rearrangements	Good	FISH <i>NUTM1</i> ; WTS; <i>NUTM1</i> overexpression (WTS, RT-PCR, IHC)	<i>ACIN1, ZNF618, BRD9, IKZF1, CUX1</i>	CD10-/dim; expression of myeloid markers (CD13/CD15/CD33)	Common overexpression of <i>HOXA9</i>	234,235
B-ALL/LL with <i>HLF</i> rearrangement	<<1% children	Very poor	WTS; FISH <i>HLF</i>	<i>TCF3; TCF4</i>	Unknown	May respond to anti-CD19 therapy	237
<i>CDX2/UBTF</i>	<1%; higher in AYA and females	Poor	RT PCR, WTS	<i>UBTF::ATXN7L3</i> by cryptic deletion of 17q21.31; high expression of <i>CDX2</i> by deletion <i>FLT3/PAN3</i> at 13q12.2)	CD10 negative and cytoplasmic IgM positive		238-240
B-ALL/LL with mutated <i>IKZF1</i> N159Y	<1% all ages	Intermediate	Exome/gene panel sequencing	N.A.	Unknown	Distinct gene expression profile; gain of chromosome 21 in 75% of cases	241,244
B-ALL/LL with mutated <i>PAX5</i> P80R	2-5% higher in adult	Intermediate, good in adults	Exome/gene panel sequencing	N.A.		Biallelic <i>PAX5</i> alterations from deletion or LOF mutation of second allele; <i>CDKN2A</i> loss; <i>JAK</i> and <i>RAS</i> signaling gene mutations	

Az újonnan diagnosztizált ALL kezelési algoritmus



Kezelési algoritmus relabált/refrakter ALL-ban





Pécsi Tudományegyetem
1367



Köszönöm a figyelmet!