

**CYTOGENETISKA OCH MOLEKYLÄRGENETISKA
FÖRÄNDRINGAR I MALIGNA HEMATOLOGISKA SJUKDOMAR**

Kliniska korrelationer

Bertil Johansson

Avdelningen för klinisk genetik, Lunds universitet

Mars 2014

Innehållsförteckning	Sida
Akut myeloisk leukemi (AML)	3
Akut lymfatisk leukemi (ALL)	27
Myelodysplastiska syndrom (MDS)	53
Kronisk myeloisk leukemi (KML)	61
Myelodysplastiska/myeloproliferativa neoplasier (MDS/MPN)	64
Myeloproliferativa neoplasier (MPN)	67
Neoplasier med <i>PDGFRA</i> -, <i>PDGFRB</i> - eller <i>FGFR1</i> -rearrangemang	70
Multipelt myelom (MM)	72
Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)	74
Nyttiga länkar	76

Akut myeloisk leukemi (AML)

De genetiska fynden i AML är dels diagnostiskt viktiga, enligt nuvarande WHO-klassifikation (2008), dels av stor prognostisk betydelse och används av den anledningen för behandlingsstratifiering. Den genetiska riskgrupperingen skiljer sig mellan AML-protokollet för barn och ungdom (NOPHO-DBH AML 2012) och det nationella vårdprogrammet (2014) för AML hos vuxna ≥ 18 år (eller hos tonåringar i åldern 16–18 år som vårdas vid vuxenklinik).

Barnprotokollet

Det aktuella protokollet baseras huvudsakligen på terapirespons (minimal residual disease (MRD)-analys med flödescytometri). De genetiska fynden har endast en modest inverkan på riskstratifieringen. Notera att akut promyelocyt leukemi (APL) med t(15;17)(q22;q21) [*PML/RARA*] behandlas enligt ett separat protokoll.

Standardrisk:

1. Inkluderar samtliga AML-fall, oberoende av genetiska fynd, som inte uppfyller högriskkriterier och som uppnått komplett remission efter två induktionskuror.
2. Fall med inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22) [*CBFB/MYH11*], om standardrisk enligt MRD-data, ska ha färre konsolideringskuror.

Högrisk:

1. Dålig respons, baserat på MRD-fynd, på initial behandling.
2. AML med *FLT3*-ITD utan *NPM1*-mutation.

Vuxenprotokollet

I motsats till barnprotokollet baseras riskgrupperingen av AML hos vuxna till stora delar på cytogenetiska och molekyärgenetiska fynd. Nedan anges endast genetisk riskstratifiering (inte patient- eller responsrelaterade faktorer).

Lågrisk:

1. t(8;21)(q22;q22) [*RUNX1/RUNX1T1*]; förekomst av sekundära kromosomavvikelser påverkar inte riskgrupperingen; dock inte lågrisk om *KIT*-mutation.
2. t(15;17)(q22;q21) [*PML/RARA*]; förekomst av sekundära kromosomavvikelser påverkar inte riskgrupperingen; behandlas enligt ett separat APL-protokoll.
3. inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22) [*CBFB/MYH11*]; förekomst av sekundära kromosomavvikelser påverkar inte riskgrupperingen; dock inte lågrisk om *KIT*-mutation.

4. *NPM1*-mutation (i frånvaro av *FLT3*-ITD) vid normal eller icke-riskgrupperande karyotyp.
5. Dubbel/bi-allelisk *CEBPA*-mutation vid normal karyotyp.

Intermediärrisk:

1. Normal karyotyp utan *FLT3*-ITD, *NPM1*-mutation eller ”dubbelt muterad” *CEBPA*.
2. Normal karyotyp med såväl *NPM1*-mutation som *FLT3*-ITD.
3. t(9;11)(p21;q23) [*MLL/MLLT3*].
4. Cytogenetisk avvikelse som vare sig är låg- eller högrisk.

Högrisk:

1. Normal karyotyp med *FLT3*-ITD utan *NPM1*-mutation.
2. inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26) [*RPN1/MECOM*].
3. -5/del(5q) som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser.
4. t(6;9)(p22;q34) [*DEK/NUP214*].
5. -7/del(7q) som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser.
6. 11q23/*MLL*-rearrangemang; dock ej t(9;11)(p21;q23) (se ”intermediärrisk” ovan).
7. 17p-rearrangemang.
8. Komplex karyotyp (≥ 3 kromosomavvikelser); gäller inte fall med t(8;21)(q22;q22), t(9;11)(p21;q23), t(15;17)(q22;q21) eller inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22).
9. Monosomal karyotyp (MK); klonal förlust av två eller flera autosomala kromosomer alternativt förlust av en autosom förenat med minst en strukturell avvikelse (inte ring- eller markörkromosom); karyotyper med t(8;21)(q22;q22), t(15;17)(q22;q21) eller inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22) ska inte klassificeras enligt MK-begreppet.

Morfologiska AML-subgrupper

Subgrupperna anges enligt FAB-klassifikationen (M0-M7), även om den klassifikationen ersatts av WHO-klassifikationen. M0-M7 korresponderar dock tämligen väl med WHO:s olika subtyper av ”AML not otherwise specified”. Den AML-subgruppen används vid klassificering av fall som, exempelvis, inte har vissa specifika genetiska avvikelser, är terapirelaterade eller som är associerade med föregående myelodysplasi (dessa grupperas separat). M0: AML med minimal differentiering; M1: AML utan utmognad; M2: AML med utmognad; M3: APL; M4: Akut myelomonocyt leukemi; M4Eo: Akut myelomonocyt leukemi med benmärgseosinofili; M5: Akut monoblast leukemi (M5a) eller akut monocyt leukemi (M5b); M6: Akut erytroleukemi; M7: Akut megakaryoblast leukemi (AMKL).

Nedan följer en kortfattad beskrivning av ett flertal (men absolut inte alla) AML-associerade kromosomförändringar, inklusive deras molekylärgenetiska och kliniska konsekvenser (om kända). Därefter beskrivs övergripande: 1) vanliga genomiska obalanser i AML; 2) avvikelsemönster i relation till ålder; 3) avvikelsemönster i relation till kön; 4) avvikelsemönster i relation till geografiskt ursprung/ethnicitet; 5) avvikelsemönster i relation till vissa genetiskt betingade tillstånd; 6) avvikelsemönster i relation till miljöfaktorer; 7) avvikelsemönster i terapirelaterad AML (t-AML); och 8) kliniskt betydelsefulla karyotypmönster i AML.

AML-associerade kromosomförändringar

t(1;3)(p36;q21) [*RPNI/PRDM16*]

Associerad med föregående myelodysplastiskt syndrom (MDS) och trilinjär dysplasi (ofta dysmegakaryocytopoes). Vanligtvis enda avvikelser; en återkommande sekundäravvikelse är del(5q). Morfologiskt svårklassificerad AML (dock relativt vanligt med M4). Associerad med relativt hög ålder (medianålder 60 år hos cytogenetiskt rapporterade fall) och dålig prognos.

der(1;7)(q10;p10)

Denna helarmstranslokation mellan kromosomerna 1 och 7 resulterar i överskott av hela 1q och förlust av hela 7q (vid mindre god kromosomorfologi kan avvikelser misstolkas som ”+del(1p)” och ”-7”). Oftast enda avvikelser, men +8 är en relativt vanlig sekundäravvikelse. Ofta terapirelaterad MDS (t-MDS) eller t-AML efter föregående behandling med alkylarer. Något vanligare hos män. Associerad med relativt hög ålder (medianålder 60 år) och ogynnsam prognos.

t(1;11)(q21;q23) [*MLL/MLLT11*]

Är liksom flertalet 11q23-translokationer associerad med M4 och M5. Vanligtvis enda avvikelser. Har i en retrospektiv internationell studie av barn-AML med *MLL*-avvikelser rapporterats vara associerad med gynnsam prognos (prospektiva studier saknas). Sällsynt i vuxen-AML. Stratifieras som ”11q23/*MLL*-rearrangemang”.

t(1;12)(q25;p13) [*ETV6/ABL2*]

Ovanlig translokation med oklar prognostisk betydelse.

t(1;16)(p31;q24) [NFIA/CBFA2T3]

Ovanlig translokation associerad med ung ålder, akut erytroleukemi och ogynnsam prognos.

t(1;21)(p36;q22) [RUNX1/PRDM16]

Ovanlig translokation som huvudsakligen har rapporterats i t-AML hos äldre patienter. Vanligtvis enda avvikelserna. Oklar prognostisk betydelse, men troligen ogynnsam.

t(1;22)(p13;q13) [RBM15/MKLI]

Associerad med AMKL hos, i det närmaste alltid, barn <2 år. Vanligare hos flickor. Oftast enda avvikelserna; fall med sekundäravvikelser är ofta hyperdiploida eller hypotriploida. Mycket sällsynt hos barn med Down syndrom vilka annars har en uttalat förhöjd risk för AMKL. *GATA1*-mutationer är sällsynta i t(1;22)-positiv AMKL (i motsats till AMKL vid Down syndrom). Varierande prognos i olika studier; nya data talar för relativt god prognos. Grupperas separat i aktuell WHO-klassifikation: "AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13)".

t(2;3)(p21-23;q26) [dereglering av MECOM-genen]

Förekommer sällan som enda avvikelse; -7 vanligt. Morfologiskt svårklassificerad AML (dock relativt vanligt med M2). Associerad med dysmegakaryocytopoes, relativt höga trombocytnivåer (för att vara AML) och, troligen, dålig prognos.

t(2;11)(q31;p15) [NUP98/HOXD13]

Ovanlig translokation med oklar prognostisk betydelse.

t(2;11)(q37;q23) [MLL/SEPT2]

Ovanlig 11q23-translokation associerad med t-AML (ofta M4 eller M5) hos vuxna. Ofta enda avvikelserna. Stratifieras som "11q23/MLL-rearrangemang".

t(2;17)(q32;q21) [NABP1/RARA]

Ovanlig *RARA*-variant i APL som i något fall rapporterats svara på ATRA-behandling.

3q26-rearrangemang [dereglering av MECOM-genen]

Till dags dato har sju olika 3q26/*MECOM*-rearrangemang rapporterats i AML. De absolut vanligaste avvikelserna är inv(3)(q21q26) och t(3;3)(q21;q26). Därefter följer

t(3;21)(q26;q22), t(2;3)(p21-23;q26) och t(3;12)(q26;p13); övriga 3q26/*MECOM*-rearrangemang i AML har endast beskrivits i en handfull fall. Ett gemensamt drag vid 3q26/*MECOM*-rearrangemang är dysmegakaryocytopoes, relativ trombocytos (högre trombocyt nivåer än vad som vanligtvis ses i AML, men sällan absolut trombocytos), monosomi 7 som sekundäravvikelse och ogynnsam prognos.

inv(3)(q21q26) och t(3;3)(q21;q26) [dereglering av *MECOM*-genen]

Ses i c:a 1% av AML (inversionen är vanligare än translokationen; det finns ingen klinisk skillnad dem emellan). I hälften av fallen ses -7 som en sekundäravvikelse. Inversionen kan vara svår att identifiera cytogenetiskt – vid misstanke om denna avvikelse bör FISH-analys absolut utföras. Sällsynt i barn-AML; den absoluta majoriteten är vuxen-AML (medianålder 50 år). Associerad med föregående MDS, trilinjär dysplasi, relativ trombocytos, benmärgsfibros ("dry tap") och dålig prognos. Vissa data antyder att allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) kan vara av värde. Grupperas separat i aktuell WHO-klassifikation: "AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2)"; *RPN1-EVII*" (notera att *EVII*-genen har bytt namn till "MDS1 and *EVII* complex locus"; *MECOM*).

t(3;5)(q25;q35) och ins(3;5)(q25;q31q35) [*NPM1/MLF1*]

Ovanlig translokation/insertion (<1%). Vanligtvis enda avvikelsen, men +8 är en tämligen vanlig sekundäravvikelse. Associerad med MDS/AML hos unga vuxna (eventuellt något vanligare vid M6), trilinjär dysplasi (ofta micromegakaryocyter) och ogynnsam prognos.

t(3;12)(q26;p13) [*ETV6/MECOM*]

Ovanlig avvikelse; oftast enda avvikelsen, men -7 är en tämligen vanlig sekundäravvikelse. Ses även i MDS och som sekundäravvikelse i kronisk myeloisk leukemi (KML). Troligen ogynnsam prognos.

t(3;21)(q26;q22) [*RUNX1/MECOM*]

Beskrivs först i KML i blastkris, men ses även i AML, MDS och myeloproliferativa neoplasier (MPN). Svår att identifiera och FISH kan vara av värde. Vanligtvis enda avvikelsen, men -7 är en tämligen vanlig sekundäravvikelse. Leder huvudsakligen till *RUNX1/MECOM*-rearrangemang, men andra molekyärgenetiska konsekvenser har beskrivits: *RUNX1/RPL22P1* och *NRIP1/MECOM*. Associerad med t-MDS/t-AML och dålig prognos.

+4

Trisomi 4 som enda avvikelse ses i c:a 1% av cytogenetiskt avvikande AML-fall (är den 5:e vanligaste trisomin i AML efter +8, +21, +11 och +13). Ibland ses även double minutes (dmin), vilka är ett cytogenetiskt tecken på genamplifiering (vid +4 innehåller dmin vanligtvis kromosommaterial från 8q24). I en del fall föreligger en mutation i *KIT*-genen (sitter i kromosomband 4q12). Även *FLT3*-ITD och *NPM1*-mutationer förekommer. Associerad med *de novo* M2 och M4 hos medelålders patienter och intermediär till ogynnsam prognos.

t(4;11)(q21;q23) [*MLL/AFF1*]

Denna translokation är huvudsakligen associerad med akut lymfatisk leukemi (ALL) men ses även i AML, oftast som enda avvikelse och vanligtvis hos barn och ungdom (vanligare hos flickor). Vanligen t-AML hos vuxna patienter. Oftast M1, M4 eller M5. Stratifieras som "11q23/*MLL*-rearrangemang". Dålig prognos.

t(4;12)(q12;p13) [*CHIC2/ETV6*]

Ovanlig translokation. Oftast enda avvikelsen, men ibland ses även del(5q). Associerad med omogen fenotyp (tämligen ofta M0 med aberrant CD7-expression), "lymfatiskt utseende" av blasterna, basofili, en medianålder på c:a 50 år och ogynnsam prognos.

t(4;17)(q12;q21) [*FIP1L1/RARA*]

Ovanlig *RARA*-variant i APL som i något fall rapporterats svara på ATRA-behandling.

-5/del(5q)

Monosomi 5 eller del(5q) är vanligt i AML. Monosomi 5 som enda avvikelse är dock mycket ovanligt, medan del(5q) är enda avvikelsen i c:a 15% av fallen med 5q-förlust. Ses oftast i fall med komplexa, hypodiploida karyotyper och/eller vid monosomal karyotyp. Vanligast hos vuxna/äldre patienter (medianålder >60 år). Starkt associerat med föregående MDS, t-AML och dålig prognos.

t(5;11)(q31;q23) [*MLL/ARHGAP26*]

Ovanlig translokation, som till dags dato alltid varit enda avvikelsen i, huvudsakligen, M4 eller M5. Har rapporterats hos vuxna, men är vanligast i infant-AML. Stratifieras som "11q23/*MLL*-rearrangemang". Eventuellt bättre prognos än andra 11q23/*MLL*-positiva infant-AML: har rapporterats svara bra på kemoterapi med eller utan allo-SCT.

t(5;11)(q35;p15) [NUP98/NSD1]

Cytogenetiskt kryptisk translokation som huvudsakligen ”ses” i AML hos barn, ungdom och unga vuxna. Har rapporterats förekomma i uppemot 15% av barn-AML och 2% av vuxen-AML med ”normal” karyotyp och har associerats med uttalad leukocytos, högt blastantal, CD34-överuttryck, varierande morfologi men relativt ofta M4 eller M5, *FLT3*-ITD, *WT1*-mutationer och dålig prognos.

t(5;12)(q31;p13) [ETV6/ACSL6]

Ovanlig translokation (oftast enda avvikelser) med oklar prognostisk betydelse. Cytogenetiskt mycket svårt att skilja från nedanstående t(5;12).

t(5;12)(q32;p13) [ETV6/PDGFRB eller ERC1/PDGFRB]

Ovanligt i AML. Ses företrädesvis i kronisk myelomonocytleukemi och i MPN. Har rapporterats svara på Glivec-behandling. Vad gäller *PDGFRA*- och *PDGFRB*-fusioner, se även kapitlet ”Neoplasier med *PDGFRA*-, *PDGFRB*- och *FGFR1*-rearrangemang.”

t(5;17)(q35;q21) [NPM1/RARA]

Ovanlig *RARA*-variant i APL som rapporterats svara på ATRA-behandling. Ses huvudsakligen i pediatrik APL.

t(6;8)(q27;p11) [FGFR1OP/FGFR1]

Ovanlig translokation (oftast enda avvikelser) med oklar prognostisk betydelse. Vad gäller *FGFR1*, se även kapitlet ”Neoplasier med *PDGFRA*-, *PDGFRB*- och *FGFR1*-rearrangemang.”

t(6;9)(p22;q34) [DEK/NUP214]

Tämligen sällsynt (<1% av AML) men kliniskt viktig avvikelse. Ses vanligtvis i AML hos barn, ungdomar och unga vuxna (medianålder 30 år). Vanligare hos pojkar. Associerad med *de novo* AML (oftast M1, M2 eller M4), Auerstavar, trilinjär dysplasi, benmärgsbasofili, *FLT3* ITD och dålig prognos. Nya data talar för att allo-SCT kan förbättra överlevnaden. Grupperas separat i aktuell WHO-klassifikation: ”AML with t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*” (notera felaktig 6p-brottspunkt; *DEK*-genen sitter i 6p22.3).

t(6;11)(q27;q23) [MLL/MLLT4]

Förekommer i c:a 0.5% av AML-fall men är icke desto mindre den 4:e vanligaste 11q23/*MLL*-translokationen i AML efter t(9;11)(p21;q23), t(11;19)(q23;p13) och 10p12/11q23-rearrangemang. Kan undgå upptäckt vid mindre god kromosomorfologi och felaktigt tolkas som ”del(11)(q23)”. Oftast enda avvikelser. Ibland förekommer +8 (och andra trisomier) och ”+der(6)t(6;11)” som sekundäravvikelse; den senare kan misstolkas som ”+6”. Man bör vara liberal med FISH- eller Southern blot-analyser avseende *MLL*-rearrangemang vid ”del(11)(q23)” med eller utan ”+6”. Associerad med *de novo* AML (oftast M4 eller M5; såväl M5a som M5b) hos barn, ungdomar och yngre vuxna (medianålder 40 år) och med dålig prognos. Stratifieras som ”11q23/*MLL*-rearrangemang”. Vissa data talar för att allo-SCT kan förbättra överlevnaden.

-7/del(7q)

Monosomi 7 eller del(7q) är vanligt i AML. Monosomi 7 som enda avvikelse ses i några procent av AML, medan del(7q) som enda förändring är tämligen sällsynt. Ses oftast i fall med komplexa, hypodiploida karyotyper och/eller vid monosomal karyotyp och i högre åldrar (medianålder 55 år). Starkt associerat med föregående MDS, t-AML och dålig prognos.

t(7;11)(p15;p15) [NUP98/HOXA9, NUP98/HOXA11 eller NUP98/HOXA13]

Ovanlig translokation. Oftast enda avvikelser, men +8 är en återkommande sekundäravvikelse. Har relativt ofta rapporterats i AML hos patienter från Asien (Hong Kong, Japan, Kina och Taiwan). Associerad med *de novo* AML (oftast M2 eller M4), relativt ung ålder (medianålder 35 år), Auerstavar, trilineär dysplasi, *KRAS*- och *WT1*-mutationer samt dålig prognos.

t(7;12)(q36;p13) [MNX1/ETV6]

Detta är en, i princip, cytogenetiskt kryptisk translokation som endast ”ses” i AML (ibland ALL) hos barn <2 års ålder. I flertalet fall ses sekundäravvikelse, huvudsakligen +19 och +8. Vid fynd av +19 och/eller +8 som ”enda” avvikelse(r) i infantleukemi ska FISH-analys avseende *ETV6*-rearrangemang absolut övervägas. Translokationen har rapporterats förekomma i 20% av infant-AML och är således den näst vanligaste avvikelser i den kliniska subgruppen efter 11q23/*MLL*-rearrangemang (som förekommer i den absoluta majoriteten av infant-AML). Associerad med varierande morfologi och dålig prognos.

t(7;21)(p22;q22) [RUNX1/USP42]

Ovanlig ”semikryptisk” translokation. Relativt ofta 5q-förlust som sekundäravvikelse. Associerad med M4 eller M5, manligt kön, aberrant CD7- och CD56-expression, hemofagocytos och, eventuellt, dålig prognos.

+8

Trisomi 8 är den vanligaste kromosomavvikelsen i AML. Ses i c:a 10% av samtliga fall; som enda förändring i c:a 5%. Förekommer i alla morfologiska subgrupper och åldersgrupper, men prevalensen ökar med åldern (medianålder 50 år). Oftast *de novo* AML vid +8 som enda avvikelse. Notera att trisomi 8 som ”enda avvikelse” i infant-AML (och infant-ALL) starkt talar för närvaro av t(7;12)(q36;p13) (se ovan). *ASXL1*-, *IDH1*-, *IDH2*- och *TET2*-mutationer är tämligen vanliga. Associerad med intermediär prognos (vissa studier talar dock för sämre prognos än för genomsnittet inom intermediärriskgruppen).

inv(8)(p11q13) [KAT6A/NCOA2]

Ovanlig inversion. Vanligtvis den enda avvikelsen i, huvudsakligen, M5a, ofta med erytrofagocytos. Kan ses som en variant till t(8;16)(p11;p13).

t(8;9)(p22;p24) [PCMI/JAK2]

Ovanlig translokation, som även förekommer i MDS och MPN (såsom kronisk eosinofil leukemi och atypisk kronisk myeloisk leukemi). Relativt ofta enda avvikelsen. Flertalet patienter har varit medelålders män. Eventuellt dålig prognos. Respons på ruxolitinib (Januskinashämmare) har beskrivits i något enstaka fall.

t(8;11)(p12;p15) [NUP98/WHSC1L1]

Ovanlig translokation (oftast med andra avvikelser) med oklar prognostisk betydelse.

t(8;16)(p11;p13) [KAT6A/CREBBP]

Över 100 AML-fall med denna translokation har rapporterats. Är enda avvikelsen i majoriteten av fallen; +8 är dock en relativt vanlig sekundäravvikelse. Ses i alla åldrar (0-92 år!). Vanligare hos kvinnor. Starkt associerad med M5 (M5a såväl som M5b; ibland M4), erytrofagocytos, koagulationsrubbing (DIC) [har jämförts med APL; vissa fall har promyelocyt- och promyeloblastlika celler] och mycket dålig prognos. Av intresse är att ett antal fallrapporter har beskrivit spontan remission av infant-AML med t(8;16)(p11;p13).

t(8;21)(q22;q22) [RUNX1/RUNX1T1]

Förekommer i 3-4% av AML och är den vanligaste translokationen i AML, oftast *de novo* AML. Tämligen sällsynt i t-AML; endast 5% av t(8;21)-positiva fall är t-AML (vanligtvis efter behandling med topoisomeras II-hämmare). Associerad med karakteristiska kliniska, morfologiska och fenotypiska särdrag, såsom extramedullär leukemiväxt (granulocytsarkom ses i 10-25%), M2 (ibland M1 eller M4), relativt ung ålder (medianålder 30 år), Auerstavar, benmärgseosinofili, dysplastiska granulocyter och aberrant uttryck av CD19 och/eller CD56. Avvikelsen är enkel att identifiera cytogenetiskt, men vid tveksamhet ska FISH eller RT-PCR absolut övervägas. Det bör betonas att cytogenetiskt kryptiska fusioner, oftast på basen av insertioner [ins(8;21)(q22;q22q22) eller ins(21;8)(q22;q22q22)], utgör c:a 5% av *RUNX1/RUNX1T1*-positiva fall. I majoriteten av fallen ses sekundäravvikelser; de vanligaste är, i sjunkande frekvens, -Y (av uppenbara skäl endast hos män), -X (endast hos kvinnor), del(9q), +8, del(7q), +der(21)t(8;21). Det finns inga starka belägg för någon prognostisk betydelse av dessa sekundäravvikelser. Genmutationer är tämligen vanliga i t(8;21)-positiv AML, varav de vanligaste involverar *KIT*-, *NRAS*- och *ASXL1*-generna. *KIT*-mutationer är associerade med ogynnsam prognos. Även leukocytos, CD56-uttryck och granulocytsarkom har angivits vara ogynnsamt. Grupperas separat i aktuell WHO-klassifikation: "AML with t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*". AML med t(8;21) utan *KIT*-mutation grupperas som "lågrisk".

t(8;22)(p11;q13) [KAT6A/EP300]

Ovanlig translokation (vanligtvis enda avvikelsen). Associerad med M4 eller M5. Kan troligen ses som en variant av t(8;16)(p11;p13).

del(9q)

Deletioner involverande 9q är relativt vanliga i AML. Ses i c:a 3% av cytogenetiskt avvikande AML; som enda avvikelse i c:a 1% - då vanligtvis M1 eller M2. Huvudsakligen *de novo* AML hos medelålders patienter (medianålder 45 år). En tämligen stor andel har *CEBPA*-mutationer. Associerad med intermediär prognos.

del(9)(q34q34) [SET/NUP214]

Denna ovanliga deletion i AML är cytogenetiskt kryptisk; ses dock med SNP-array-analyser. Oklar prognostisk betydelse. Det ska betonas att samma deletion/genfusion också finns i T-ALL (har rapporterats förekomma i 10% av T-ALL hos vuxna).

t(9;11)(p21;q23) [MLL/MLLT3]

Är den i särklass vanligaste 11q23/*MLL*-translokationen i AML; ses i c:a 2% av samtliga fall. Vanligast hos barn, ungdom och unga vuxna (medianålder <30 år). Ofta enda avvikelser; +8 är dock en vanlig sekundäravvikelse. Ibland anges brottspunkten i 9p som "9p22", men vi vet numera att *MLLT3*-genen sitter i 9p21. Vid mindre god kromosomorfologi kan avvikelser missas. Vid minsta misstanke ska FISH-analys övervägas. Huvudsakligen M5 (M5a såväl som M5b), men förekommer även i andra FAB-grupper. En tredjedel av fallen är t-AML (oftast efter föregående behandling med topoisomeras II-hämmare). Har bättre prognos än andra 11q23/*MLL*-translokationer och inkluderas i intermediärriskgruppen i det aktuella vuxenprotokollet. Grupperas separat i aktuell WHO-klassifikation: "AML with t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*". Notera felaktig 9p-brottspunkt (ska vara 9p21) och felaktig beskrivning av fusionsgenen (ska vara "*MLL-MLLT3*").

t(9;12)(q34;p13) [ETV6/ABL1]

Ovanlig avvikelse i AML. Ses även i ALL (dock sällsynt) och i atypisk kronisk myeloisk leukemi. Oklar prognostisk betydelse. Respons på Glivec-behandling har beskrivits.

t(9;22)(q34;q11) [BCR/ABL1]

Ses i <1% av AML, huvudsakligen i M1 eller M2 (ofta bifenotypi). Både P190 och P210 *BCR/ABL1*-fusionstranskript har beskrivits i AML, d.v.s. samma transkript som finns i t(9;22)-positiv ALL (P190 eller P210) och i KML (P210). Med tanke på det senare uppstår ofta frågan om det rör sig om *de novo* AML eller KML i blastkris. Vanligen tämligen unga vuxna (medianålder 40 år). Associerad med dålig prognos.

t(10;11)(p12;q14) [PICALM/MLLT10]

Ovanlig translokation som också ses i T-ALL. Det bör betonas att cytogenetiskt kan denna translokation tolkas som ett komplext 10p12/11q23-rearrangemang, som resulterar i *MLL/MLLT10* fusion (se nedan); vid tveksamhet ska riktad *MLL*-analys utföras. Ses vanligtvis i AML hos barn, ungdomar och unga vuxna. Associerad med extramedullär leukemi, varierande FAB-typer, CD7-uttryck och intermediär till dålig prognos.

t(10;11)(p12;q23) [*MLL/ABII*]

Ovanlig translokation med oklar prognostisk betydelse. Huvudsakligen beskriven i infant-AML. Kan misstolkas som ett komplext 10p12/11q23-rearrangemang, som resulterar i *MLL/MLLT10* fusion (se nedan). Stratifieras som ”11q23/*MLL*-rearrangemang”.

10p12/11q23-rearrangemang [*MLL/MLLT10*]

Komplexa 10p12/11q23-rearrangemang är den 3:e vanligaste *MLL*-avvikelsen i AML efter t(9;11)(p21;q23) och t(11;19)(q23;p13). På grund av *MLL*- och *MLLT10*-genernas orientering på 11q23 respektive 10p12 kan en ”funktionell” fusion av dessa gener inte uppstå via en enkel tvåvägstranslokation; fler förändringar krävs, såsom inversion/insertion av ena genen in i den andra: ins(10;11)(p12;q23q13) och ins(11;10)(q23;p12p12) är troligen vanligast, men andra komplexa rearrangemang förekommer. På grund av den cytogenetiska heterogeniteten bör riktad RT-PCR-analys avseende *MLL/MLLT10* övervägas vid AML (f.f.a. vid M4 eller M5) med avvikelser involverande 10p och 11q (inte endast 11q23). FISH-analyser med *MLL*-probe kan i vissa fall vara falskt negativa (små insertioner undgår upptäckt). Southern blot-analys är av klart värde i dylika fall. Komplexa 10p12/11q23-rearrangemang är vanligast i AML hos små barn, men ses även i högre åldrar. I motsats till många *MLL*-rearrangemang förekommer denna förändring huvudsakligen i *de novo* AML. Associerad med dålig prognos, åtminstone vid infant-AML och hos patienter över 15 års ålder. Stratifieras som ”11q23/*MLL*-rearrangemang”.

t(10;11)(q21;q23) [*MLL/TET1*]

Ovanlig translokation med oklar prognostisk betydelse. Stratifieras som ”11q23/*MLL*-rearrangemang”.

t(10;12)(q24;p13) [*ETV6/GOT1*]

Ovanlig translokation som oftast förekommer tillsammans med andra avvikelser. Några fall har varit MDS som övergått i AML. Oklar prognostisk betydelse.

t(10;16)(q22;p13) [*KAT6B/CREBBP*]

Ovanlig translokation, som huvudsakligen har rapporterats i M4 och M5. Kan ses som en variant av t(8;16)(p11;p13).

+11

Trisomi 11 som enda avvikelse ses i c:a 2% av cytogenetiskt avvikande AML-fall (är den 3:e vanligaste trisomin i AML efter +8 och +21). Flertalet är *de novo* AML hos medelålders/äldre patienter (medianålder 60 år). Varierande morfologi men vanligtvis M1 eller M2. Ofta ses Auerstavar. Har associerats med ogynnsam prognos.

del(11)(q23q23) [*MLL/ARHGEF12*]

Ovanlig, cytogenetiskt kryptisk deletion; stratifieras som "11q23/*MLL*-rearrangemang".

inv(11)(p15q22) [*NUP98/DDX10*]

Ovanlig inversion, som oftast förekommer som enda avvikelse. Ses huvudsakligen i vuxen-AML, relativt ofta t-AML efter föregående behandling med topoisomeras II-hämmare. Varierande morfologi. Oklar prognostisk betydelse.

11p15-rearrangemang [*NUP98-fusioner*]

Avvikelser involverande 11p15 och *NUP98*-genen ses i ~1% av AML. Till dags dato har 26 olika *NUP98*-parternas identifierats i AML. C:a 25% av dessa är associerade med t-AML, f.f.a. efter tidigare behandling med topoisomeras II-hämmare. Eftersom flertalet *NUP98*-fusioner är sällsynta är vår kunskap om deras prognostiska innebörd bristfällig. Den vanligaste translokationen – t(7;11)(p15;p15) – har dock associerats med ogynnsam prognos (se ovan). Andra tämligen vanliga 11p15/*NUP98*-rearrangemang inkluderar, i sjunkande frekvens, t(5;11)(q35;p15), t(11;12)(p15;q13), t(11;20)(p15;q11) och inv(11)(p15q22). Övriga 11p15/*NUP98*-rearrangemang i AML har endast beskrivits enstaka fall.

11q23-rearrangemang [*MLL*-fusioner]

Translokationer (och i mindre utsträckning inversioner och deletioner) involverande 11q23/*MLL* förekommer i 5% av *de novo* AML och 10% av t-AML (f.f.a. efter tidigare behandling med DNA-topoisomeras II-hämmare). Ett stort antal olika translokationer har beskrivits, varav flertalet ses i M4 eller M5. Immunfenotypiskt karakteriseras fallen av uttryck av CD4, CD11b, CD11c, CD14, CD36, CD64 och lysozym. Typiskt är också expression av NG2 (ett kondroitinsulfatproteoglykan), vilket är relativt specifikt för 11q23/*MLL*-translokationer i såväl AML som ALL. Till dags dato har 65 olika genpartners till *MLL* identifierats i AML (*MLL*-genen är som synes ytterst promiskuös!). De vanligaste translokationerna är, i sjunkande frekvens, t(9;11)(p21;q23), t(11;19)(q23;p13), 10p12/11q23-

rearrangemang och t(6;11)(q27;q23). Ett flertal studier har visat tämligen gynnsam prognos vid förekomst av t(9;11)(p21;q23), medan de övriga 11q23/*MLL*-translokationerna vanligtvis är associerade med ogynnsam prognos. De olika 11q23/*MLL*-rearrangemangen kan vara svåra att identifiera cytogenetiskt och ofta behövs FISH-, Southern blot- och/eller RT-PCR-analyser för att konfirmera dylika rearrangemang. Sekundäravvikelsemönstret skiljer sig mellan de olika translokationerna. I de vanligaste translokationsgrupperna ses sekundäravvikelser i 20-60% av fallen, vanligtvis +8. Det finns inga starka belägg för någon prognostisk betydelse av sekundäravvikelser.

t(11;11)(q13;q23) [*MLL/ARHGEF17*]

Ovanlig translokation med oklar prognostisk betydelse. Stratifieras som "11q23/*MLL*-rearrangemang".

t(11;12)(p15;q13) [*NUP98/HOXC11* eller *NUP98/HOXC13*]

Ovanlig translokation som oftast förekommer som enda avvikelse. Flertalet rapporterade patienter har varit unga (endast ett fåtal över 50 års ålder). Har beskrivits i både *de novo* AML och t-AML. Oftast M1 eller M2. Oklar prognostisk betydelse.

t(11;14)(q23;q32) [*MLL/CEP170B*]

Ovanlig translokation med oklar prognostisk betydelse. Har till dags dato alltid varit den enda avvikelsen. Ter sig vara associerad med t-AML snarare än med *de novo* AML. Stratifieras som "11q23/*MLL*-rearrangemang".

t(11;15)(q23;q15) [*MLL/CASC5*]

Ovanlig translokation med oklar prognostisk betydelse. Har aldrig rapporterats som enda avvikelse. En 3q-deletion har beskrivits som sekundäravvikelse i samtliga publicerade fall (som alla varit *de novo* AML). Stratifieras som "11q23/*MLL*-rearrangemang".

t(11;16)(q23;p13) [*MLL/CREBBP*]

Ovanlig translokation som huvudsakligen ses i t-AML efter föregående behandling med topoisomeras II-hämmare. Enda avvikelse i hälften av fallen. Trisomi 8 är en återkommande sekundäravvikelse. Har beskrivits i såväl barn- som vuxen-AML, oftast M4 eller M5. Stratifieras som "11q23/*MLL*-rearrangemang".

t(11;17)(q23;q12) [*MLL/MLLT6*, *MLL/LASP1* eller *MLL/ACACA*]

Ovanlig translokation, som cytogenetiskt i princip inte kan skiljas från nedanstående t(11;17), som involverar *RARA*-genen och inte *MLL*-genen. För att säkert skilja en *MLL*-translokation från en *RARA*-translokation rekommenderas riktade analyser för dessa gener. Den *MLL*-translokation som diskuteras här leder oftast till *MLL/MLLT6*; endast ett fåtal fall med fusion mellan *MLL* och *LASP1* alternativt *ACACA* har rapporterats. Har huvudsakligen beskrivits i AML, f.f.a. M4 eller M5, hos infants, barn, ungdom och yngre vuxna (medianålder c:a 15 år). Oftast enda avvikelser. Trisomi 8 är en återkommande sekundäravvikelse. Stratifieras som ”11q23/*MLL*-rearrangemang” och har associerats med ytterligt dålig prognos.

t(11;17)(q23;q21) [*ZBTB16/RARA*]

Denna translokation, som cytogenetiskt inte kan skiljas från ovanstående t(11;17), har till dags dato beskrivits i c:a 15 APL-fall (har angivits utgöra c:a 1% av APL, men alla t(11;17)-fall har inte helt typiska APL-drag). Oftast enda avvikelser. Har rapporterats svara dåligt på såväl ATRA- som arsenikbehandling. Dock var responsen på kombinationsbehandling, i vissa fall inkluderande ATRA, god hos flertalet patienter i en europeisk studie med över 10 fall.

t(11;17)(q23;q25) [*MLL/SEPT9*]

Ovanlig translokation som beskrivits i såväl barn- som vuxen-AML (f.f.a. M4 eller M5), men huvudsakligen hos unga patienter (medianålder 25 år). En tredjedel är t-AML efter, vanligtvis, föregående behandling med topoisomeras II-hämmare. Är enda avvikelse i hälften av fallen. Återkommande sekundäravvikelser inkluderar diverse trisomier (+6, +8, +19, +20 och +21). Stratifieras som ”11q23/*MLL*-rearrangemang”. Har associerats med ytterligt dålig prognos.

t(11;19)(q23;p13) [*MLL*-rearrangemang]

Det finns flera olika varianter av t(11;19)(q23;p13) i AML, som alla involverar *MLL*-genen men med olika partners (i skilda sub-band; se nedan). Som grupp är t(11;19)(q23;p13) den 2:a vanligaste 11q23/*MLL*-translokationen i AML efter t(9;11)(p21;q23). Ses i nästan 1% av cytogenetiskt avvikande fall, oftast som enda avvikelse. Trisomi 8 är en tämligen vanlig sekundäravvikelse. Stratifieras som ”11q23/*MLL*-rearrangemang”.

t(11;19)(q23;p13.1) [*MLL/ELL*, *MLL/MYO1F* eller *MLL/SUGP2*]

Denna t(11;19)-variant ses cytogenetiskt som ”11q+” och ”19p-”, vilka tämligen lätt ses med R-bandning (används inte i Sverige). Vid G-bandning (som i svensk rutin) kan den undgå

upptäckt. Den absolut vanligaste partnern är *ELL*-genen (*MYO1F*- och *SUGP2*-generna har bara rapporterats vara rearrangerade i några enskilda fall). Ses i princip endast i AML (ett ALL-fall har dock rapporterats), huvudsakligen vid M4 eller M5 hos vuxna patienter. C:a 20% är t-AML. Stratifieras som "11q23/*MLL*-rearrangemang".

t(11;19)(q23;p13.3) [*MLL/MLL1*]

Denna t(11;19)-variant ses cytogenetiskt som "11q-" och "19p+", vilka tämligen lätt ses med G-bandning (men inte med R-bandning). Vanligare i ALL än i AML; vid det senare ses den huvudsakligen hos infants och barn med M4 eller M5. C:a 20% är t-AML. Stratifieras som "11q23/*MLL*-rearrangemang".

12p13-rearrangemang [*ETV6*-fusioner]

Avvikelse involverande 12p13/*ETV6* ses i ~1% av AML. Till dags dato har 18 olika *ETV6*-fusioner identifierats i AML. De vanligaste translokationerna är, i sjunkande frekvens, t(3;12)(q26;p13), t(7;12)(q36;p13) och t(4;12)(q12;p13).

t(12;15)(p13;q25) [*ETV6/NTRK3*]

Ovanlig translokation med oklar prognostisk betydelse. Av intresse är att en identisk translokation/genfusion även beskrivits i flera andra neoplastiska tillstånd: coloncancer, gliom, kongenitalt (infantilt) fibrosarkom, kongenitalt mesoblastiskt nefrom, kronisk eosinofil leukemi, sekretorisk bröstcancer samt sekretorisk spottkörtelcancer.

t(12;22)(p13;q12) [*MNI/ETV6*]

Ovanlig translokation, som huvudsakligen ses tillsammans med andra kromosomavvikelse i *de novo* vuxen-AML av varierande morfologi. Oklar prognostisk betydelse.

+13

Trisomi 13 som enda avvikelse ses i c:a 1% av cytogenetiskt avvikande AML-fall (är den 4:e vanligaste trisomin i AML efter +8, +21 och +11). Flertalet är *de novo* AML (ofta M0) hos medelålders/äldre patienter (medianålder c:a 65 år). Av okänd anledning betydligt vanligare hos män. En majoritet av fallen har *RUNX1*-mutationer. Blasterna är ofta små med inga eller få granula och utan Auerstavar. "Hand-mirror blasts" har rapporterats vara vanligt, liksom trilineär dysplasi. Ofta markant leukocytos. Flera studier har redovisat dålig terapierespons, med kort remission och dålig prognos.

t(15;17)(q22;q21) [*PML/RARA*]

Denna translokation förekommer i 5-10% av *de novo* AML (sällsynt i t-AML). Den är mycket starkt associerad med APL; den kan i det närmaste anses vara patognomon för APL. Av intresse är att genen som kodar för en vitamin A-receptor (*RARA*) rearrangeras genom translokationen och att behandling med höga doser vitamin A (ATRA) ingår i behandlingen av APL. Under senare år har arsenik (arseniktrioxid, ATO) också visats vara effektivt vid APL. Avvikelsen kan vara svår att identifiera cytogenetiskt och eftersom snabb diagnostik är viktig används ofta FISH och RT-PCR vid diagnostillfället (snabbast svar erhålles med FISH; RT-PCR-analys krävs också emedan det finns *PML/RARA*-positiva fall som undgår detektion med FISH). Det ska betonas att cytogenetiskt kryptiska *PML/RARA*-fusioner, oftast på basen av ins(15;17)(q22;q21q21) eller ins(17;15)(q21;q22q22), är tämligen frekventa. I 25% av fallen ses sekundäravvikelser – de vanligaste är +8 och ider(17)(q10)t(15;17). Det finns inga säkra belägg för någon prognostisk betydelse av dessa sekundäravvikelser. *FLT3*-mutationer förekommer i 30-40% av fallen. Närvaro av sådana mutationer har associerats med leukocytos och variantmorfologi (M3v; minimal granulering och sällan ”kvastar av Auerstavar”) och aberrant uttryck av CD2; det är oklart/omdebatterat huruvida dessa mutationer i APL innebär sämre prognos. Grupperas separat i aktuell WHO-klassifikation: ”APL with t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*” (notera felaktig 17q-brottspunkt; *RARA*-genen sitter i 17q21.2).

inv(16)(p13q22) och t(16;16)(p13;q22) [*CBFB/MYH11*]

Dessa avvikelser förekommer i c:a 2% av samtliga AML-fall. Vanligtvis *de novo* AML; endast 3-4% av inv(16)/t(16;16)-positiva fall är t-AML. Inversionen är vanligast; translokationen ses i endast 5% av fallen med *CBFB/MYH11*-fusion. Det finns ingen klinisk skillnad mellan inv(16) och t(16;16). Avvikelserna är associerade med tämligen karakteristiska kliniska, morfologiska och fenotypiska särdrag, såsom ung ålder (medianålder ~40 år), hyperleukocytos, M4 med benmärgseosinofili (M4eo) och aberrant uttryck av CD2. Avvikelserna kan vara svåra att identifiera cytogenetiskt och ofta används FISH eller RT-PCR. I en tredjedel av fallen ses sekundäravvikelser – de vanligaste är +22, del(7q) och +21. Det finns inga säkra belägg för någon prognostisk betydelse av dessa sekundäravvikelser. *KIT*-mutationer är dock associerade med ogynnsam prognos vid inv(16). Grupperas separat i aktuell WHO-klassifikation: ”AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*”. AML med inv(16) utan *KIT*-mutation grupperas som ”låg risk”.

inv(16)(p13q24) [CBFA2T3/GLIS2]

Denna nyligen identifierade, cytogenetiskt kryptiska, inversion beskrevs initialt som typisk för pediatrik AMKL (c:a 30% av fallen), men en senare studie påvisade inversionen även i andra FAB-grupper; ofta i fall med till synes normal karyotyp. Associerad med ogynnsam prognos.

t(16;21)(p11;q22) [FUS/ERG]

Ovanlig translokation som oftast förekommer som enda avvikelse, men återkommande sekundäravvikelse är diverse trisomier, såsom +8, +10 och +12. Varierande morfologi. Benmärgseosinofili har angivits vara vanligt och erytrofagocytos har beskrivits i flera fall. Ovanligt med Auerstavar. Förekommer i alla åldersgrupper, men är något vanligare hos ungdomar och yngre vuxna (medianålder 25 år). Associerad med ytterst dålig prognos. Av intresse är att samma translokation/fusionsgen även beskrivits i Ewingtumörer och i ett fåtal fall av BCP ALL.

t(16;21)(q24;q22) [RUNX1/CBFA2T3]

Ovanlig translokation, som ofta ses tillsammans med trisomi 8. Vanligtvis M2 och närmare hälften av fallen är t-AML efter föregående behandling med topoisomeras II-hämmare. Vanligare hos kvinnor och ovanlig i barn-AML; medianåldern är c:a 40 år. Oklar prognostisk betydelse.

del(17p)

Förlust av 17p-material, på basen av del(17p) alternativt add(17p), förekommer i c:a 2% av cytogenetiskt avvikande AML. Är tämligen starkt associerat med komplex karyotyp och/eller monosomal karyotyp, t-AML efter föregående behandling med alkylare, TP53-mutationer och ogynnsam prognos.

t(17;17)(q21;q21) [STAT5B/RARA]

Ovanlig RARA-variant i APL som är cytogenetiskt kryptisk. De få fall som publicerats till dags dato har alla varit medelålders män med dålig respons på ATRA-behandling.

+19

Trisomi 19 som enda avvikelse ses i c:a 0,5% av cytogenetiskt avvikande AML-fall (är den 7:e vanligaste trisomin i AML efter +8, +21, +11, +13, +4 och +22). I det närmaste alltid *de*

novo AML, med varierande morfologi. Förekommer i alla åldrar. Associerad med intermediär prognos. Notera att trisomi 19 som ”enda avvikelse” i infant-AML (och infant-ALL) starkt talar för närvaro av t(7;12)(q36;p13) (se ovan).

del(20q)

Deletioner involverande 20q ses i 1-2% av cytogenetiskt avvikande AML (är vanligare i MDS och MPN); enda avvikelsen i c:a 0,5% (något vanligare i AML hos män). Som enda avvikelse är del(20q) associerad med varierande morfologi, relativt hög ålder (medianålder 60), *de novo* AML och intermediär till ogynnsam prognos (i motsats till MDS med denna deletion).

+21

Trisomi 21 som enda avvikelse ses i c:a 1% av cytogenetiskt avvikande AML-fall (är den näst vanligaste trisomin i AML efter +8). Ses i samtliga åldersgrupper, men är vanligare hos yngre patienter (medianålder 35 år). Varierande morfologi och i det närmaste alltid *de novo* AML. Relativt ofta förekommer även *RUNX1*-mutationer. Associerad med intermediär till ogynnsam prognos.

+22

Trisomi 22 som enda avvikelse ses i c:a 0,5% av cytogenetiskt avvikande AML-fall (är den 6:e vanligaste trisomin i AML efter +8, +21, +11, +13 och +4). Ses i samtliga åldersgrupper, men är vanligare hos yngre patienter (medianålder 25 år) och hos män. Varierande morfologi och i det närmaste alltid *de novo* AML. Associerad med intermediär prognos.

-X

Förlust av X-kromosomen ses i c:a 2% av cytogenetiskt avvikande fall (alltid kvinnor – hos män skulle -X innebära nullisomi för denna kromosom och det är sannolikt inte förenligt med cellöverlevnad). Oftast är -X en sekundäravvikelse, exempelvis till t(8;21)(q22;q22). Mycket ovanlig som enda avvikelse. Endast ~10 AML-fall med -X som enda förändring har beskrivits och dessa har varit av varierande morfologi och ålder och vanligtvis *de novo* AML.

+X

I motsats till -X är +X sällsynt i AML och endast ett fåtal fall har beskrivits med +X som enda avvikelse. I ALL däremot är +X tämligen vanligt (ses i >10% av avvikande fall), dock ej som enda förändring.

t(X;6)(p11;q23) [MYB/GATA1]

Ovanlig translokation som har beskrivits som enda avvikelse i akut basofil leukemi hos pojkar under 1 års ålder (infantleukemi); ofta hyperhistaminemi (urticaria, ulcus). Oklar prognostisk betydelse, men det kan betonas att samtliga publicerade fall uppnådde komplett remission och var i livet vid tidpunkt för publicering.

t(X;11)(q13;q23) [MLL/FOXO4]

Ovanlig translokation, oftast som enda förändring, i barn-AML. Stratifieras som ”11q23/MLL-rearrangemang”.

t(X;11)(q24;q23)/ins(X;11)(q24;q23) [MLL/SEPT6]

Ovanlig translokation (ibland insertion), oftast som enda förändring, i barn-AML. Stratifieras som ”11q23/MLL-rearrangemang”.

-Y

Förlust av Y-kromosomen ses i nästan 10% av cytogenetiskt avvikande AML-fall hos män. Är oftast en sekundäravvikelse, exempelvis till t(8;21)(q22;q22). Dock även relativt vanlig som enda avvikelse. Som enda förändring förekommer -Y i AML med varierande morfologi och oftast hos äldre män (medianålder 60 år). Eftersom -Y även förekommer som ett normalt åldersfenomen ska avvikelserna, om den förekommer som enda förändring, primärt inte anses vara neoplasiasassocierad. I en studie angavs att >75% mitoser med -Y skulle kunna anses ”bevisa” att det rör sig om en neoplastisk benmärgssjukdom. Detta har dock inte konfirmerats i andra studier och man bör således vara mycket försiktig med att använda en cut-off på >75% mitoser med -Y som ett malignitetstecken.

+Y

Sällsynt i AML både som enda avvikelse och tillsammans med andra avvikelser.

Vanliga genomiska obalanser i AML

De vanligaste genomiska obalanserna i AML är, i sjunkande frekvens, +8, -7, förlust av 5q-material, +21, -5, -17, förlust av 7q-material, -Y, -18, -21, +19, förlust av 9q-material, -16, +11, +13, +22, förlust av 17p-material, -12, -13, +6, förlust av 11q-material, -X, -20, -15, förlust av 12p-material, -22, -19, -4, -9, -3, +9, -14 och förlust av 20q-material. Notera att partiella förluster kan vara på basis av, exempelvis, ”del”, ”add” och obalanserade

translokationer. Flertalet ses i komplexa karyotyper; mer sällan som enda avvikelse. Som framgår av likartad lista för ALL (se ALL-kapitlet) kan man med tämligen god säkerhet (eller åtminstone med en "educated guess") skilja på AML och ALL genom analys av det genomiska obalansmönstret. Partiella tillskott av kromosommaterial är mindre vanligt vid AML än vid ALL.

Avvikelsemönster i relation till ålder

Klonala kromosomavvikelser ses i 50-60% av vuxen-AML och i 70-80% av barn-AML. Pseudodiploidi (46 kromosomer, men med kromosomavvikelser) ses i ~45% av cytogenetiskt avvikande AML-fall hos vuxna; motsvarande frekvens i barn-AML är ~55%. Hypodiploidi är vanligare i vuxen-AML än i barn-AML (~25% *versus* ~15%), medan hyperdiploidi är något vanligare i barn-AML (~30% *versus* ~25%). Flera karakteristiska avvikelser är också associerade med vissa åldersgrupper, exempelvis:

Medianålder <1 år: t(1;22)(p13;q13), t(7;12)(q36;p13), t(11;19)(q23;p13.3) och t(X;6)(p11;q23).

Medianålder 1-19 år: t(1;11)(q21;q23), t(5;11)(q35;p15), komplexa 10p12/11q23-rearrangemang och inv(16)(p13q24).

Medianålder 20-40 år: t(2;3)(p21-23;q26-28), t(6;9)(p22;q34), t(6;11)(q27;q23), t(7;11)(p15;p15), t(8;21)(q22;q22), t(9;11)(p21;q23), t(9;22)(q34;q11), t(15;17)(q22;q21), inv(16)(p13q22), t(16;16)(p13;q22), +21 som enda avvikelse och +22 som enda avvikelse.

Medianålder 41-60 år: t(1;3)(p36;q21), der(1;7)(q10;p10), inv(3)(q21q26), t(3;3)(q21;q26), +4 som enda avvikelse, t(4;12)(q13;p13), -7, del(7q), +8 som enda avvikelse, del(9q) som enda avvikelse, +11 som enda avvikelse, t(11;19)(q23;p13.1), del(20q) som enda avvikelse och -Y som enda avvikelse.

Medianålder >60 år: -5, del(5q) och +13 som enda avvikelse.

Avvikelsemönster i relation till kön

För flertalet AML-associerade avvikelser ses inga säkra könsskillnader, men några är vanligare hos endera könet:

Flickor/kvinnor: t(1;22)(p13;q13), t(4;11)(q21;q23), t(8;16)(p11;p13), t(16;21)(q24;q22) och -X (endast hos kvinnor)

Pojkar/män: der(1;7)(q10;p10), t(6;9)(p22;q34), +13 och -Y (endast hos män).

Avvikelsemönster i relation till geografiskt ursprung/etnicitet

AML-associerade avvikelser uppvisar vanligtvis inte några frekvensskillnader vad gäller geografiskt ursprung/etnicitet. Dock har ett fåtal avvikelser uppgivits vara vanligare i vissa sammanhang: t(7;11)(p15;p15) i AML hos asiater och t(6;11)(q27;q23) i AML hos afroamerikaner.

Avvikelsemönster i relation till vissa genetiskt betingade tillstånd

Det finns endast ett fåtal konstitutionella genetiska tillstånd som associerats med karakteristiska avvikelsemönster i AML.

Down syndrom: Det har tydligt visats att AML hos barn med Down syndrom (DS) signifikant oftare uppvisar dup(1q), del(6q), del(7p), dup(7q), +8, +11, del(16q) och +21 (förutom den konstitutionella +21), medan de ytterst sällan har t(1;22)(p13;q13), t(8;21)(q22;q22), 11q23-rearrangemang, t(15;17)(q22;q21), inv(16)(p13q22) eller t(16;16)(p13;q22). *GATA1*-mutationer är också typiska för DS-AML. Nyligen har en retrospektiv internationell studie visat att DS-AML med normal karyotyp (frånsett den konstitutionella +21) är associerad med ogynnsam prognos jämfört med andra cytogenetiska subgrupper.

Fanconi anemi: AML hos patienter med Fanconi anemi uppvisar tämligen ofta tillskott av 1q-material, i form av duplikationer eller obalanserade translokationer, och/eller monosomi 7. Duplikationer av 1q är annars tämligen ovanliga i AML (frånsett DS-AML).

Familial platelet disorder with propensity to acute myelogenous leukemia: AML hos patienter med detta tillstånd (konstitutionella *RUNX1*-mutationer) har relativt ofta rapporterats uppvisa monosomi 7, trisomi 8 och deletioner involverande 5q, 7q, 11q och 20q, d.v.s. avvikelser som är vanliga i AML i allmänhet.

Kostmann syndrom: AML hos patienter med detta tillstånd (konstitutionella *HAX1*-mutationer) uppvisar ofta monosomi 7 och/eller trisomi 21. Eventuellt ökar risken för leukemisk transformation vid Kostmann syndrom vid behandling med granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) och av den anledningen skickas relativt ofta benmärgsprov för cytogenetisk analys under dylik behandling (ofta med frågeställningen ”monosomi 7?”).

Neurofibromatos typ 1: AML hos patienter med detta tillstånd (konstitutionella *NF1*-mutationer) uppvisar tämligen ofta monosomi 7. Det ska dock betonas att risken är större att utveckla juvenil myelomonocytleukemi (som också ofta har monosomi 7; se MDS/MPN-kapitlet).

Avvikelsemönster i relation till miljöfaktorer

Ett flertal avvikelser har associerats med olika miljöfaktorer: 1) rökning: -7, del(7q), +8, t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13q22) och t(16;16)(p13;q22); 2) alkohol: -5, del(5q), -7 och del(7q); 3) målarfärg: t(8;21)(q22;q22); 4) pesticider/herbicer: -5 och del(5q); och 5) organiska lösningsmedel: +8. Det ska dock starkt betonas att dylika associationer vanligtvis inte kunnat konfirmeras i efterföljande studier.

Avvikelsemönster i teraporelaterad AML (t-AML)

Klonala avvikelser är generellt vanligare vid t-AML efter tidigare behandling med cytostatika och/eller radioterapi (70-80%) än vid *de novo* AML (50-60%). Det finns tydliga skillnader mellan avvikelsemönstren i t-AML efter behandling med alkylare och DNA-topoisomeras II-hämmare. Det ska dock betonas att många patienter har behandlats med såväl alkylare som topoisomeras II-hämmare för den primära maligniteten, vilket innebär att nedanstående dikotomi får anses ge en något förenklad bild av verkligheten.

Efter behandling med alkylare: En avvikelse ses i 30%, två i 20% och komplexa karyotyper i 50%. Vad gäller kromosomantal är 50% hypodiploida, 30% pseudodiploida och 20% hyperdiploida. Vanliga avvikelser är -5, del(5q), -7, del(7q), -17, del(17p), -18 och -21.

Efter behandling med DNA-topoisomeras II-hämmare: En avvikelse ses i 50%, två i 20% och komplexa karyotyper i 30%. Vad gäller kromosomantal är 15% hypodiploida, 70% pseudodiploida och 15% hyperdiploida. Vanliga avvikelser är 11p15/*NUP98*-, 11q23/*MLL*-, 16q22/*CBFB*-, 17q21/*RARA*- och 21q22/*RUNX1*-rearrangemang.

Kliniskt betydelsefulla karyotymönster i AML

Tre karyotymönster i AML har utkristalliserats som kliniskt viktiga, varav två är prognostiskt betydelsefulla i sig själv (komplex karyotyp och monosomal karyotyp) och ett (normal karyotyp) som innebär att ytterligare molekyärgenetiska analyser behövs för riskstratifiering.

Komplex karyotyp: Definitionen av komplex karyotyp skiljer sig mellan olika AML-behandlingsprotokoll, men brukar innebära antingen ≥ 3 kromosomavvikelser (som i bl.a. det svenska protokollet) eller ≥ 5 kromosomavvikelser. Det ska betonas att termen komplex karyotyp inte ska användas i fall med t(8;21)(q22;q22), t(9;11)(p21;q23), t(15;17)(q22;q21) eller inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22). Flertalet studier har visat en ogynnsam prognostisk innebörd av komplex karyotyp, något som nog till stora delar kan förklaras dels av en tämligen stark samvariation med -5, del(5q), -7 och del(7q), dels av en tydlig association med

hög ålder. I en nylig svensk studie av nästan 2000 cytogenetiskt informativa AML-fall hos vuxna framkom att fall med ≥ 5 kromosomavvikelser hade sämre överlevnad än dem med färre avvikelser eller med normal karyotyp (i samtliga åldersgrupper). Dock, i en multivariatanalys av intensivt behandlade patienter under 80 års ålder var de mest betydelsefulla prognostiska faktorerna ålder, performance status, kön (kvinnor har bättre prognos) och $-7/\text{del}(7q)$.

Monosomal karyotyp (MK): Med detta begrepp menas klonal förlust av två eller flera autosomala kromosomer alternativt förlust av en autosom förenat med minst en strukturell avvikelse (inte ring- eller markörkromosom); karyotyper med $t(8;21)(q22;q22)$, $t(9;11)(p21Mq23)$, $t(15;17)(q22;q21)$ eller $\text{inv}(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)$ ska inte klassificeras enligt MK-begreppet. Exempel på MK är: 45,XX,-7,del(9)(q22) och 44,XX,-5,-7. Följande karyotyper är däremot **inte** MK: 45,X,-X,del(7)(q22); 46,XX,-7,+r; 45,XY,-7,t(8;21)(q22;q22). Vanligtvis samvarierar MK med förlust av -5, del(5q), -7 och del(7q), och var i ovanstående svenska studie inte en oberoende riskfaktor i en multivariatanalys.

Normal karyotyp (NK): Ses i c:a 40-50% av vuxen-AML och utgör en kliniskt heterogen grupp. För att i görligaste mån gruppera NK-fall i kliniskt betydelsefulla enheter utförs idag rutinmässigt mutationsanalyser av *FLT3*, *NPM1* och *CEBPA*. *FLT3*-ITD förekommer i c:a 30%, *NPM1*-mutationer i c:a 50% och bi-alleliska *CEBPA*-mutationer i c:a 10% av AML med NK. Vad gäller AML-protokollet för barn är endast *FLT3*- och *NPM1*-generna av betydelse: AML med *FLT3*-ITD utan *NPM1*-mutation grupperas som högrisk. I det aktuella protokollet för vuxen-AML i Sverige däremot är mutationsstatus för samtliga tre gener betydelsefullt: *Lågrisk*: Dubbel/bi-allelisk *CEBPA*-mutation vid NK samt *NPM1*-mutation i frånvaro av *FLT3*-ITD vid NK eller icke-riskgrupperande karyotyp.

Intermediärrisk: NK utan *FLT3*-ITD, *NPM1*-mutation eller ”dubbelmuterad” *CEBPA* alternativt NK med såväl *NPM1*-mutation som *FLT3*-ITD.

Högrisk: NK med *FLT3*-ITD utan *NPM1*-mutation.

Under de senaste åren har ett stort antal andra gener visats vara muterade i AML med NK (och/eller i AML med kromosomavvikelser) såsom *ASXL1*, *CBL*, *IDH1*, *IDH2*, *JAK2*, *KIT*, *KRAS*, *NRAS*, *MLL* (partiell tandemduplikation), *RUNX1*, *TET2*, *TP53* och *WT1*. Även om dessa mutationer säkerligen är av patogenetisk betydelse, används mutationsstatus av dessa inte i klinisk rutin (men analyseras ofta inom ramen för kliniska studier).

Akut lymfatisk leukemi (ALL)

De genetiska fynden i ALL är dels diagnostiskt viktiga, enligt nuvarande WHO-klassifikation (2008), dels av stor prognostisk betydelse och används därför för riskstratifiering. I Norden används ett gemensamt protokoll för behandling av ALL hos barn och ungdom (NOPHO ALL-2008); samma protokoll används även för vuxen-ALL (18-45 år) i Sverige.

NOPHO ALL-2008

Detta protokoll baseras till mycket stor del på genetiska avvikelser. Notera att ALL med t(9;22)(q34;q11) [*BCR/ABL1*] samt mogen B-cell ALL (Burkitt leukemi) behandlas enligt separata protokoll. Riskstratifieringen av ALL utförs i flera steg:

1:a stratifieringen utförs vid diagnos och delar upp fallen i två huvudgrupper baserat på immunfenotyp och antal vita (WBC):

1. B-cell prekursor (BCP) ALL med WBC $<100 \times 10^9/l$ (ca 85% av samtliga fall). Grupperas initialt som "non high risk" (NHR).
2. T-ALL eller BCP ALL med WBC $\geq 100 \times 10^9/l$ (ca 15% av samtliga fall). Grupperas initialt som "high risk" (HR).

Om mycket dåligt svar redan dag 15 ($\geq 25\%$ blaster, d.v.s. "M3 benmärg") stratifieras fallet till specifik högriskbehandling.

2:a stratifieringen utförs under pågående behandling (dag 29) och baseras huvudsakligen på genetiska fynd (kromosomanalys och riktade analyser utförda på diagnosprov) och respons på given behandling (minimal residual disease (MRD)-analys med flödescytometri för BCP ALL och PCR för T-ALL).

Standardrisk (SR); 55-60% av fallen: Utgörs av NHR-fall med gott svar på given behandling (MRD $<10^{-3}$); det finns inga genetiska fynd som med automatik innebär SR.

Intermediärrisk (IR); 30-35% av fallen: Utgörs av HR-fall (utan högriskgenetik) med gott svar på given behandling (MRD $<10^{-3}$), NHR-fall med dålig terapierespons (MRD $\geq 10^{-3}$ men $<5\%$) eller något av följande:

1. t(1;19)(q23;p13) eller der(19)t(1;19)(q23;p13) [*TCF3/PBX1*]
2. dic(9;20)(p13;q11)
3. iAMP21 (intrachromosomal amplification of chromosome 21)

Högrisk (HR); 10-15% av fallen: Utgörs av HR-fall med dålig terapierespons (MRD $\geq 10^{-3}$), samtliga fall med $>5\%$ blaster i benmärgen dag 29 och/eller något av följande:

1. 11q23/*MLL*-rearrangemang

2. Hypodiploidi (definieras här som <45 kromosomer eller DNA-index <0,85)

3:e stratifieringen utförs under pågående behandling (dag 79) och baseras endast på MRD-fynd; dålig respons (MRD $\geq 10^{-3}$) innebär ”uppgradering” till stamcellstransplantation.

Obligatoriska genetiska analyser förutom sedvanlig kromosombandningsanalys:

1. t(1;19)(q23;p13), t(9;22)(q34;q11) och t(12;21)(p13;q22) [FISH- eller RT-PCR-analys]
2. iAMP21 [FISH- eller SNP-array-analys]
3. 11q23/*MLL*-rearrangemang [FISH- eller Southern blot-analys]
4. dic(9;20)(p13;q11) [metod ej angiven; det finns dock en kommersiell FISH-probe för avvikelserna och SNP-array-analys kan ge indirekta hållpunkter för närvaro av dic(9;20)]
5. DNA-index-analys

Det ska starkt betonas att om samtliga ovanstående obligatoriska genetiska analyser inte utförts kan ett fall inte grupperas som standardrisk. Det är således kliniskt mycket viktigt att samtliga analyser görs! Som framgår ovan finns det inga riktade analyser för T-ALL – i dagsläget finns det ej heller några riskstratifierande genetiska avvikelser i T-ALL.

Vuxen-ALL

För vuxen-ALL finns flera olika behandlingsprotokoll:

BCP ALL och T-ALL

1. ≤ 45 år: NOPHO ALL-2008 (se ovan)
2. 46-60 år: ABCDV (cytarabin, betametason, cyklofosfamid, daunorubicin, vinkristin) +/- rituximab
3. > 60 år: EWALL (European Working Group on Adult ALL)

BCP ALL med t(9;22)(q34;q11) [*BCR/ABL1*]

1. ”Yngre”: ABCDV + imatinib
2. ”Äldre”: EWALL + imatinib

Burkitt leukemi: GMALL-B-ALL/NHL 2002 (internationellt behandlingsprotokoll)

Nedan följer en kortfattad beskrivning av ett flertal (men absolut inte alla) ALL-associerade kromosomförändringar, inklusive deras molekylärgenetiska och kliniska konsekvenser (om kända). Följande termer används för immunfenotypiska subgrupper: BCP ALL (B-cell prekursor ALL), Burkitt leukemi (mogen B-cells fenotyp) och T-ALL.

Därefter beskrivs övergripande: 1) Ploidigrupper i ALL; 2) vanliga genomiska obalanser i ALL; 3) avvikelsemönster i relation till ålder; 4) avvikelsemönster i relation till kön; och 5) avvikelsemönster i relation till vissa genetiskt betingade tillstånd.

ALL-associerade kromosomförändringar

del(1)(p33p33) [*STIL/TALI*]

Denna kryptiska deletion, som kan identifieras med bl.a. FISH- och SNP-array-analyser, är karakteristisk för T-ALL. Den ”ses” i 15-30% av T-ALL hos barn (mindre vanligt hos vuxna). I majoriteten av fallen föreligger uttalad leukocytos ($>100 \times 10^9/l$) och mediastinalt engagemang (”bulky disease”); dylika fynd är dock vanliga i T-ALL generellt. Eventuellt associerad med något bättre prognos än för T-ALL i allmänhet (liksom alla andra avvikelser som också resulterar i överuttryck av *TALI*-genen).

dup(1q)

Tillskott av 1q-material, på basen av duplikationer eller obalanserade translokationer, är vanligt i BCP ALL, f.f.a. i höghyperdiploida fall hos barn, och i Burkitt leukemi hos såväl barn som vuxna (se nedan). Duplikationerna omfattar vanligen större delen av 1q, med centromernära proximala brottspunkter, och det finns i dagsläget inga kända ”target genes”. Närvaro av dup(1q) har inte visats ha någon prognostisk betydelse i BCP ALL. Dock finns det vissa studier som associerat dup(1q) i Burkitt leukemi med ogynnsam prognos; närvaro av dup(1q) är dock inte riskstratifierande vid Burkitt leukemi.

t(1;7)(p35;q34) [*TRB/LCK*]

Ovanlig translokation i T-ALL med oklar prognostisk betydelse. Svår att cytogenetiskt skilja från nedanstående t(1;7)(p33;q34).

t(1;7)(p33;q34) [*TRB/TALI*]

Ovanlig translokation i T-ALL som eventuellt är associerad med något bättre prognos än för T-ALL i allmänhet (liksom alla andra avvikelser som också resulterar i överuttryck av *TALI*-genen).

t(1;9)(p34;q34) [*SFPQ/ABLI*]

Ovanlig translokation i BCP ALL med oklar prognostisk betydelse.

t(1;11)(p32;q23) [MLL/EP35]

Tämligen ovanlig translokation som oftast förekommer som enda avvikelse i BCP ALL. Finns i alla åldersgrupper, men är vanligast hos infants, barn och yngre vuxna (medianålder <1 år); övervikt av flickor. Stratifieras som "11q23/MLL-rearrangemang".

t(1;14)(p33;q11) [TRD/TALI]

Förekommer i några procent av T-ALL, vanligen hos yngre patienter. Ofta enda avvikelsen, men del(6q) är en tämligen vanlig sekundäravvikelse. Eventuellt associerad med något bättre prognos än för T-ALL i allmänhet (liksom alla andra avvikelser som också resulterar i överuttryck av *TALI*-genen).

t(1;19)(q23;p13)/der(19)t(1;19)(q23;p13) [TCF3/PBX1]

Translokationer mellan 1q23 och 19p13 förekommer dels i en balanserad form [t(1;19)(q23;p13)], dels i en obalanserad form [der(19)t(1;19)(q23;p13)] och ses i c:a 5% av BCP ALL hos barn. I över hälften av fallen förekommer sekundäravvikelser, i sjunkande frekvens: +21, +8, +4, i(7)(q10) och i(9)(q10). Det har inte visats att dessa har någon prognostisk betydelse. Lymfoblasterna är oftast positiva för CD10, CD19 och cytoplasmiskt immunglobulin, d.v.s. uppvisar en pre-B-cellsfenotyp. På basen av detta samt starkt uttryck av CD9 och inget/lågt uttryck av CD34 kan närvaro av t(1;19)/der(19)t(1;19) tämligen ofta misstänkas vid immunfenotypisk analys. I en nylig nordisk sammanställning av närmare 50 pediatrika BCP ALL med t(1;19) eller der(19)t(1;19) framkom följande: t(1;19) och der(19)t(1;19) utgör 1/3 respektive 2/3 av fallen; det fanns ingen prognostisk skillnad mellan t(1;19)-positiva och der(19)t(1;19)-positiva fall; medianåldern var 7 år; median WBC var $16 \times 10^9/l$; och det fanns en övervikt av flickor. Bland publicerade fall över 18 års ålder är det också en överrepresentation av kvinnor och medianåldern är 30-35 år. Det är välkänt att t(1;19)/der(19)t(1;19) kan undgå upptäckt vid sedvanlig cytogenetisk analys (troligen p.g.a. att de neoplastiska cellerna "delar sig sämre" än de friska cellerna) och bl.a. av den anledningen är riktade FISH- eller RT-PCR-analyser avseende *TCF3/PBX1*-fusion obligatoriska vid diagnostillfället enligt det aktuella NOPHO-protokollet. Fall med t(1;19)/der(19)t(1;19) grupperas separat i WHO-klassifikationen som "B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); *E2A-PBX1* (*TCF3-PBX1*)". Är riskgrupperande (IR) i NOPHO ALL-2008.

t(2;8)(p11;q24) [IGK/MYC]

Denna translokation är en variant av den mer vanliga t(8;14)(q24;q32) i Burkitt leukemi (se nedan) och ses i c:a 5% av Burkitt leukemier med 8q24/*MYC*-rearrangemang. Det ska dock starkt betonas att t(2;8)(p11;q24) **inte är patognomon** för Burkitt leukemi; ses även i bl.a. multipelt myelom och diffusa storcelliga B-cellslymfom. Är enda avvikelserna i en tredjedel av fallen; trisomi 7 är en relativt vanligen sekundäravvikelse. Translokationen är enkel att identifiera cytogenetiskt, varför riktad FISH-analys vanligtvis inte behövs. Det bör dock betonas att interfas-FISH-analys avseende *MYC*-rearrangemang på basen av t(2;8) eller varianten t(8;22)(q24;q11) (se nedan) bör utföras med en kommersiell ”*MYC* break apart probe” som är speciellt framtagen för att identifiera brottspunkter tämligen distalt om *MYC* (som vid dessa varianttranslokationer). Burkitt leukemi behandlas enligt ett separat protokoll.

t(2;11)(q11;q23) [MLL/AFF3]

Ovanlig translokation som till dags dato endast har rapporterats i BCP ALL hos barn. Kan troligen ses som en variant av t(4;11)(q21;q23) (se nedan). Stratifieras som ”11q23/*MLL*-rearrangemang”.

t(3;9)(p13;p13) [PAX5/FOXPI]

Ovanlig translokation i BCP ALL som rapporterats i en handfull fall hos barn och vuxna. Har varit enda avvikelserna i hälften av fallen; inga återkommande sekundäravvikelser. Som ofta vid *PAX5*-rearrangemang leder fusionsgenen till underuttryck av den normala *PAX5* via en dominant-negativ mekanism. Oklar prognostisk betydelse.

+4

Trisomi 4 har beskrivits som enda avvikelse i en handfull ALL-fall, samtliga (med ett undantag) T-ALL hos barn, ungdom och yngre vuxna. Oklar prognostisk betydelse.

t(4;11)(q21;q23) [MLL/AFF1]

Detta är den vanligaste 11q23/*MLL*-translokationen i BCP ALL. Är den enda avvikelserna i närmare 80% av fallen; återkommande sekundäravvikelser inkluderar bl.a. +X, +der(4)t(4;11), i(7)(q10) och +8. Translokationen ses i några procent av såväl barn- som vuxen-ALL, men är betydligt vanligare i infant-ALL (generellt sett förekommer 11q23/*MLL*-rearrangemang i 80-85% av infant-ALL). Medianåldern hos vuxna är också relativt låg (40 år). Avvikelsen är av okänd anledning vanligare hos flickor/kvinnor. Immunfenotypiskt

karacteriseras blaster med t(4;11) eller andra 11q23/*MLL*-rearrangemang av negativitet för CD10 och CD24 och positivitet för CD19 och CD15, d.v.s. de uppvisar en pro-B-cellsfenotyp. Uttryck av NG2 (ett kondroitinsulfatproteoglykan) är också vanligt och relativt specifikt för 11q23/*MLL*-translokationer i ALL (och AML). Är associerad med ytterst ogynnsam prognos, åtminstone i infant-ALL och hos patienter över 10 års ålder. Stratifieras som "11q23/*MLL*-rearrangemang".

t(4;11)(q23;p15) [*NUP98/RAP1GDS1*]

Relativt ovanlig translokation i T-ALL hos, huvudsakligen, ungdomar och yngre vuxna (medianålder 20 år). Enda avvikelserna i hälften av fallen; det finns inga återkommande sekundära avvikelser. Oklar klinisk betydelse, men man kan betona att prognosen varit ogynnsam i flertalet publicerade fall.

+5

Trisomi 5 som enda avvikelse har beskrivits i närmare 20 fall och har associerats med BCP ALL hos huvudsakligen äldre barn och yngre vuxna (medianålder 10 år). Oklar prognostisk betydelse, men har föreslagits vara en ogynnsam avvikelse.

t(5;14)(q31;q32) [*IGH/IL3*]

Ovanlig translokation i BCP ALL som har beskrivits hos såväl barn som vuxna. Karakteristiskt är en reaktiv eosinofili (är således inte en del av den maligna klonen). Trots dess ovanlighet grupperas fall med denna translokation separat i WHO-klassifikationen som "B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31;q32); *IL3-IGH*". Oklar prognostisk betydelse.

t(5;14)(q35;q32) [*BCL11B/TLX3*]

Kryptisk translokation som rapporterats förekomma i c:a 20% av T-ALL hos barn/ungdomar och c:a 10% av T-ALL hos vuxna. Har associerats med immunfenotypen "cortical-T" (CD1a-positiv) och måttlig leukocytos. Det framkom ingen tydlig prognostisk betydelse jämfört med T-ALL i allmänhet i en större fransk serie.

del(6q)

Deletioner involverande 6q ses i 5-10% av såväl BCP ALL som T-ALL (är också vanliga i andra lymfatiska maligniteter såsom kroniska lymfoproliferativa sjukdomar och lymfom; se

nedan). De deleterade segmenten varierar, men oftast involveras 6q15-21; det finns idag inga kända "target genes". Även om del(6q) kan förekomma som enda förändring är det betydligt vanligare att den finns tillsammans med andra avvikelser. Det finns inga hållpunkter för någon specifik prognostisk betydelse av del(6q).

t(6;7)(q23;q34) [TRB/MYB] och MYB-duplikation

Relativt ovanlig translokation i T-ALL. Dock, tillsammans med kryptiska *MYB*-duplikationer i 6q (ses tydligt vid SNP-array-analyser) anses *MYB*-uppreglering förekomma i c:a 10% av T-ALL hos unga patienter (medianålder 2 år). Oklar prognostisk betydelse.

t(6;11)(q27;q23) [MLL/MLLT4]

Denna translokation är betydligt vanligare i AML (se AML-kapitlet), men har även beskrivits i ett fåtal ALL-fall, oftast T-ALL, hos barn under 16 år. Är vanligtvis enda avvikelserna, men trisomi 8 är en återkommande sekundäravvikelse (liksom i t(6;11)-positiv AML). Associerad med ogynnsam prognos och stratifieras som "11q23/*MLL*-rearrangemang".

t(6;14)(p22;q32) [IGH/ID4]

Tämligen ovanlig translokation i BCP ALL som till dags dato har rapporterats i ett 20-tal fall. Avvikelsen är dock svår att identifiera cytogenetiskt, varför prevalensen kan vara högre än vad som verkar vara fallet. Ses tämligen enkelt med FISH-analys med en probe för *IGH*. I samtliga publicerade fall har translokationen förekommit tillsammans med andra avvikelser i relativt komplexa karyotyper. Återkommande sekundäravvikelser inkluderar bl.a. trisomi 5 och i(9)(q10); det senare kan delvis förklara den höga frekvensen av *CDKN2A*- och *PAX5*-deletioner (dessa gener sitter i 9p21.3 respektive 9p13.2) i t(6;14)-positiva fall. Man bör överväga närvaro av denna translokation vid komplex karyotyp inkluderande i(9q). Har associerats med relativt låga vita. Ses vanligtvis hos lite äldre barn, ungdomar och yngre vuxna (medianålder 14 år). Oklar klinisk betydelse, men troligen relativt god prognos.

-7

Monosomi 7 som enda avvikelse förekommer, om än sällan, i ALL; har rapporterats i såväl BCP ALL som T-ALL. Dock ska således betonas att -7 som enda avvikelse **inte** bevisar att det rör sig om en myeloisk malignitet av typen AML, MDS, MDS/MPN eller MPN. I motsats till dylika myeloiska sjukdomar (där -7 är prognostiskt ogynnsam) är den kliniska betydelsen

av monosomi 7 oklar i ALL. Någon studie har föreslagit att ALL-fall med -7 som enda avvikelse representerar ”stamcellsleukemi” som vid recidiv kan manifesteras sig som AML.

del(7)(p12p12) [*IKZF1*-deletioner]

Under de senaste åren har det framkommit att fokala såväl som icke-fokala deletioner av *IKZF1*-genen är vanliga i BCP ALL hos barn (ses i 15% av fallen) och att de är associerade med ogynnsam prognos i alla de tre riskgrupperna SR, IR och HR. *IKZF1*-deletioner är speciellt frekventa i fall med antingen t(9;22)(q34;q11) [*BCR-ABL1*] eller med ”intetsägande karyotyp” (”other changes” vid cytogenetisk gruppering). Har associerats med fall som uppvisar en ”*BCR-ABL1*-like” genexpression, men som inte har den genfusionen utan ofta andra genrearrangemang involverande exempelvis *ABL1* (inte i fusion med *BCR*), *CRLF2*, *JAK2* och *PDGFRB*; även mutationer av *JAK2*-genen ter sig vara vanliga. I det aktuella NOPHO-protokollet är *IKZF1*-deletioner inte riskgrupperande, men de kommer sannolikt att bli det i framtida behandlingsprotokoll. Deletionerna kan upptäckas med olika metoder, men bäst torde SNP-array- och MLPA-analyser vara.

i(7)(q10)

Denna ”isokromosom” – är egentligen en idic(7)(p11) – ses i c:a 1% av BCP ALL (ovanlig i T-ALL). Förekommer i enstaka fall som enda avvikelse, men oftast tillsammans med andra förändringar. Den är en relativt vanlig i fall med t(1;19)(q23;p13)/der(19)t(1;19)(q23;p13), t(4;11)(q21;q23) och höghyperdiploidi. Ter sig inte ha någon specifik prognostisk betydelse.

inv(7)(p15q34)/t(7;7)(p15;q34) [*TRB/HOXA10* eller *TRB/HOXA11*]

Dessa avvikelser, som är karakteristiska för T-ALL, är i princip cytogenetiskt kryptiska varför deras prevalens är oklar. Det har dock rapporterats att avvikelser som resulterar i uppreglering av *HOXA*-gener förekommer i c:a 3% av T-ALL. Inversionen är den enda avvikelsen i hälften av fallen; del(6q) och del(9p) är återkommande sekundäravvikelser. Translokationen är oftast enda avvikelsen. Den prognostiska betydelsen av *HOXA*-uppreglering är oklar.

dic(7;9)(p11-13;p11-13) [*PAX5*-rearrangemang]

Denna dicentriska kromosomavvikelse har rapporterats i närmare 50 fall som, med något undantag, varit BCP ALL. Varierande ålder, men vanligtvis barn, ungdomar och yngre vuxna (medianålder c:a 20 år); något vanligare hos män. Tämligen ofta leukocytos. Oftast enda avvikelsen, men en relativt stor andel har beskrivits tillsammans med t(9;22)(q34;q11)

[*BCR/ABL1*]. Den molekylärgenetiska konsekvensen är oklar, förutom den uppenbara förlusten av 7p- och 9p-material, men har i något fall rapporterats leda till *PAX5*-rearrangemang (det finns ett flertal andra dicentriska kromosomavvikelser i BCP ALL, varav flertalet involverar 9p och som resulterar i *PAX5*-rearrangemang med dominant-negativ effekt). Oklar prognostisk betydelse som enda avvikelse. Dock ska det kanske beaktas att dic(7;9) eventuellt kan leda till en *IKZF1*-deletion (beroende på 7p-brottspunkt). I de publicerade fall som även haft t(9;22) har prognosen varit ogynnsam.

t(7;9)(q11;p13) [*PAX5*-rearrangemang]

Ovanlig translokation i BCP ALL som rapporterats i en handfull fall hos barn såväl som vuxna. De olika *PAX5*-rearrangemangen som bildas via avvikelsen anses ha en dominant-negativ effekt. Oklar prognostisk betydelse.

t(7;9)(q34;q31) [*TRB/TAL2*]

Ovanlig translokation i T-ALL. Sällan den enda avvikelsen; inga karakteristiska sekundäravvikelser. Oklar prognostisk betydelse.

t(7;9)(q34;q34) [*TRB/NOTCH1*] och *NOTCH1*-mutationer

Ovanlig translokation i T-ALL. Sällan den enda avvikelsen; inga karakteristiska sekundäravvikelser. Det bör betonas att tack vare bl.a. identifieringen av *NOTCH1* som en translokationspartner blev denna gen intressant i T-ALL och vi vet idag att *NOTCH1*-mutationer förekommer i c:a 50% av samtliga fall. Detta visar att det kan vara värdefullt att identifiera rearrangerade gener även i sällsynta leukemiassocierade translokationer. Den prognostiska betydelsen av t(7;9) och *NOTCH1*-mutationer är omdebatterad, men ett flertal (absolut inte alla) studier har föreslagit en något bättre prognos för T-ALL med dylika mutationer.

t(7;10)(q34;q24) [*TRB/TLX1*]

Tämligen ovanlig translokation i T-ALL som förekommer hos både barn och vuxna. Är den enda avvikelsen i hälften av fallen; inga karakteristiska sekundäravvikelser. Kan ses som en rar variant till t(10;14)(q24;q11), som också leder till dereglerat *TLX1*-uttryck (se nedan). Ofta ”cortical-T” (CD1a-positiv) och eventuellt bättre prognos än T-ALL i allmänhet.

t(7;11)(q34;p15) [TRB/LMO1]

Denna translokation har rapporterats förekomma i c:a 1% av T-ALL. Är den enda avvikelser i hälften av fallen; inga karakteristiska sekundäravvikelser. Är en variant till t(11;14)(p15;q11) som också leder till uppreglering av *LMO1*-genen (se nedan). Svår att cytogenetiskt skilja från t(7;11)(q34;p13) nedan. Oklar prognostisk betydelse.

t(7;11)(q34;p13) [TRB/LMO2]

Denna translokation har rapporterats förekomma i c:a 5% av T-ALL. Är den enda avvikelser i hälften av fallen; inga karakteristiska sekundäravvikelser. Är en variant till t(11;14)(p13;q11) som också leder till uppreglering av *LMO2*-genen (se nedan). Svår att cytogenetiskt skilja från t(7;11)(q34;p15) ovan. Oklar prognostisk betydelse.

t(7;12)(q34;p13) [TRB/CCND2]

Ovanlig translokation i T-ALL. Är en variant till t(12;14)(p13;q11) som också leder till uppreglering av *CCND2*-genen (se nedan). Oklar prognostisk betydelse.

t(7;12)(q36;p13) [MNX1/ETV6]

Denna translokation, som i princip är cytogenetiskt kryptisk, har beskrivits i några fall av infant-ALL (är betydligt vanligare i infant-AML; se AML-kapitlet). Liksom i infant-AML är avvikelser i infant-ALL associerad med trisomi 8 och/eller trisomi 19. Man ska absolut överväga riktad FISH-analys avseende *ETV6*-rearrangemang vid +8 och/eller +19 i infantleukemi. Är associerad med ogynnsam prognos.

t(7;19)(q34;p13) [TRB/LYL1]

Sällsynt translokation i T-ALL som har associerats med en omogen immunfenotyp och ogynnsam prognos.

+8

Trisomi 8 förekommer i 5-10% av cytogenetiskt avvikande BCP ALL och T-ALL och i c:a 3% av Burkitt leukemi. Är, i motsats till AML, relativt sällsynt som enda avvikelse. Endast 0,5% av cytogenetiskt avvikande BCP ALL har +8 som enda avvikelse; motsvarande frekvens i T-ALL är 1%. Det ska således betonas att +8 som enda avvikelse **inte** bevisar att det rör sig om en myeloisk malignitet av typen AML, MDS, MDS/MPN eller MPN. Notera

att trisomi 8 som ”enda avvikelse” i infant-ALL (och infant-AML) starkt talar för närvaro av t(7;12)(q36;p13) (se ovan). Oklar prognostisk betydelse i icke-infant ALL.

t(8;14)(q11;q32) [IGH/CEBPD]

Till dags dato har c:a 60 BCP ALL med denna translokation rapporterats. Flertalet patienter är barn och yngre vuxna; medianåldern är 10 år för barn och närmare 30 år för vuxna. Är vanligare hos pojkar och hos barn med Down syndrom (DS); DS-ALL utgör nästan 30% av fallen. Relativt ofta (15%) ses avvikelsen tillsammans med t(9;22)(q34;q11) – dock ej hos barn med DS. Återkommande sekundäravvikelser, vilka förekommer i två tredjedelar av fallen, inkluderar bl.a. +X, +14, der(14)t(8;14) och +21. Vanligtvis WBC <10 x 10⁹/l; endast en minoritet (10%) uppvisar leukocytos >50 x 10⁹/l. Immunfenotypiskt ofta positiv för CD10, CD19, CD22, CD24 och CD123. Har generellt associerats med tämligen gynnsam prognos.

t(8;14)(q24;q11) [TRA/MYC]

Denna translokation har beskrivits i närmare 30 fall av T-ALL. Är den enda avvikelsen i en tredjedel av fallen; inga återkommande sekundäravvikelser. Varierande ålder, men oftast barn, ungdomar och yngre vuxna. Har associerats med uttalad leukocytos, ”bulky disease” och CNS-engagemang. Oklar prognostisk betydelse, men man torde kunna förvänta sig en ogynnsam effekt.

t(8;14)(q24;q32) [IGH/MYC]

Denna translokation är karakteristisk för Burkitt leukemi och ses i 85% av dylika fall med 8q24/MYC-rearrangemang – de övriga utgörs av t(2;8)(p11;q24) (se ovan) eller t(8;22)(q24;q11) (se nedan). Det ska dock starkt betonas att t(8;14)(q24;q32) **inte är patognomon** för Burkitt leukemi; ses även i bl.a. multipelt myelom, plasmacellsleukemi, kronisk lymfatisk leukemi och diffusa storcelliga B-cellslymfom. Avvikelsen är vanligtvis enkel att identifiera, men vid tveksamhet ska absolut FISH-analys övervägas. I Burkitt leukemi är t(8;14) den enda avvikelsen i c:a 40% av fallen. Vanliga sekundäravvikelser inkluderar dup(1q), +7, +12 och olika 13q-rearrangemang som leder till 13q-förlust. Vissa av dessa avvikelser har angivits ha en negativ prognostisk betydelse; de är dock inte riskgrupperande i klinisk rutin. Burkitt leukemi behandlas enligt ett separat protokoll.

t(8;22)(q24;q11) [IGL/MYC]

Denna translokation är en variant av den mer vanliga t(8;14)(q24;q32) i Burkitt leukemi (se ovan) och ses i 15% av Burkitt leukemier med 8q24/*MYC*-rearrangemang. Det ska dock starkt betonas att t(8;22)(q24;q11) **inte är patognomon** för Burkitt leukemi; ses även i bl.a. multipelt myelom, kronisk lymfatisk leukemi, follikulärt lymfom och diffusa storcelliga B-cellslymfom. Är enda avvikelser i 20% av fallen; vanliga sekundäravvikelser inkluderar bl.a. +7 och +12. Translokationen är relativt enkel att identifiera cytogenetiskt, varför riktad FISH-analys vanligtvis inte behövs. Det bör dock betonas att interfase-FISH-analys avseende *MYC*-rearrangemang på basen av t(8;22) eller varianten t(2;8)(p11;q24) (se ovan) bör utföras med en kommersiell ”*MYC* break apart probe” som är speciellt framtagen för att identifiera brottspunkter tämligen distalt om *MYC* (som vid dessa varianttranslokationer). Burkitt leukemi behandlas enligt ett separat protokoll.

del(9p)

Rearrangemang av 9p, som resulterar i 9p-förlust, är mycket vanliga i såväl BCP ALL som T-ALL. Den molekylärgenetiska konsekvensen varierar, men förlust av *CDKN2A/B*- och/eller *PAX5*-generna är sannolikt patogenetiskt viktigt; de anses dock inte ha någon specifik prognostisk betydelse.

del(9)(q34q34) [SET/NUP214]

Denna cytogenetiskt kryptiska deletion, som enkelt kan identifieras med SNP-array-analys, är typisk för T-ALL och har beskrivits hos såväl barn som vuxna (har angivits förekomma i 10% av T-ALL hos vuxna). Kan misstänkas vid FISH-analys med *BCR/ABL1*-probe – förlust av ena *ABL1*-signalen (*ABL1*-genen ligger mellan *SET* och *NUP214* och förloras vid den c:a 2,5 Mb stora deletionen). Flertalet publicerade fall har haft tämligen komplexa karyotyper. *SET/NUP214* har associerats med en omogen immunfenotyp (med uttryck också av myeloiska markörer) och ogynnsam prognos.

dic(9;12)(p11-13;p11-13) [PAX5-rearrangemang]

Denna dicentriska kromosomavvikelse förekommer i c:a 1% av BCP ALL, huvudsakligen hos barn och ungdom med en klar övervikt av pojkar. Är den enda avvikelser i nästan hälften av fallen; inga karakteristiska sekundäravvikelser. Den molekylärgenetiska konsekvensen är heterogen, men i några fall har dic(9;12) visats leda till *PAX5*-rearrangemang med dominant-negativ effekt. Har associerats med gynnsam prognos.

dic(9;20)(p13;q11) [*PAX5*-rearrangemang]

Detta är den vanligaste dicentriska kromosomavvikelsen i BCP ALL; ses i 2-4% hos barn (dock har en interfase-FISH-studie påvisat dic(9;20) i 4-5% av BCP ALL hos barn och ungdom; således ter sig en del fall missas med sedvanlig G-bandningsanalys). Medianåldern är 3 år; vanligare hos flickor. Avvikelsen kan vara svår att identifiera och ska misstänkas vid monosomi 20 och/eller avvikande 9p, såsom "del(9p)" och "add(9p)". Det bör dock betonas att det finns fall med två normala kromosomer 20; sålunda kan man inte endast använda sig av "monosomi 20" som markör för dic(9;20). Förändringen är enda avvikelsen i hälften av fallen; återkommande sekundäravvikelser inkluderar diverse trisomier, såsom +X, +8, +10, +18 och +20. Numera finns en kommersiell probe för dic(9;20), men avvikelsen kan även identifieras, åtminstone indirekt, via SNP-array-fynd (för att bevisa "dicentricitet" krävs dock FISH). I ett flertal fall har *PAX5*-rearrangemang med dominant-negativ effekt påvisats. Kliniskt ses ofta leukocytos och i äldre NOPHO-protokoll var recidiv relativt vanliga. Med tanke på det senare klassificeras dic(9;20) som IR i det aktuella NOPHO-protokollet.

i(9)(q10)

Denna "isokromosom" – är egentligen en idic(9)(p11) – ses i c:a 1% av såväl BCP ALL som T ALL. Förekommer i enstaka fall som enda avvikelse, men oftast tillsammans med andra förändringar. Den är en relativt vanlig i fall med t(1;19)(q23;p13)/der(19)t(1;19)(q23;p13), t(6;14)(p22;q32) och t(9;22)(q34;q11). Ter sig inte ha någon specifik prognostisk betydelse.

r(9)(q34q34)/t(9;9)(q34;q34) [*NUP214/ABL1*]

Genfusionen *NUP214/ABL1* uppstår via en cytogenetiskt kryptisk amplifiering av extrakromosomalt, cirkulärt DNA (episomer). Förekommer i c:a 5% av T-ALL. Kan indirekt påvisas med FISH för *ABL1*-genen (ger många extrakromosomala signaler i meta- och interfaseanalyser). Vissa studier har rapporterat god respons på imatinibbehandling. Ingen tydlig prognostisk betydelse jämfört med T-ALL i allmänhet.

t(9;11)(p21;q23) [*MLL/MLLT3*]

Denna avvikelse är betydligt vanligare i AML (se AML-kapitlet), men förekommer också i BCP ALL (ovanligt vid T-ALL) hos infants/barn. Enda avvikelsen i hälften av fallen; +8 är en återkommande sekundäravvikelse (liksom i t(9;11)-positiv AML). Stratifieras som "11q23/*MLL*-rearrangemang".

t(9;12)(p24;p13) [ETV6/JAK2]

Ovanlig translokation som har beskrivits i såväl BCP ALL som T-ALL. Troligen ogynnsam prognos.

t(9;12)(q34;p13) [ETV6/ABL1]

Ovanlig translokation i BCP ALL; oftast den enda avvikelser. Translokationen är vanligare i myeloiska maligniteter, såsom atypisk kronisk myeloisk leukemi (se nedan). Vissa studier har rapporterat god respons på imatinibbehandling.

t(9;22)(p24;q11) [BCR/JAK2]

Ovanlig translokation i BCP ALL med oklar prognostisk betydelse.

t(9;22)(q34;q11) [BCR/ABL1]

Denna translokation förekommer i 2-4% av BCP ALL hos barn (medianålder 9 år) och i c:a 25% av BCP ALL hos vuxna (medianålder drygt 40 år). Sällsynt i T-ALL. Karakteriseras immunfenotypiskt av CD10+, CD19+, CD25+, TdT+ och, relativt ofta, av myeloiska markörer såsom CD13 och CD33. Det är välkänt att vissa fall undgår upptäckt med sedvanlig bandningsanalys och av den anledningen är riktade analyser med FISH och/eller RT-PCR obligata. Två olika *BCR/ABL1*-transkript har beskrivits i ALL: P190 och P210. Eftersom det senare transkriptet är karakteristiskt för KML uppkommer av och till diskussion huruvida ALL med P210-transkript kan vara en KML i lymfatisk blastkris. Denna fråga kan i princip inte besvaras med genetiska analyser; klinisk bedömning och uppföljning får vara avgörande. Dock torde ALL-fall med P190-transkript ytterst sällan representera KML i blastkris. Avvikelsen är hos såväl barn som vuxna associerad med dålig prognos. I hälften av fallen ses sekundäravvikelser, vanligtvis +der(22)t(9;22), -7, +21 och +8 (ett mönster som skiljer sig något från KML i blastkris). Nyligen har man påvisat en hög frekvens av *IKZF1*-deletioner i *BCR/ABL1*-positiv ALL, vilka associerats med dålig prognos. ALL med t(9;22) behandlas enligt ett specifikt protokoll (ej NOPHO). Grupperas separat i aktuell WHO-klassifikation: "B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*".

+10

Trisomi 10 som enda avvikelse har beskrivits i ett fåtal fall av såväl BCP ALL som T-ALL. Oklar prognostisk betydelse. Det bör dock betonas att +10 är en relativt vanlig

sekundäravvikelse till t(12;21)(p13;q22) (se nedan) och en del publicerade fall med trisomi 10 som ”enda” avvikelse kan ha haft den cytogenetiskt kryptiska t(12;21).

t(10;11)(p12;q14) [*PICALM/MLLT10*]

Denna translokation förekommer i någon procent av T-ALL, huvudsakligen hos ungdomar och yngre vuxna, men ses även i AML (se AML-kapitlet). Fusionsgenen uppstår tämligen ofta via cytogenetiskt kryptiska rearrangemang. Är den enda avvikelsen i nästan hälften av fallen; återkommande sekundäravvikelse inkluderar bl.a. i(9)(q10) och +21. Har associerats med ogynnsam prognos.

10p12/11q23-rearrangemang [*MLL/MLLT10*]

Komplexa 10p12/11q23-rearrangemang som resulterar i *MLL/MLLT10*-fusion är betydligt vanligare i AML (se AML-kapitlet), men förekommer också i BCP ALL och T-ALL. Stratifieras som ”11q23/*MLL*-rearrangemang”.

t(10;14)(q24;q11) [*TRD/TLX1*]

Karakteristisk avvikelse i T-ALL; är en variant av t(7;10)(q34;q24) som också leder till överuttryck av *TLX1* (se ovan). Translokationen är den enda avvikelsen i hälften av fallen; trisomi 8 är en återkommande sekundäravvikelse. Aberrant uttryck av *TLX1*-genen förekommer i en stor andel av T-ALL; dock inte alltid via synbara translokationer. Förekommer huvudsakligen hos barn, ungdom och yngre vuxna (medianålder 20 år). Har associerats med ”cortical-T” (CD1a-positiv) och eventuellt bättre prognos än T-ALL i allmänhet.

11p15-rearrangemang [*NUP98*-fusioner]

Till dags dato har fyra avvikelser involverande 11p15 och *NUP98*-genen beskrivits i ALL (samtliga T-ALL och huvudsakligen hos barn och ungdom): t(4;11)(q23;p15) [*NUP98/RAP1GDS1*], t(6;11)(q24;p15) [*NUP98/CCDC28A*], t(10;11)(q25;p15) [*NUP98/ADD3*] och t(11;18)(p15;q12) [*NUP98/SETBPI*]. Dessa translokationer är ovanliga och deras prognostiska betydelse är oklar.

11q23-rearrangemang [*MLL*-fusioner]

Rearrangemang, oftast translokationer, involverande 11q23/*MLL* förekommer i den absoluta majoriteten av infant-ALL (och infant-AML) och i 5% av BCP ALL hos äldre barn och

vuxna. Immunfenotypiskt vanligtvis negativ för CD10 och CD24 och positiv för CD15, CD19 och, liksom i AML med 11q23/*MLL*-rearrangemang, uttryck av NG2 (ett kondroitinsulfatproteoglykan). Karakteriseras kliniskt av hyperleukocytos (ofta $>100 \times 10^9/l$) och CNS-engagemang. Till dags dato har 15 olika genpartners till *MLL* identifierats i BCP ALL och sex i T-ALL. De vanligaste translokationerna är t(4;11)(q21;q23) [*MLL/AFF1*] och t(11;19)(q23;p13.3) [*MLL/MLLT1*]. De olika 11q23/*MLL*-rearrangemangen kan vara svåra att identifiera cytogenetiskt och ofta behövs FISH-, Southern blot- och/eller RT-PCR-analyser för att konfirmera dylika rearrangemang (riktade analyser avseende *MLL*-rearrangemang är obligata i NOPHO-protokollet). *MLL*-rearrangemang är starkt associerade med ogynnsam prognos och är riskgrupperande (HR) i det aktuella NOPHO-protokollet. Grupperas separat i aktuell WHO-klassifikation: "B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23); *MLL* rearranged".

t(11;14)(p15;q11) [*TRD/LMO1*]

Karakteristisk avvikelse i T-ALL; är en variant av t(7;11)(q34;p15) som också leder till överuttryck av *LMO1* (se ovan). Svår att cytogenetiskt skilja från t(11;14)(p13;q11) (se nedan). Förekommer huvudsakligen hos barn och ungdom. Är den enda avvikelsen i majoriteten av fallen; del(6q) är en återkommande sekundäravvikelse. Oklar prognostisk betydelse.

t(11;14)(p13;q11) [*TRD/LMO2*]

Karakteristisk avvikelse i T-ALL; är en variant av t(7;11)(q34;p13) som också leder till överuttryck av *LMO2* (se ovan). Svår att cytogenetiskt skilja från t(11;14)(p15;q11) (se ovan); är dock betydligt vanligare än den senare *LMO1*-avvikelsen. Förekommer huvudsakligen hos barn, ungdom och yngre vuxna. Är den enda avvikelsen i hälften av fallen; återkommande sekundäravvikelser är +8 och +17. Oklar prognostisk betydelse.

t(11;19)(q23;p13.3) [*MLL/MLLT1*]

Är den näst vanligaste 11q23/*MLL*-translokationen i ALL efter t(4;11)(q21;q23). Förekommer i såväl BCP ALL som T-ALL. Ses cytogenetiskt som "11q-" och "19p+", vilka tämligen lätt ses med G-bandning. Är den enda avvikelsen i två tredjedelar av fallen; +X och +8 är vanliga sekundäravvikelser. Förekommer i alla åldrar, men är vanligast hos infants, barn och ungdom. Associerad med uttalad leukocytos, "bulky disease" och CNS-engagemang. Ogynnsam prognos och är riskgrupperande (HR) i det aktuella NOPHO-protokollet.

del(12p)

Deletioner involverande 12p är tämligen vanliga i såväl BCP ALL som T-ALL. Deletion av *ETV6*-genen är sannolikt av biologisk betydelse, men ter sig inte ha någon prognostisk implikation. Notera dock att en hel del BCP ALL-fall med del(12p) har en kryptisk t(12;21)(p13;q22) (se nedan).

12p13-rearrangemang [*ETV6*-fusioner]

Till dags dato har nio avvikelser involverande 12p13 och *ETV6*-genen beskrivits i BCP ALL och sex i T-ALL. Den i särklass vanligaste är t(12;21)(p13;q22) [*ETV6/RUNX1*] i BCP ALL (se nedan). Flertalet andra *ETV6*-rearrangemang är tämligen ovanliga, med oklar prognostisk betydelse.

t(12;14)(p13;q11) [*TRD(A)/CCND2*]

Ovanlig translokation i T-ALL. Sällan enda avvikelser; inga återkommande sekundäravvikelse. Är en variant till t(7;12)(q34;p13) som också leder till uppreglering av *CCND2*-genen (se ovan). Huvudsakligen barn/ungdom. Oklar prognostisk betydelse.

t(12;17)(p13;q12) [*TAF15/ZNF384*]

Ovanlig translokation i BCP ALL. Oftast enda avvikelser; inga återkommande sekundäravvikelse. Har rapporterats vara associerad med uttryck av myeloiska markörer (CD13 och/eller CD33) och ung ålder (medianålder c:a 20 år). Oklar prognostisk betydelse.

t(12;19)(p13;p13) [*TCF3/ZNF384*]

Ovanlig translokation i BCP ALL, som till dags dato aldrig beskrivits som enda avvikelse; inga återkommande sekundäravvikelse. Svår att identifiera cytogenetiskt. Har inte associerats med några kliniska särdrag.

t(12;21)(p13;q22) [*ETV6/RUNX1*]

Denna translokation förekommer i c:a 25% av BCP ALL hos barn; den är ytterst sällsynt hos vuxna och har aldrig beskrivits i T-ALL. Avvikelsen kan inte ses med sedvanlig cytogenetik – FISH och/eller RT-PCR behövs. Dock förekommer i över hälften av fallen andra, cytogenetiskt påvisbara, avvikelser, såsom deletioner involverande 6q, 8p, 9p, 11q, 12p och 13q, förlust av en X-kromosom (endast hos kvinnor), +10, +16 och +21. Det finns inga hållpunkter för att dylika sekundära kromosomavvikelse har någon prognostisk betydelse. Ej

heller har sekundäravvikelser som ofta ses vid interfas-FISH-analys avseende t(12;21) – del(12)(p13p13), +21 och +der(21)t(12;21) – någon klinisk betydelse. Vanligtvis har t(12;21)-positiva fall 46-48 kromosomer, d.v.s. de är pseudodiploida eller hyperdiploida (inte höghyperdiploida); dock har t(12;21) rapporterats vara vanlig i tetraploida BCP ALL (se nedan). Medianåldern är 4 år. Oftast föreligger ingen leukocytos eller extramedullär leukemi (CNS, mediastinum, testiklar). Immunfenotypiskt vanligen positiv för CD10, CD19 och CD34 och negativ för/lågt uttryck av CD9, CD20 och CD66c. Aberrant uttryck av myeloiska markörer, f.f.a. CD13, är vanligt. Immunfenotypen är så pass karakteristisk att närvaro av t(12;21) ofta kan misstänkas vid immunfenotypisk analys. Långtidsöverlevnaden är mycket god; dock har flera studier visat en relativt hög risk för sena recidiv (d.v.s. flera år efter avslutad behandling). I det aktuella NOPHO-protokollet har man noterat att det inte gått bra för t(12;21)-positiva fall med hyperleukocytos ($\geq 100 \times 10^9/l$) som erhållit dexametason; de ska istället behandlas med prednisolon (av den anledningen önskas snabbt svar på t(12;21) vid nydebuterad barn-ALL med hyperleukocytos). Fall med t(12;21) grupperas separat i WHO-klassifikationen som "B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13;q22); *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)*".

del(13q)

Deletioner av 13q (vanligtvis involverande 13q12-14) förekommer i några procent av BCP ALL hos såväl barn som vuxna; i den absoluta majoriteten ses del(13q) tillsammans med andra kromosomavvikelser. Har associerats med vissa ogynnsamma drag, såsom ung ålder (infants), ålder över 10 år och, i någon artikel, med ökad risk för recidiv. Är dock inte riskgrupperande i NOPHO ALL-2008.

14q32-rearrangemang [*IGH*-rearrangemang]

Ett flertal olika 14q32/*IGH*-rearrangemang har beskrivits i ALL. I princip kan dessa delas in i två huvudgrupper: 1) de, såsom *IGH/MYC* och *IGH/BCL2*, som är associerade med Burkitt leukemi eller andra mogna B-cells maligniteter, och 2) de, såsom olika *IGH*-rearrangemang som leder till aberrant uttryck av olika medlemmar i *CEBP*-familjen (kodar för "CCAAT enhancer-binding protein" transkriptionsfaktorer), som är associerade med BCP ALL. Det är således viktigt att betona att 14q32/*IGH*-rearrangemang **inte** bevisar att det rör sig om en mogen B-cellsleukemi.

inv(14)(q11q32) eller t(14;14)(q11;q32) [TRA/TCL1]

Karakteristiska, men tämligen sällsynta, avvikelser i T-ALL, som leder till *TCL1*-överytryck. Är vanligast i T-ALL som uppkommer hos patienter med ataxia telangiectasia. Är enda avvikelserna i 1/3 av fallen; inga typiska sekundäravvikelser. Förekommer oftast hos barn, ungdom och yngre vuxna.

t(14;18)(q32;q21) [IGH/BCL2]

Denna translokation är huvudsakligen associerad med follikulärt lymfom och, i viss mån, diffust storcelligt B-cellslymfom, men har även beskrivits i Burkitt leukemi (som sekundäravvikelse till 8q24/*MYC*-rearrangemang). Vanligtvis vuxna patienter (medianålder c:a 40 år). Associerad med ytterst ogynnsam prognos.

t(14;19)(q32;q13) [IGH/CEBPA, IGH/CEBPG eller IGH/EPOR]

Relativt ovanlig translokation i BCP ALL, som huvudsakligen leder till överuttryck av *CEBPA*-genen (dereglering av *CEBPG* eller *EPOR* är sällsynt). Är den enda förändringen i hälften av fallen; inga karakteristiska sekundäravvikelser. Förekommer oftast hos ungdomar och vuxna (medianålder c:a 20 år). Oklar prognostisk betydelse.

t(14;20)(q32;q13) [IGH/CEBPB]

Ovanlig translokation i BCP ALL, som leder till överuttryck av *CEBPB*-genen. Sällan enda förändringen; inga återkommande sekundäravvikelser. Har till dags dato huvudsakligen rapporterats hos barn och ungdom. Oklar prognostisk betydelse.

15q-rearrangemang

Varierande translokationer involverande f.f.a. 15q13-15 ses i c:a 1% av BCP ALL. Är av och till associerade med samtidig t(9;22)(q34;q11) och är då prognostiskt ogynnsamt. För övrigt inga direkta kliniska implikationer.

+16

Trisomi 16 som enda avvikelse har rapporterats i ett fåtal fall av BCP ALL. Oklar prognostisk betydelse. Notera dock att en del dylika fall kan ha en kryptisk t(12;21)(p13;q22) (se ovan).

i(17)(q10)

Denna ”isokromosom” – är egentligen en idic(17)(p11) – är vanlig i BCP ALL (men ses även i T-ALL); den är dock ovanlig som enda avvikelse. Ses oftast i höghyperdiploida fall (se nedan), men är också relativt frekvent i BCP ALL med t(4;11)(q21;23) eller t(9;22)(q34;q11). Den molekylärgenetiska konsekvensen är oklar (ovanligt med samtidig *TP53*-mutation som i andra maligniteter). Har inte associerats med någon säkerställd prognostisk betydelse.

t(17;19)(q22;p13) [*TCF3/HLF*]

Ovanlig translokation i BCP ALL. Är den enda avvikelsen i majoriteten av fallen; inga karakteristiska sekundäraavvikelser. Har huvudsakligen rapporterats hos barn och ungdom (medianålder 6 år) och har associerats med disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), hypercalcemi och ytterligt ogynnsam prognos (är dock inte riskgrupperande i det aktuella NOPHO-protokollet).

+21

Trisomi 21 som enda avvikelse förekommer i 3-4% av BCP ALL (mycket sällsynt i T-ALL), huvudsakligen hos barn (medianålder 5 år). I hälften av fallen finns en kryptisk t(12;21)(p13;q22) (se ovan), varvid trisomin antingen representerar en ”vanlig” +21 eller en ”+der(21)t(12;21)”. Är således en tämligen starkt markör för närvaro av t(12;21). Ingen prognostisk betydelse.

i(21)(q10)

Denna isokromosom ses huvudsakligen i BCP ALL hos barn och representerar tämligen ofta en ”ider(21)(q10)t(12;21)”, d.v.s. är en sekundäraavvikelse till den cytogenetiskt kryptiska t(12;21) (se ovan). Ingen prognostisk betydelse.

iAMP21

Intrakromosomal amplifiering av kromosom 21-material (iAMP21) ses i c:a 2% av BCP ALL. Avvikelsen kan vara svår att identifiera med sedvanlig kromosomanalys – den avvikande kromosomen 21 kan exempelvis misstolkas som en kromosom 14. För säker diagnostik krävs antingen FISH för *RUNX1*-genen (samma probe som för 12;21-translokationen) eller SNP-array-analys. Tre eller flera övertaliga FISH-signalerna av *RUNX1*-genen på en avvikande kromosom 21 är idag definitionen för iAMP21 (det ska dock betonas att det inte är säkert att *RUNX1* är den patogenetiskt viktiga genen). I praktiken ses vanligtvis

5-20 signaler för *RUNX1*-genen vid interfase-FISH-analys; vid metafase-FISH-analys ser man en ansamling av flera signaler på en avvikande kromosom 21. Det är viktigt att notera att FISH-analys med *RUNX1*-probe i BCP ALL ofta identifierar en eller två extra signaler, vilket i praktiken huvudsakligen innebär trisomi 21 eller tetrasomi 21; det senare talar mycket starkt för höghyperdiploid ALL (se nedan). Dylika mönster **får absolut inte tolkas som iAMP21**. Avvikelsen är sällan (20%) den enda förändringen; vanliga andra förändringar inkluderar bl.a. +X, der(1q), -7, der(7q), der(9p), der(11q) och der(12p) – iAMP21 är inte associerad med några ALL-specifika translokationer, utan ses som en specifik primäravvikelse. Är associerad med BCP ALL hos barn/ungdom (medianåldern är 9 år), lågt antal vita och ogynnsam prognos på standardbehandling. Av denna anledning är iAMP21 riskgrupperande (IR) i det aktuella NOPHO-protokollet.

-X

Förlust av X-kromosomen som enda avvikelse har beskrivits i ett fåtal fall av BCP ALL (aldrig T-ALL), huvudsakligen hos barn och alltid flickor. Oklar prognostisk betydelse.

+X

En extra X-kromosom som enda avvikelse har beskrivits i ett 20-tal fall av BCP ALL (aldrig T-ALL) hos såväl barn som vuxna; något vanligare hos flickor/kvinnor. Hälften av de publicerade fallen har varit BCP ALL hos barn med Down syndrom (har således även en konstitutionell trisomi 21).

del(X)(p22p22) [*P2RY8/CRLF2*]

Denna deletion, som involverar den pseudoautosomala regionen 1 (PAR1) i Xp22, är cytogenetiskt kryptisk; kan identifieras med FISH-, MLPA eller SNP-array-analyser. Är en variant till del(Y)(p11p11) (se nedan). Är associerad med BCP ALL hos barn med Down syndrom och BCP ALL med *IKZF1*-deletioner. Leder till dereglering av *CRLF2*-genen. Har associerats med ogynnsam prognos, men detta är omdebatterat.

t(X;14)(p22;q32) [*IGH/CRLF2*]

Denna translokation är cytogenetiskt kryptisk; FISH behövs för detektion. Är en variant till t(Y;14)(p11;q32) (se nedan). Leder till dereglering av *CRLF2*-genen, liksom del(X)(p22p22) ovan.

-Y

Förlust av Y-kromosomen som enda avvikelse är sällsynt i ALL, men har beskrivits i en handfull fall av T-ALL och BCP ALL. Varierande åldrar och, av naturliga skäl, alltid pojkar/män. Oklar prognostisk betydelse.

+Y

En extra Y-kromosom som enda avvikelse är ytterst sällsynt i ALL. Oklar prognostisk betydelse.

del(Y)(p11p11) [*P2RY8/CRLF2*]

Denna deletion, som involverar den pseudoautosomala regionen 1 (PAR1) i Yp11, är cytogenetiskt kryptisk; kan identifieras med FISH-, MLPA eller SNP-array-analyser. Leder till dereglering av *CRLF2*-genen, liksom del(X)(p22p22) ovan.

t(Y;14)(p11;q32) [*IGH/CRLF2*]

Denna translokation är cytogenetiskt kryptisk; FISH behövs för detektion. Leder till dereglering av *CRLF2*-genen, liksom t(X;14)(p22;q32) ovan.

Ploidigrupper i ALL

Närhaploidi (25-29 kromosomer)

Detta är en sällsynt (<1%) men kliniskt betydelsefull subgrupp av BCP ALL (ses ej i T-ALL) hos barn och ungdom (medianåldern är 5 år). Cytogenetiskt karakteriseras närhaploid ALL av monosomier för flertalet kromosomer och av disomi för, i sjunkande frekvensordning, kromosomerna 21 (alltid disomisk), 14, X/Y och 18. Det vanligaste modaltalet är 26, d.v.s. förekomst av tre disomier. Strukturella kromosomavvikelser är sällsynta (även vid SNP-array-analys). Det är mycket vanligt att det samtidigt föreligger en subklon bestående av celler med dubblerat antal kromosomer (d.v.s. modaltal mellan 50 och 58); det vanligaste modaltalet är 52. I vissa fall – ofta vid diagnostillfället – ses inte den närhaploida klonen utan endast den dubblerade hyperdiploida klonen. Det är då **kliniskt ytterligt viktigt att skilja på en dylik dubblerad klon och ”vanlig” höghyperdiploid ALL** (se nedan). En tydlig skillnad är att en dubblerad närhaploid klon i princip endast uppvisar disomier och tetrasomier (inte trisomier som vid vanlig höghyperdiploidi) och att samtliga disomier är ”uniparental isodisomies”, vilka tydligt ses vid SNP-array-analyser (har i litteraturen kallats för ”total UPIDity”). Vid

DNA-index-analyser ses ofta ”två toppar”, en närhaploid och en hyperdiploid. Associerad med ytterst ogynnsam prognos och är av den anledningen riskstratifierande (HR) i det aktuella NOPHO-protokollet. Fall med närhaploid ALL inkluderas i den tämligen heterogena WHO-gruppen ”B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy (Hypodiploid ALL)”.

Låghypodiploidi (31-39 kromosomer)

Detta är en sällsynt (<1%) men kliniskt betydelsefull subgrupp av BCP ALL (ses ej i T-ALL). Förekommer hos barn, men är vanligare hos ungdomar och vuxna. Cytogenetiskt karakteriseras låghypodiploid ALL av monosomier för flera kromosomer, i sjunkande frekvensordning, kromosomerna 4, 7, 17, 15, 16, 13, 9, 4, 12 och 20. Flertalet fall uppvisar disomier för kromosomerna 21 (alltid disomisk), X/Y, 1, 10, 19, 6 och 22. Strukturella avvikelser är betydligt vanligare än vid närhaploid ALL (se ovan). Ofta ses även en subklon med dubblerad kromosomuppsättning (d.v.s. modaltal kring 62-78). Nyligen har *TP53*-mutationer visats vara mycket vanliga (>90%) i låghypodiploida fall. Av stort kliniskt intresse är att flera av *TP53*-mutationerna visats vara germline hos barn/ungdom (eventuellt mindre vanligt hos vuxna) – låghypodiploid ALL kan således vara en (om än) sällsynt manifestation av Li-Fraumeni syndrom. Associerad med ogynnsam prognos och är riskstratifierande (HR) i det aktuella NOPHO-protokollet. Fall med låghypodiploid ALL inkluderas i den tämligen heterogena WHO-gruppen ”B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy (Hypodiploid ALL)”.

Höghypodiploidi (42-45 kromosomer)

Detta är en kliniskt, cytogenetiskt och immunfenotypiskt heterogen grupp som ses i såväl BCP ALL som T-ALL hos barn och vuxna. I motsats till närhaploid och låghypodiploid ALL är det ytterst ovanligt med ”dubblade subkloner” vid höghypodiploid ALL. Om man utesluter vissa riskgrupperande avvikelser, såsom dic(9;20)(p13;q11) och t(9;22)(q34;q11), ter sig dock denna grupp ofta stratifieras (av kliniska skäl) som standardrisk. Trots detta är höghypodiploida fall med <45 kromosomer riskstratifierande (HR) i det aktuella NOPHO-protokollet! Fall med höghypodiploid ALL inkluderas i den tämligen heterogena WHO-gruppen ”B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy (Hypodiploid ALL)”.

Pseudodiploidi

Fall med pseudodiploidi uppvisar 46 kromosomer, men har numeriska och/eller strukturella avvikelser. Ses i nästan hälften av BCP ALL och i majoriteten (>70%) av cytogenetiskt

avvikande T-ALL. Kliniskt och genetiskt en heterogen grupp – den prognostiska betydelsen styrs av närvaro av eventuella specifika ALL-associerade avvikelser.

Diploidi

En till synes normal karyotyp ses i 10% av BCP ALL och 50% av T-ALL. Är en kliniskt heterogen grupp, med ett flertal olika submikroskopiska avvikelser och mutationer med varierande prognostisk innebörd.

Hyperdiploidi (47-50 kromosomer)

Ett kromosomantal mellan 47 och 50 kromosomer ses i c:a 25% av cytogenetiskt avvikande BCP ALL och T-ALL. Kliniskt och genetiskt en heterogen grupp – den prognostiska betydelsen styrs av närvaro av eventuella specifika ALL-associerade avvikelser.

Höghyperdiploidi (51-67 kromosomer)

Detta är den vanligaste cytogenetiska subgruppen hos barn (medianålder 4 år); utgör 30% av BCP ALL hos barn (ses i upp mot 10% i BCP ALL hos vuxna, men ”aldrig” i T-ALL). Vissa fall undgår upptäckt med sedvanlig G-bandningsanalys (”normal” karyotyp eller ”failure”) – kan dock identifieras med DNA-index-, FISH- och SNP-array-analyser. Karakteriseras av ett typiskt mönster av övertaliga kromosomer, i majoriteten av fallen kromosomerna X, 4, 6, 10, 14, 17, 18 och 21 (den sistnämnda kromosomen är tetrasomisk i majoriteten av fallen). Det är kliniskt ytterst betydelsefullt att skilja dessa fall från ”dubblerade närhaploida” kloner (se ovan). Strukturella avvikelser är relativt vanliga, f.f.a. överskott av 1q (på basen av en duplikation eller obalanserad translokation), del(6q) och överskott av 17q (på basen av en isokromosom eller obalanserad translokation); dylika sekundäravvikelser har ingen prognostisk betydelse. Vanligtvis låga vita och sällan extramedullär leukemi (CNS, mediastinum, testiklar), åtminstone vid diagnostillfället (kan förekomma vid recidiv). Höghyperdiploid BCP ALL klassificeras således ofta, på basen av klinisk fynd, som SR (50%); dock är c:a 35% IR och 15% HR. Prognosen är mycket god. Det finns data som talar för att högre modaltal (>55 kromosomer) har bäst prognos. Fall med höghyperdiploid ALL inkluderas i grupperas separat i WHO-klassifikationen som ”B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy”.

Närtriploidi (62-78 kromosomer)

Det är viktigt att skilja dessa fall från höghyperdiploida BCP ALL-fall. Detta görs tämligen enkelt på basen av mönstret av trisomiska/tetrasomiska avvikelser och DNA-index.

Närtriploidi representerar, i alla praxis, en dubblerad låghypodiploid klon och ska riskstratifieras därefter (se ovan).

Närtetraploidi (84-100 kromosomer)

Detta avvikelsemönster ses i ~1% av BCP ALL hos barn och i sällsynta fall i T-ALL. Det har visats att en stor andel av närtetraploida BCP ALL har den kryptiska $t(12;21)(p13;q22)$ [*ETV6/RUNX1*] och att den subgruppen är associerad med samma goda prognos som närdiploida $t(12;21)$ -positiva BCP ALL generellt (se ovan).

Vanliga genomiska obalanser i ALL

De vanligaste genomiska obalanserna i ALL är, i sjunkande frekvens, +21, +X, +6, +14, +8, +18, +10, +4, förlust av 6q-material, +17, förlust av 9p-material, -7, -9, +22, -20, tillskott av 1q-material, -13, +5, förlust av 12p-material, -19 och förlust av 11q-material. Notera att partiella förluster kan vara på basis av, exempelvis, ”del”, ”add” och obalanserad translokation och att tillskott av material kan bero på duplikation, isokromosom och obalanserad translokation. Flertalet av dessa ses i komplexa karyotyper och inte som enda avvikelse. Som framgår av likartad lista för AML (se AML-kapitlet) kan man med tämligen god säkerhet (eller genom ”an educated guess”) skilja på ALL och AML genom analys av det genomiska obalansmönstret. Partiella tillskott av kromosommaterial är också vanligare vid ALL än vid AML.

Avvikelsemönster i relation till ålder

Det finns inga tydliga frekvensskillnader vad gäller cytogenetiskt avvikande fall av BCP ALL eller T-ALL hos barn och vuxna. Vissa ploidigrupper skiljer sig dock i frekvens mellan barn och vuxna (se ovan). Flera karakteristiska avvikelser är också associerade med vissa åldersgrupper, exempelvis:

Medianålder <1 år: $t(1;11)(p32;q23)$, $t(4;11)(q21;q23)$ (vid barn-ALL), $t(7;12)(q36;p13)$, $t(9;11)(p21;q23)$ och $t(11;19)(q23;p13.3)$

Medianålder 1-9 år: $t(1;19)(q23;p13)/der(19)t(1;19)(q23;p13)$ (vid barn-ALL), $t(6;11)(q27;q23)$, $dic(9;20)(p13;q11)$, $t(9;22)(q34;q11)$ (vid barn-ALL), $t(12;21)(p13;q22)$, $t(17;19)(q22;p13)$, *iAMP21* och +21 som enda avvikelse

Medianålder 10-19 år: t(8;14)(q11;q32) (vid barn-ALL), dic(9;12)(p11-13;p11-13)

Medianålder 20-40 år: t(1;19)(q23;p13)/der(19)t(1;19)(q23;p13) (vid vuxen-ALL), t(4;11)(q21;q23) (vid vuxen-ALL), dic(7;9)(p11-13;p11-13), t(8;14)(q11;q32) (vid vuxen-ALL) och t(14;19)(q32;q13)

Medianålder >40 år: t(9;22)(q34;q11) (vid vuxen-ALL), t(14;18)(q32;q21)

Avvikelsemönster i relation till kön

För flertalet ALL-associerade avvikelser ses inga säkra könsskillnader, men några är vanligare hos endera könet:

Flickor/kvinnor: t(1;11)(p32;q23), t(1;19)(q23;p13)/der(19)t(1;19)(q23;p13), t(4;11)(q21;q23) och dic(9;20)(p13;q11)

Pojkar/män: dic(7;9)(p11-13;p11-13), t(8;14)(q11;q32) och dic(9;12)(p11-13;p11-13)

Avvikelsemönster i relation till vissa genetiskt betingade tillstånd

Det finns endast ett fåtal konstitutionella genetiska tillstånd som associerats med karakteristiska avvikelsemönster i ALL.

Ataxia telangiectasia: T-ALL hos patienter med detta kromosombrottssyndrom uppvisar ofta inv(14)(q11q32) eller t(14;14)(q11;q32), vilka leder till *TCL1*-överuttryck.

Down syndrom: Det har tydligt visats att BCP ALL hos barn med Down syndrom (DS) signifikant oftare har +X och t(8;14)(q11;q32) än non-DS-ALL. Vidare är överuttryck av *CRLF2*-genen och *JAK2*-mutationen R683 vanligare i DS-ALL. Å andra sidan är höghyperdiploidi, t(1;19)(q23;p13), t(9;22)(q34;q11) och 11q23/*MLL*-rearrangemang och t(12;21)(p13;q22) vanligare vid non-DS-ALL.

Myelodysplastiska syndrom (MDS)

I motsats till AML och ALL spelar de cytogenetiska fynden en mindre diagnostisk roll vid MDS i WHO-klassifikationen (2008); endast en subtyp definieras cytogenetiskt (se nedan). Det ska dock betonas att det kan vara kliniskt och morfologiskt mycket besvärligt att ställa en MDS-diagnos – närvaro av vissa MDS-associerade avvikelser är då viktiga för diagnostiken. Ett flertal kromosomavvikelser har också en stor prognostisk betydelse.

Enligt ”the Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes” (IPSS-R) används och poängsätts fem parametrar för prognosbedömning (överlevnad och risk för AML-transformation) av *de novo* MDS hos vuxna (se nedan). Det ska således betonas att **IPSS-R inte är ämnad/validerad för:** 1) barn med MDS, 2) teraporelaterad MDS (t-MDS) eller 3) patienter som tidigare har erhållit ”MDS-modifierande” behandling i form av demetylerande läkemedel, intensiv kemoterapi eller allo-SCT.

IPSS-R

1. Cytogenetiska fynd: very good (0 poäng), good (1 poäng), intermediate (2 poäng), poor (3 poäng) eller very poor (4 poäng); se detaljer nedan.

2. Procent blaster i benmärgen: $\leq 2\%$ (0 poäng), $>2\%$ men $<5\%$ (1 poäng), 5-10% (2 poäng) eller $>10\%$ (3 poäng).

3. Hb: ≥ 100 g/l (0 poäng), ≥ 80 men <100 g/l (1 poäng) eller <80 g/l (1,5 poäng).

4. Trombocyter: $\geq 100 \times 10^9/l$ (0 poäng), ≥ 50 men $<100 \times 10^9/l$ (0,5 poäng) eller $<50 \times 10^9/l$ (1 poäng).

5. Neutrofiler: $\geq 0,8 \times 10^9/l$ (0 poäng) eller $<0,8 \times 10^9/l$ (0,5 poäng).

Totalantalet poäng beräknas; ju högre poäng, desto sämre prognos.

Cytogenetisk gruppering av MDS enligt IPSS-R

1. Very good (utgör 3-4%): -Y eller del(11q) som enda avvikelse.

2. Good (utgör ca 70%): normal karyotyp, del(5q), del(12p) eller del(20q) som enda avvikelse eller två avvikelser varav en är del(5q).

3. Intermediate (utgör 15-20%): del(7q), +8, i(17q) eller +19 som enda avvikelse eller två avvikelser (som inte är riskgrupperande får man förmoda; beskrivningen i IPSS-R är inte speciellt tydlig).

4. Poor (utgör c:a 5%): del(3q), inv(3)(q21q26), t(3;3)(q21;q26) eller -7 som enda avvikelse, två avvikelser varav en är -7 eller del(7q) eller komplex karyotyp med tre avvikelser.

5. Very poor (utgör c:a 5%): komplex karyotyp med >3 avvikelser.

Morfologiska MDS-subgrupper enligt WHO-klassifikationen

1. Refraktär cytopeni med unilinjär dysplasi (RCUD): dysplasi involverande endast en myeloisk cellinje såsom refraktär anemi (RA; vanligast), refraktär neutropeni (RN) eller refraktär trombocytopeni (RT); <5% blaster i benmärgen.

2. Refraktär anemi med ringsideroblaster (RARS): som RA men med $\geq 15\%$ ringsideroblaster i benmärgen.

3. Refraktär cytopeni med multilinjär dysplasi (RCMD): dysplasi i ≥ 2 myeloiska cellinjer; <5% blaster i benmärgen; inga Auerstavar. Om $\geq 15\%$ ringsideroblaster i benmärgen används beteckningen RCMD-RS.

4. Refraktär anemi med excess av blaster-1 (RAEB-1): RCUD eller RCMD med 5-9% blaster i benmärgen; inga Auerstavar.

5. Refraktär anemi med excess av blaster-2 (RAEB-2): RCUD eller RCMD med 10-19% blaster i benmärgen; förekomst av Auerstavar innebär RAEB-2 även om blastfrekvensen är <10%.

6. MDS som inte kan klassificeras på annat sätt (MDS-U): mindre typiska dysplastiska förändringar; <5% blaster i benmärgen; vissa MDS-associerade kromosomavvikelser som enligt WHO anses ”bevisa” (kanske lite väl starkt uttryckt) MDS (se nedan).

7. MDS associerad med isolerad del(5q): RA med hypoloberade megakaryocyter i benmärgen; inkluderar (men utgör inte) det s.k. ”5q-syndromet”; är den enda MDS-subgruppen som är definierad enligt ett specifikt cytogenetiskt fynd.

Kromosomavvikelser som kan användas för att ställa MDS-diagnos vid cytopeni (WHO)

1. Obalanserade avvikelser: -Y, -5, del(5q), -7, del(7q), +8, del(9q), del(11q), der(12p), -13, del(13q), der(17p), i(17q), del(20q) samt idic(X)(q13). Det ska starkt betonas att, enligt WHO, om dysplastiska drag saknas kan -Y, +8 eller del(20q) som enda avvikelse **inte användas** för att ställa en MDS-diagnos.

2. Balanserade avvikelser: t(1;3)(p36;q21), t(2;11)(p21;q23), inv(3)(q21q26), t(3;3)(q21;q26), t(3;21)(q26;q22), t(6;9)(p22;q34) samt t(11;16)(q23;p13).

Nedan följer en kortfattad beskrivning av ett flertal (men absolut inte alla) MDS-associerade kromosomförändringar, inklusive deras molekylärgenetiska och kliniska konsekvenser (om kända; det ska betonas att flertalet avvikelser i MDS är obalanserade – trisomier, monosomier och deletioner – och ofta saknas kunskap om deras molekylärgenetiska implikationer).

MDS-associerade kromosomförändringar

t(1;3)(p36;q21) [*RPN1/PRDM16*]

Denna translokation ses vanligtvis i AML, men förekommer även i MDS, oftast RAEB-1, RAEB-2 eller MDS-U. Transformerar vanligtvis till AML inom en kort tid. För kliniska associationer, se AML-kapitlet.

der(1;7)(q10;p10)

Karakteristisk avvikelse i t-MDS (och t-AML) efter föregående behandling med alkylere. Vanligare hos män. Förekommer i skilda morfologiska MDS-subgrupper, vanligen RA, RAEB-1, RAEB-2 eller MDS-U. För övriga kliniska associationer, se AML-kapitlet. Det är oklart hur der(1;7) ska grupperas i IPSS-R. Då avvikelsen leder till del(7q) kan man tänka sig ”intermediate” eller ”poor” (beroende på eventuella ytterligare avvikelser) i IPSS-R. Dock har den nyligen som enda avvikelse, i en översiktsartikel av en av medförfattarna till IPSS-R, angivits vara ”good”.

t(2;11)(p21;q23)

Denna translokation ses i såväl AML som MDS (i varierande morfologiska subgrupper). Associerad med högre ålder (medianålder 55 år) och är eventuellt något vanligare hos män. Vid MDS ses ofta del(5q) som en sekundäravvikelse. Flertalet t(2;11)-positiva AML-fall uppvisar dysplastiska drag i benmärgen och det finns flera fall som börjat som MDS och övergått i AML. Således torde t(2;11)-positiv MDS vara associerad med tämligen stor risk för AML-transformation och ogynnsam prognos.

del(3q)

MDS med del(3q) som enda avvikelse är tämligen sällsynt, men har associerats med ogynnsam prognos; grupperas som ”poor” i IPSS-R.

inv(3)(q21q26) och t(3;3)(q21;q26) [dereglering av *MECOM*-genen]

Dessa avvikelser ses huvudsakligen i AML, men förekommer även i MDS, oftast RAEB-1, RAEB-2 eller MDS-U. Transformerar vanligtvis till AML inom en kort tid. För kliniska associationer, se AML-kapitlet. Grupperas som ”poor” i IPSS-R.

t(3;21)(q26;q22) [*RUNX1/MECOM*]

Denna translokation är vanligare i AML och KML i blastkris, men förekommer även i MDS, oftast RAEB-1, RAEB-2 eller MDS-U. Starkt associerad med föregående behandling med DNA topoisomeras II-hämmare och ter sig vara något vanligare hos kvinnor. Transformerar vanligtvis till AML inom en kort tid. För övriga kliniska associationer, se AML-kapitlet.

-5

Monosomi 5 som enda avvikelse i MDS är mycket ovanligt (i motsats till del(5q); se nedan). Tillsammans med andra avvikelser är -5, å andra sidan, vanligt; det ska dock betonas att ”-5” i komplexa karyotyper sällan är en ”sann” monosomi – FISH-analyser har visat att dylika karyotyper oftast (alltid?) har delar av kromosom 5-material i andra kromosomer (men vanligtvis återstår förlust av 5q-material). I komplexa karyotyper ses -5 ofta tillsammans med -7, del(7q), -17, del(17p) och/eller -18; huvudsakligen hos äldre patienter (medianålder >60 år). En fjärdedel av MDS-fallen med dylika komplexa karyotyper är t-MDS efter föregående behandling med alkylereare. Associerad med ogynnsam prognos; grupperas som ”poor” eller ”very poor” i IPSS-R beroende på karyotypisk komplexitet.

del(5q)

Detta är den vanligaste kromosomavvikelsen i MDS; ses i 25% av cytogenetiskt avvikande MDS-fall och är den enda avvikelsen i drygt 10%. Som enda förändring är del(5q) associerad (men är absolut inte identisk) med ”5q- syndromet” – ett tillstånd karakteriserat av makrocytär anemi, normala trombocytvärden (eller t.o.m. trombocytos), dysplastiska megakaryocyter (små oligo- eller mononukleära megakaryocyter; en del menar att mikromegakaryocyternas kärnor uppvisar ”Musse Pigg-öron”), överrepresentation av kvinnor (2:1), stillsamt förlopp och gynnsam prognos. Den molekylärgenetiska konsekvensen av del(5q), under många år lika ”elusive as the scarlet pimpernel”, anses idag vara haploinsufficiens av ett antal gener i 5q – *RPS14*, *mir-145* och *mir-146a*. Av stort kliniskt intresse är att patienter med del(5q)-positiv MDS har rapporterats svara väl på behandling med lenalidomid (Revlimid) och därför är det viktigt för en hematolog att veta om en MDS-patient har del(5q) eller inte; ofta efterfrågas

FISH för del(5q) just av denna anledning. MDS-fall med del(5q) som enda avvikelse klassificeras separat i WHO-klassifikationen som ”MDS associerad med isolerad del(5q)” och grupperas som ”good” i IPSS-R.

t(6;9)(p22;q34) [DEK/NUP214]

Denna translokation ses huvudsakligen i AML, men förekommer även i MDS, oftast RAEB-1 eller RAEB-2. Transformerar vanligtvis till AML inom en kort tid. För kliniska associationer, se AML-kapitlet.

-7

Monosomi 7 förekommer som enda avvikelse eller tillsammans med andra förändringar i 20% av cytogenetiskt avvikande MDS-fall; är vanligare i MDS hos barn (>40%) än hos vuxna (15-20%) och i t-MDS (35-40%), vanligtvis efter föregående behandling med alkylere, än i *de novo* MDS (10-15%). Som enda avvikelse ses -7 i 10%. Förlust av kromosom 7 ses även i MDS och andra myeloiska maligniteter vid vissa konstitutionella tillstånd, såsom Fanconi anemi, neurofibromatosis typ 1 och Kostmanns sjukdom. I samtliga fall är monosomi 7 associerad med ogynnsam prognos; grupperas som ”poor” eller ”very poor” i IPSS-R beroende på karyotypisk komplexitet.

del(7q)

Deletioner involverande 7q förekommer som enda avvikelse eller tillsammans med andra förändringar i 5-10% av cytogenetiskt avvikande MDS-fall hos såväl barn som vuxna; är något vanligare vid t-MDS (10%) än vid *de novo* MDS (5%). Som enda avvikelse ses del(7q) endast i 2-3% av fallen. Den molekylärgenetiska konsekvensen av del(7q) är okänd; förlust av en eller flera tumörsuppressorgener är dock en populär förklaring. Ogynnsam prognos; grupperas som ”intermediate”, ”poor” eller ”very poor” i IPSS-R beroende på karyotypisk komplexitet.

+8

Trisomi 8 är den näst vanligaste numeriska avvikelser i MDS, efter monosomi 7; förekommer som enda avvikelse eller tillsammans med andra förändringar i 15-20% av avvikande MDS-fall. Är vanligare i vuxen-MDS (15-20%) än i barn-MDS (5-10%) och i *de novo* MDS (20%) än i t-MDS (10%). Som enda avvikelse ses trisomi 8 i 10% av MDS (förekommer i samtliga morfologiska subgrupper) och grupperas då som ”intermediate” i IPSS-R.

del(9q)

Deletioner involverande 9q förekommer i 1-2% av cytogenetiskt avvikande MDS; i hälften av fallen som enda avvikelse. Ter sig inte vara associerad med några morfologiska eller kliniska särdrag.

del(11q)

Deletioner involverande 11q förekommer i c:a 4% av cytogenetiskt avvikande MDS; i hälften av fallen som enda avvikelse. De deleterade regionerna varierar, men ofta involveras 11q23. Anses vara associerad med gynnsam prognos som enda avvikelse och grupperas som ”very good” i IPSS-R.

11q23-translokationer [*MLL*-rearrangemang]

Endast ett fåtal 11q23-translokationer och *MLL*-fusioner har beskrivits i MDS; är då associerade med hög risk för AML-transformation.

t(11;16)(q23;p13) [*MLL/CREBBP*]

Denna translokation är betydligt vanligare i AML, men har rapporterats i ett fåtal MDS-fall, samtliga t-MDS efter föregående behandling med DNA topoisomeras II-hämmare. För kliniska associationer, se AML-kapitlet.

del(12p)/der(12p)

Diverse rearrangemang av 12p, vanligtvis del(12p) och add(12p) vilka båda leder till förlust av 12p-material, förekommer i 3-4% av cytogenetiskt avvikande MDS. Balanserade translokationer involverande 12p13/*ETV6* har rapporterats endast i ett fåtal fall; den prognostiska betydelsen av dylika translokationer är oklar (men man har dock anledning att misstänka tämligen hög risk för AML-transformation). Vad gäller del(12p) som enda avvikelse (ses i c:a 2%) har den associerats med relativt gynnsam prognos; grupperas som ”good” i IPSS-R.

-13

Monosomi 13 är sällsynt som enda avvikelse i MDS, men ses tillsammans med andra förändringar i 3-4% av cytogenetiskt avvikande fall. Ter sig inte vara associerad med några morfologiska eller kliniska särdrag.

del(13q)

Deletioner involverande 13q förekommer i 2-3% av cytogenetiskt avvikande MDS; i över hälften av fallen som enda avvikelse. Associerad med hög ålder (medianålder 60 år) och är eventuellt något vanligare hos kvinnor. Inte associerad med några morfologiska särdrag.

+15

Trisomi 15 som enda avvikelse är tämligen ovanligt i MDS. Har associerats med medianålder >70 år och, till synes, gynnsam prognos.

-17

Monosomi 17 är tämligen vanligt i komplexa karyotyper i såväl *de novo* MDS som t-MDS; ses oftast tillsammans med förlust av kromosomerna 5 och 7 eller deletioner involverande dessa kromosomer. Däremot är -17 som enda avvikelse mycket sällsynt i MDS.

del(17p)/i(17q)

Förlust av 17p-material ses i närmare 5% av cytogenetiskt avvikande MDS. 17p-förlusten uppstår via flera olika mekanismer, såsom deletioner, ”isokromosom” 17 – är egentligen en idic(17)(p11) – obalanserade translokationer och dicentriska avvikelser. Ett tämligen vanligt exempel på det senare är dic(5;17)(q11-13;p11-13), vilken är mycket starkt associerad med t-MDS efter föregående behandling med alkylare. Morfologiskt och kliniskt har ett ”17p-syndrom” beskrivits – karakteriseras av dysgranulocytopoes (pseudo-Pelger-Huët-avvikelser och små granula) och dålig prognos. Förutom förlust av en *TP53*-allel via deletionen är ofta den andra *TP53*-allelen muterad vid detta tillstånd. Enligt IPSS-R grupperas fall med i(17q) som enda avvikelse som ”intermediate”.

-18

Monosomi 18 förekommer i princip inte som enda avvikelse i MDS, men är tämligen vanligt (4-5%) i fall med andra förändringar; ses ofta i komplexa karyotyper i t-MDS.

+19

Trisomi 19 som enda avvikelse ses i c:a 1% av cytogenetiskt avvikande MDS. Grupperas som ”intermediate” i ISPP-R.

del(20q)

Deletion av 20q som enda avvikelse förekommer i c:a 5% av cytogenetiskt avvikande MDS. Ses i samtliga morfologiska subgrupper, men är vanligast i RA. Kliniskt och morfologiskt karakteriseras dessa fall av relativt låg risk för AML-transformation, lång överlevnad och dysplastisk erythro- och trombocytopen. Grupperas som "good" i IPSS-R.

idic(X)(q13)

Denna isodicentriska kromosomavvikelse är en sällsynt, men karakteristisk förändring i MDS (men har även beskrivits i AML och i enstaka fall av MPN). Är den enda avvikelsen i 75% av fallen; +idic(X) är den vanligaste sekundäravvikelsen. Den har till dags dato endast rapporterats i *de novo* MDS hos kvinnor med en tämligen hög medelålder (närmare 75 år). Avsaknad av idic(X)(q13) hos män kan sannolikt förklaras av att avvikelsen leder till nullisomi för Xq13-ter (i avsaknad av en normal X-kromosom) och detta är troligen inte förenligt med cellöverlevnad. Morfologiskt associerad med förekomst av ringsideroblaster, d.v.s. RARS. Ringsideroblaster karakteriseras av järnupplagring i form av ferritin i mitokondrier belägna runt kärnan och av intresse är att flera idic(X)-positiva fall utan RARS-morfologi har rapporterats ha en patologisk järnupplagring. Varierande prognos.

-Y

Generellt sett är den kliniska och biologiska betydelsen av förlust av Y-kromosomen okänd; ses i ett flertal olika hematologiska maligniteter men -Y kan även vara ett normalt åldersrelaterat fenomen. Sålunda är -Y inte diagnostiskt för MDS (se ovan). Dock, om MDS-diagnosen är morfologiskt säkerställd grupperas fallen som "very good" i IPSS-R.

Kronisk myeloisk leukemi (KML)

KML karakteriseras cytogenetiskt av t(9;22)(q34;q11) och molekylärgenetiskt av fusionsgenen *BCR/ABL1*. I litteraturen jämföras och till denna translokation med ”Philadelphiakromosomen” (Ph); det ska dock betonas att formellt sett representerar Ph endast det ena derivatet av t(9;22) – den korta deriverade kromosomen 22, d.v.s. der(22)t(9;22).

WHO-klassifikationen

Enligt den aktuella WHO-klassifikationen är KML alltid associerad med *BCR/ABL1*. Det finns således inte Ph-negativ (*BCR/ABL1*-negativ) KML. Vidare är närvaro av en *BCR/ABL1*-fusion ett exklusionskriterium för de andra myeloproliferativa neoplasierna kronisk neutrofil leukemi, polycytemia vera, primär myelofibros, essentiell trombocytemi och kronisk eosinofil leukemi; dessa kan sålunda per definition inte vara *BCR/ABL1*-positiva.

BCR/ABL1-transkript

I den överväldigande majoriteten av KML-fall är brottpunkterna i *BCR*-genen belägna i ”major breakpoint cluster region” (M-BCR), vilken omfattar exonerna 12-16. Detta ger upphov till ett transkript som kodar för ett *BCR/ABL1*-protein med en atommassa på 210 kilodalton, därav benämningen P210 *BCR/ABL1*-transkript. Det finns dock rara varianter. I en liten andel av fallen ligger brottpunkterna i ”micro breakpoint cluster region” (μ-BCR; exonerna 17-20); då bildas P230 *BCR/ABL1*-transkriptet. Av och till förekommer även ett P190-transkript (”minor breakpoint cluster region”; m-BCR; exonerna 1-2) – då oftast tillsammans med P210-transkriptet; närvaro av P190 i dylika fall beror på alternativ splicing. I sällsynta fall kan dock P190-transkriptet uppkomma p.g.a. att de genomiska brottpunkterna *de facto* är i m-BCR (som i många Ph-positiva ALL- och AML-fall). Det är viktigt att vara medveten om att P190 och P230 *BCR/ABL1* kan förekomma i KML; avsaknad av P210-transkriptet kan inte säkert motbevisa KML (analyser avseende P190 och P230 ska absolut övervägas om KML-misstanken är stark).

Behandling

Behandlingen av KML har genomgått stora förändringar under årens lopp: från cytostatika av typen busulfan och hydroxyurea, via α-interferon till dagens behandling med mer eller mindre specifika hämmare av tyrosinkinaset *BCR/ABL1*: imatinib (Glivec), dasatinib (Sprycel) och

nilotinib (Tasigna) är alla godkända preparat i klinisk rutin. Dessa tyrosinkinashämmare har tveklöst revolutionerat behandlingen och prognosen vid KML.

Cytogenetiskt mönster vid KML – kronisk fas

Under den kroniska fasen av KML är t(9;22) vanligtvis den enda avvikelserna. Det ska dock betonas att av och till ses inte denna reciproka translokation; i 5-10% av fallen uppstår *BCR/ABL1*-fusionen genom antingen varianttranslokationer, vilka involverar 9q34, 22q11 och en tredje kromosom (i sällsynta fall kan 4-5 kromosomer vara involverade), eller via de kryptiska insertionerna ins(9;22)(q34;q11q11) och ins(22;9)(q11;q34q34). För att säkert karakterisera varianttranslokationer och identifiera insertioner krävs FISH. Med dagens behandling finns det inga säkra belegg för några prognostiska skillnader mellan t(9;22), varianttranslokationer och insertioner. Om närvaro av sekundära kromosomavvikelser i samband med diagnos (i kronisk fas) har någon prognostisk betydelse har debatterats i decennier (vanligtvis varje gång man bytt behandlingsstrategi). För stunden finns det data som antyder att om någon/några av avvikelserna +8, i(17q), +19 eller +der(22)t(9;22) föreligger vid diagnostillfället så är det ogynnsamt, även vid behandling med imatinib.

Cytogenetiskt mönster vid KML – accelererad fas och blastkris

Under sjukdomsprogressen tillkommer ytterligare kromosomavvikelser i den absoluta majoriteten av fallen. Mönstret av dessa sekundärförändringar är icke-slumpmässigt. De cytogenetiska evolutionsmönstren kan indelas i två huvudgrupper:

1. Major route-avvikelser (i minskande frekvens): +8, +der(22)t(9;22), i(17q), +19, -Y, +21, +17 och -7; samtliga dessa ses i >5% av fallen med sekundära avvikelser och förekommer vanligtvis tillsammans i olika kombinationer.

2. Minor route: övriga; ses i <5% av fallen med sekundära avvikelser.

Balanserade sekundära avvikelser i KML

Som framgår ovan är de vanligaste sekundäravvikelseerna cytogenetiskt obalanserade. Det finns dock flera, om än ibland rara, exempel på balanserade translokationer och inversioner som kan tillkomma under sjukdomsprogressionen. Flertalet av dessa ses även som primäravvikelser i AML (se AML-kapitlet). De vanligaste är, i minskande frekvens: t(3;21)(q26;q22) [*RUNX1/MECOM*], inv(3)(q21q26) eller t(3;3)(q21;q26) [*MECOM*-rearrangemang], inv(16)(p13q22) eller t(16;16)(p13;q22) [*CBFB/MYH11*], t(8;21)(q22;q22)

[*RUNX1/RUNX1T1*], t(15;17)(q22;q21) [*PML/RARA*] t(3;12)(q26;p13) [*ETV6/MECOM*] och t(7;11)(p15;p15) [*NUP98/HOXA9* eller *NUP98/HOXA11*].

Ph-negativa kloner under behandling med tyrosinkinashämmare

Under det senaste decenniet har ett flertal studier rapporterat tillkomst av Ph-negativa men cytogenetiskt avvikande kloner under behandling med tyrosinkinashämmare. Dyliga kloner ses i 5-10% av fallen; det vanligaste är +8 eller -7 som enda avvikelse. Den kliniska betydelsen av dessa kloner är något oklar. Tecken på benmärgsdysplasi är sällsynt och ej heller har man sett någon generellt ökad risk för MDS- eller AML-utveckling. Om ingen dysplasi föreligger anser man idag att behandlingen med tyrosinkinashämmare kan fortgå oförändrad. Dock är avvikelser involverande kromosom 7 – del(7q) eller monosomi 7 – mer illavarslande; sådana fall bör följas noga eftersom ökad risk för MDS och AML har beskrivits.

Uppföljning av KML under behandling med tyrosinkinashämmare

I klinisk rutin idag utförs cytogenetiska analyser med jämna mellanrum under den initiala behandlingen. När cytogenetisk remission uppnåtts övergår man till Realtids-kvantitativ RT-PCR-analyser för att mäta kvoten *BCR/ABL1*-transkript (i förhållande till lämplig kontrollgen). Frekvensen av dyliga analyser beror dels på det kliniska förloppet och det senaste analysvaret, dels på det behandlingsprotokoll man följer.

Myelodysplastiska/myeloproliferativa neoplasier (MDS/MPN)

Detta är en heterogen grupp av sjukdomstillstånd, som inkluderar atypisk kronisk myeloisk leukemi, juvenil myelomonocytleukemi och kronisk myelomonocytleukemi; dessa behandlas separat nedan.

Atypisk kronisk myeloisk leukemi (AKML)

Det finns inga stora cytogenetiska studier av AKML, varför det är oklart hur stor andel som har kromosomavvikelse; en del mindre studier har identifierat avvikelser i 50-80% av fallen. Till dags dato har 60 cytogenetiskt avvikande fall rapporterats. I 75% av fallen ses endast en avvikelse; flertalet övriga fall har två avvikelser (det är således mycket ovanligt med komplexa karyotyper vid AKML). De vanligaste kromosomförändringarna är, i sjunkande frekvensordning, +21, +8, -7 och +13. Som enda avvikelse är trisomi 8 vanligast. Det finns inga belägg för någon specifik prognostisk betydelse av de olika avvikelserna.

Translokationer/genfusioner har rapporterats i enstaka fall av AKML: t(2;13)(p16;q12) [*SPTBN1/FLT3*], t(3;12)(q26;p13) [*ETV6/MECOM*], t(3;21)(q22;q22) [*RYK/ATP5O*], t(5;12)(q31;p13) [*ETV6/ACSL6*], t(8;9)(p22;p24) [*PCMI/JAK2*], t(9;12)(p24;p13) [*ETV6/JAK2*] och komplexa rearrangemang mellan 9q34 och 12p13 [*ETV6/ABL1*]. Av kliniskt stort intresse är att AKML-fall med *SPTBN1/FLT3* eller *ETV6/ABL1* visats svara bra på behandling med imatinib. Det finns ett antal translokationer/fusioner involverande *PDGFRA*- eller *PDGFRB*-generna beskrivna i AKML, men per definition ingår dylika fall numera i WHO-gruppen "Neoplasier med *PDGFRA*-, *PDGFRB*- eller *FGFR1*-rearrangemang".

Ett stort antal gener har visats vara muterade i AKML, såsom *ASXL1*, *CBL*, *CEBPA*, *EZH2*, *IDH1/2*, *JARID2*, *NRAS* och *TET2*. Nyligen har mutationer i *SETBP1*-genen visats förekomma i 25-30% av AKML-fall och associerats med höga vita och ogynnsam prognos.

Juvenil myelomonocytleukemi (JMML)

Flertalet JMML uppvisar en normal karyotyp. Endast ~160 cytogenetiskt avvikande fall har publicerats. I 85% av fallen ses endast en avvikelse; komplex karyotyp är sällsynt. Den i särklass vanligaste kromosomavvikelsen i JMML är monosomi 7, vilken förekommer i >50% av cytogenetiskt avvikande JMML, i det närmaste alltid som enda förändring. Övriga, relativt

frekventa avvikelser inkluderar +8 (ofta som enda avvikelse) och +21 (sällan som enda förändring). Fynd av dylika avvikelser är av diagnostisk betydelse, men ter sig inte ha någon stark prognostisk betydelse (allo-SCT är den enda kurativa behandling, oberoende av cytogenetiska fynd). Det bör betonas att vissa ärftligt betingade tillstånd är klart associerade med ökad risk för JMML, såsom ”RASopatierna” neurofibromatos typ 1 och Noonans syndrom. Detta, tillsammans med det faktum att förekomst av förvärvade (generellt sett ömsesidigt uteslutande) mutationer i *CBL*-, *KRAS*-, *NF1*-, *NRAS*- eller *PTPN11*-generna är vanligt, talar starkt för att aberrant RAS/MAPK-signaltransduktion spelar en viktig patogenetisk roll för uppkomsten av JMML.

Translokationer/genfusioner har beskrivits i sällsynta fall av JMML: t(4;17)(q12;q21) [*FIP1L1/RARA*], t(5;11)(q31;q23) [*MLL/ARHGAP26*] samt t(7;11)(p15;p15) [*NUP98/HOXA11*]. Dessa har samtliga endast rapporterats i enstaka fall, varför deras kliniska/prognostiska implikationer är okända.

Kronisk myelomonocytleukemi (KMML)

Majoriteten av KMML-fall har en normal karyotyp; klonala kromosomavvikelse ses endast i 20-40% av fallen. Till dags dato har ~450 cytogenetiskt avvikande fall rapporterats. Närmare 80% har endast en avvikelse; komplexa karyotyper förekommer, om än sällan. De vanligaste kromosomförändringarna är, i sjunkande frekvensordning, +8, -7, -Y, del(7q), +21, -17 och i(17q); dessa avvikelser, fränsett monosomi 17, förekommer tämligen ofta som enda förändring. Nyligen har några stora patientserier visat att de cytogenetiska fynden har en prognostisk betydelse:

1. Lågrisk: normal karyotyp eller -Y som enda avvikelse
2. Intermediärrisk: avvikelser som inte innebär lågrisk eller högrisk
3. Högrisk: -7, del(7q), +8 eller komplex karyotyp (≥ 3 avvikelser)

Translokationer/genfusioner har beskrivits i sällsynta fall av KMML: t(1;3)(p36;q31) [*RPN1/PRDM16*], t(6;10)(q27;q11) [*FGFR1OP/RET*], t(7;11)(p15;p15) [*NUP98/HOXA9*], t(10;22)(q11;q11) [*BCR/RET*], inv(11)(p15q22) [*NUP98/DDX10*], t(11;16)(q23;p13) [*MLL/CREBBP*], t(11;19)(q23;p13.1) [*MLL/ELL*] och del(21)(q21q22) [*USP16/RUNX1*]. Det finns ett antal translokationer/fusioner involverande *PDGFRA*- eller *PDGFRB*-generna beskrivna i KMML, men per definition ingår dylika fall numera i WHO-gruppen ”Neoplasier med *PDGFRA*-, *PDGFRB*- eller *FGFR1*-rearrangemang”.

Mutationer i *ASXL1*-, *KRAS*-, *NRAS*-, *RUNX1*-, *SRSF2*- eller *TET2*-generna förekommer i 30-50% av fallen. Andra, mer sällsynta (<20%) muterade gener är *CBL*, *DNMT3A*, *EZH2*, *IDH1/2*, *JAK2* (V617F), *PTPN11*, *SF3B1*, *U2AF1*, *U2AF35*, *UTX* och *ZRSR2*. Några av dessa mutationer har associerats med ogynnsam prognos, såsom *ASXL*-mutationer, och vissa mutationsanalyser kan således komma att införlivas i klinisk praxis framöver.

Myeloproliferativa neoplasier (MPN)

De myeloproliferativa neoplasier utgör en heterogen grupp av sjukdomstillstånd, som inkluderar essentiell trombocytemi, kronisk eosinofil leukemi, kronisk neutrofil leukemi, mastocytos, polycytemia vera och primär myelofibros, vilka behandlas nedan. KML är också en MPN, men beskrivs separat (se KML-kapitlet).

Essentiell trombocytemi (ET)

Den absoluta majoriteten av ET-fall är cytogenetiskt normala; endast 5-10% uppvisar klonala kromosomavvikelser. Till dags dato har ~150 avvikande fall rapporterats, av vilka 80-85% har en avvikelse; komplexa karyotyper är sällsynta. De vanligaste förändringarna är del(20q), +8 och +9. Det finns generellt sett inga hållpunkter för några prognostiska skillnader mellan de olika avvikelserna, men de fåtal ET-fall med der(1;7)(q10;p10) som beskrivits har angivits ha en ogynnsam prognos. Translokationer/genfusioner ter sig vara ytterst sällsynta i ET.

Flera gener har visats vara muterade i ET. Den vanligaste är *JAK2*-mutationen V617F (i exon 14), vilken förekommer i 50-60% av fallen. I *JAK2*-negativa fall är *CALR*-mutationer eller *MPL*-mutationer (involverande W515) vanliga. Vad gäller *MPL*-mutationer är en del homozygota på basen av partiell uniparentell isodisomi (pUPID) av 1p (genen är lokaliserad i 1p34.2). Mer sällsynta (<10%) muterade gener är *ASXL1*, *DNMT3A*, *IDH1/2*, *SF3B1* och *TET2*. Några av dessa har rapporterats vara associerade med vissa kliniska fynd, varför vissa mutationsanalyser kan komma att införlivas i klinisk praxis framöver.

Kronisk eosinofil leukemi (KEL)

Ytterst lite är känt om genetiska avvikelser i KEL. Ofta normal karyotyp, men +8 och i(17q) har rapporterats i flera fall.

Det är viktigt att betona att per definition får KEL-fall inte ha *BCR/ABL1*-fusion (se KML-kapitlet) eller *PDGFRA*-, *PDGFRB*- eller *FGFR1*-rearrangemang (se kapitlet nedan). Således inkluderas inte hypereosinofilt syndrom med del(4)(q12q12) [*FIP1L1/PDGFRB*] i gruppen KEL.

Kronisk neutrofil leukemi (KNL)

Den absoluta majoriteten (90%) av KNL-fall är cytogenetiskt normala. Endast c:a 20 fall med kromosomavvikelser har rapporterats, varav flertalet har haft en avvikelse och varit pseudo-

eller hyperdiploida. Återkommande förändringar inkluderar +X, +8, del(20q) och +21. Den prognostiska betydelsen av dessa är okänd.

BCR/ABL1-transkriptet P230 har identifierats i flera fall av KNL; det ska dock betonas att per definition får KNL-fall numera inte ha *BCR/ABL1*-fusion utan de ska grupperas som KML (se KML-kapitlet). Endast en translokation/genfusion har rapporterats i KNL (sågs i samband med den akuta transformationen; förelåg ej vid diagnostillfället), nämligen t(4;11)(q21;q23) [*MLL/SEPT11*]. Detta är inte samma fusionsgen som vid t(4;11)(q21;q23) [*MLL/AFF1*] i ALL (och AML).

Mastocytos

Mastocytos är en heterogen grupp av sjukdomar som karakteriseras av en klonal proliferation av mastceller: kutan mastocytos, systemisk mastocytos, mastcellsleukemi, mastcellssarkom och extrakutant mastocytom. Endast ~20 cytogenetiskt avvikande har rapporterats, men vissa trisomier har visats vara återkommande: +5, +8, +18, +19 och +20. Den prognostiska betydelsen av dessa är okänd.

Av klinisk stor betydelse är den höga frekvensen (~90%) av *KIT*-mutationer i mastocytos. Dessa mutationer involverar vanligtvis kodon 816 i exon 17 och leder till en ligandoberoende aktivering av tyrosinkinaset och relativ resistens mot imatinibbehandling.

Det finns ett antal translokationer/fusioner involverande *PDGFRA*-, *PDGFRB*- eller *FGFR1*-generna beskrivna i mastocytos, men per definition ingår dylika fall numera i WHO-gruppen ”Neoplasier med *PDGFRA*-, *PDGFRB*- eller *FGFR1*-rearrangemang”.

Polycytemia vera (PV)

Flertalet fall uppvisar normal karyotyp vid diagnostillfället; endast 15-20% är avvikande. Andelen cytogenetiskt avvikande fall ökar under sjukdomsförloppet (majoriteten har klonala kromosomavvikelser vid övergång till AML). C:a 400 cytogenetiskt avvikande fall har rapporterats till dags dato. Närmare 75% har endast en avvikelse och flertalet fall är antingen pseudodiploida (60%) eller hyperdiploida (30%). De vanligaste förändringarna är, i sjunkande frekvensordning, +9, del(20q), +8, del(13q) [på basen av deletioner och obalanserade translokationer], dup(1q) [på basen av duplikationer och obalanserade translokationer], -7 och

-Y. Kombinationen +8/+9 är särskilt vanlig i PV. Det finns inga säkra hållpunkter för några prognostiska skillnader mellan de olika avvikelserna.

Till dags dato har endast en translokation/genfusion rapporterats i PV: t(5;12)(q23;p13) [*ETV6/ACSL6*].

Under de senaste åren har ett flertal muterade gener i PV identifierats. Den ur diagnostisk synvinkel viktigaste mutationen är V617F i *JAK2*-genen, vilken förekommer i >90% av PV; i många fall är mutationen homozygot via pUPID av 9p (*JAK2* är lokaliserad i 9p24.1). I en mindre andel *JAK2*-negativa fall ses mutationer i exon 12 (vanligtvis involverande K539); dylika *JAK2*-mutationer verkar inte förekomma vid essentiell trombocytomi eller primär myelofibros. Mer sällsynt muterade gener i PV inkluderar *ASXL1*, *DNMT3A*, *IDH1/2* och *TET2*.

Primär myelofibros (PMF)

Ungefär en tredjedel av PMF-fallen är cytogenetiskt avvikande vid diagnostillfället; denna frekvens stiger till >90% vid övergång till AML. Till dags dato har drygt 300 avvikande PMF-fall rapporterats – av dessa har 70% endast en avvikelse och flertalet fall är antingen pseudodiploida (65%) eller hyperdiploida (30%). De vanligaste förändringarna, i sjunkande frekvensordning, är del(20q), +8, del(13q), dup(1q) [vanligtvis på basen av en obalanserad translokation; der(6)t(1;6)(q21-25;p21) är relativt vanlig], -7, +9 och +21. I ett antal studier har följande avvikelsemönster associerats med ogynnsam prognos: komplex karyotyp (≥ 3 avvikelser), monosomal karyotyp (för definition, se AML-kapitlet) och 1-2 avvikelser inkluderande -5/del(5q), -7/del(7q), +8, 11q23-rearrangemang, del(12p) eller i(17q).

Translokationer/genfusioner ter sig vara ytterst sällsynta i PMF.

JAK2-mutationen V617F förekommer i c:a 50% av fallen (homozygota mutationer på basen av pUPID 9p ses i 10-30%). I *JAK2*-negativa fall är *MPL*-mutationer (involverande W515) vanliga (15%); en del av dessa mutationer är homozygota på basen av pUPID av 1p. Andra muterade gener inkluderar *ASXL1*, *CBL* (ofta pUPID för 11q; genen är lokaliserad i 11q23.3), *DNMT3A*, *EZH2*, *IDH1/2*, *SF3B1* och *TET2*.

Neoplasier med *PDGFRA*-, *PDGFRB*- eller *FGFR1*-rearrangemang

Dessa tillstånd anges i WHO (2008) som "Myeloiska och lymfatiska neoplasier med eosinofili och avvikelser involverande *PDGFRA*, *PDGFRB* eller *FGFR1*" och indelas i tre huvudgrupper (se nedan). Gemensamt för samtliga grupper är att de är tämligen sällsynta, att de har fusionsgener som kodar för aberranta tyrosinkinaser och att de karakteriseras av eosinofili (ses dock inte i alla fall). Vidare svarar fall med *PDGFRA*- eller *PDGFRB*-rearrangemang vanligtvis bra på behandling med imatinib (eller relaterade tyrosinkinashämmare).

Myeloiska och lymfatiska neoplasier med *PDGFRA*-rearrangemang

Är huvudsakligen myeloiska maligniteter, men *PDGFRA*-avvikelser har även rapporterats förekomma i lymfatiska sjukdomar. Det vanligaste *PDGFRA*-rearrangemanget är fusionsgenen *FIP1L1/PDGFRA*, vilken uppstår via en cytogenetiskt kryptisk del(4)(q12q12). Detta tillstånd, som i litteraturen ofta benämns hypereosinofilt syndrom eller kronisk eosinofil leukemi, är betydligt vanligare hos män än hos kvinnor (M/F = 17/1) och förekommer vanligtvis i yngre åldrar (25-55 år; medianåldern är ~45 år). Den absoluta majoriteten är cytogenetiskt "normala" (deletionen/fusionsgenen kan endast identifieras med FISH eller RT-PCR), men i vissa fall ses sekundäravvikelser, huvudsakligen trisomi 8.

Andra, betydligt mindre vanliga *PDGFRA*-rearrangemang är: t(2;4)(p22;q12) [*STRN/PDGFRA*], t(4;10)(q12;p11) [*KIF5B/PDGFRA*], t(4;12)(q12;p13) [*ETV6/PDGFRA*], t(4;12)(q12;q12) [*SCAF11/PDGFRA*], t(4;22)(q12;q11) [*BCR/PDGFRA*] och ins(9;4)(q33;q12q25) [*CDK5RAP2/PDGFRA*]. Samtliga har rapporterats svara på behandling med imatinib.

Myeloiska neoplasier med *PDGFRB*-rearrangemang

Det vanligaste *PDGFRB*-rearrangemanget är fusionsgenen *ETV6/PDGFRB*, vilken uppstår via t(5;12)(q32;p13). Avvikelsen bör identifieras cytogenetiskt, men vid tveksamhet bör riktad FISH-analys övervägas. Morfologiskt klassificeras t(5;12)-positiva fall ofta som kronisk myelomonocyt leukemi (med eosinofili); mer sällsynt är atypisk kronisk myeloisk leukemia, akut myeloisk leukemi och myeloproliferativ neoplasi med eosinofili. Notera att även om eosinofili är karakteristiskt är det inte obligat. Translokationen är mer vanlig hos män (M/F = 2/1) och ses i alla åldrar (1-81 år), men huvudsakligen hos medelålders patienter

(medianåldern är 45 år). Till dags dato har drygt 60 fall rapporterats. I 75% av fallen är t(5;12) den enda avvikelser; den vanligaste sekundäravvikelsen är +8.

Andra, betydligt mindre vanliga *PDGFRB*-rearrangemang är t(1;5)(q21;q32) [*PDE4DIP/PDGFRB*], t(1;5)(q21;q32) [*TPM3/PDGFRB*], t(2;5)(p16;q32) [*SPTBN1/PDGFRB*], t(3;5)(p22;q32) [*GOLGA4/PDGFRB*], t(3;5)(p22;q32) [*WDR48/PDGFRB*], t(4;5)(q21;q32) [*PRKG2/PDGFRB*], del(5)(q32q33) [*EBF1/PDGFRB*], t(5;6)(q32;q23) [*C6ORF204/PDGFRB*], t(5;7)(q32;q11) [*HIP1/PDGFRB*], t(5;9)(q32;p24) [*KANK1/PDGFRB*], t(5;10)(q32;q21) [*CCDC6/PDGFRB*], ins(11;5)(p13;q15q32) [*CAPRIN1/PDGFRB*], t(5;12)(q32;q13) [*BIN2/PDGFRB*], t(5;12)(q32;p13) [*ERC1/PDGFRB*], t(5;12)(q32;q23) [*SART3/PDGFRB*], t(5;12)(q32;q24) [*GIT2/PDGFRB*], t(5;14)(q32;q32) [*CCDC88C/PDGFRB*], t(5;14)(q32;q22) [*NIN/PDGFRB*], t(5;14)(q32;q32) [*TRIP11/PDGFRB*], t(5;15)(q32;q15) [*TP53BP1/PDGFRB*], t(5;16)(q32;p13) [*NDE1/PDGFRB*], t(5;17)(q32;p13) [*RABEP1/PDGFRB*], t(5;17)(q32;p11) [*SPECC1/PDGFRB*], t(5;17)(q32;q11) [*MYO18A/PDGFRB*] och t(5;20)(q32;p11) [*PDGFRB/DTDI*]. Samtliga har rapporterats svara på behandling med imatinib.

Myeloiska och lymfatiska neoplasier med *FGFR1*-rearrangemang

Dessa neoplasier utgör en tämligen heterogen sjukdomsgrupp bestående av bl.a. MPN, AML (troligen MPN i transformation) och lymfoblastlymfom (B- eller T-cells). Vanligt förekommande beteckningar i litteraturen är ”8p11 myeloproliferative syndrome”, ”8p11 stem cell syndrome” och ”8p11 stem cell leukemia/lymphoma syndrome”. Förekommer i samtliga åldrar, men med en övervikt av unga patienter (medianåldern är c:a 30 år). I motsats till neoplasier med *PDGFRA*- eller *PDGFRB*-rearrangemang är *FGFR1*-avvikelser endast något vanligare hos män (M/F = 1.5/1). Ogynnsam prognos.

Ett flertal olika translokationer som involverar 8p11/*FGFR1* har beskrivits: t(1;8)(q31;p11) [*TPR/FGFR1*], t(6;8)(q27;p11) [*FGFR1OP/FGFR1*], t(7;8)(q22;p11) [*CUX1/FGFR1*], t(7;8)(q34;p11) [*TRIM24/FGFR1*], t(8;9)(p11;q33) [*CEP110/FGFR1*], t(8;12)(p11;q15) [*CPSF6/FGFR1*], t(8;13)(p11;q12) [*ZMYM2/FGFR1*], t(8;17)(p11;q11) [*MYO18A/FGFR1*], t(8;19)(p11;q13) [*HERVK/FGFR1*], t(8;22)(p11;q11) [*BCR/FGFR1*] och ins(12;8)(p11;p11p22) [*FGFR1OP2/FGFR1*]. Den vanligaste är t(8;13)(p11;q12) [*ZMYM2/FGFR1*].

Multipelt myelom (MM)

Klonala kromosomavvikelser ses i 40-50% av MM. Dock torde flertalet, kanske alla, vara cytogenetiskt avvikande – avvikelser undgår upptäckt i en stor andel av fallen på grund av svårigheter att odla MM-celler för cytogenetisk analys (och i viss mån på grund av förekomst av cytogenetiskt kryptiska avvikelser).

I klinisk rutin idag utförs riktade FISH-analyser för de prognostiskt betydelsefulla translokationerna/deletionerna t(4;14)(p16;q32), -13/del(13q), t(14;16)(q32;q22-23) och del(17p). Det ska starkt betonas att FISH-analyser kan ge falskt negativa fynd om de utförs på sedvanliga benmärgsprov (andelen MM-celler är vanligtvis låg i förhållande till friska myeloiska celler). Interfas-FISH-analyser av oselekerade benmärgsceller ska sålunda inte utföras vid MM. Det finns europeiska riktlinjer som starkt rekommenderar att FISH-analyser endast ska utföras på selekterade benmärgsceller (CD138-positiva celler).

Av cytogenetiskt avvikande MM har 20% en avvikelse, 5% två avvikelser och 75% komplexa karyotyper (≥ 3 avvikelser); medianantalet avvikelser är 8. Sålunda är MM-fall generellt sett cytogenetiskt mycket komplexa. I litteraturen anges vanligtvis två cytogenetiska huvudgrupper av MM: 1) hyperdiploida fall med ett flertal trisomier såsom +3, +5, +7, +9, +11, +15, +19 och +21 (tumregel: ”primtal”) och 2) icke-hyperdiploida fall med 14q32/*IGH*-translokationer och, ofta, -13/del(13).

Obalanserade kromosomavvikelser i MM

Deletioner involverande 1p (ofta 1p21-32), 6q (ofta 6q21-25), 13q14 och 17p13 (*TP53*) ses i 5-10% av cytogenetiskt avvikande fall; del(13q) och del(17p) förekommer dock betydligt oftare om riktade FISH-analyser utförs. Såväl del(13q) som del(17p) har associerats med ogynnsam prognos. Partiellt överskott av kromosommaterial är tämligen ovanligt i MM fränsett duplikationer av 1q, vilka förekommer i 20% av fallen, oftast på basen av obalanserade translokationer. Duplikationer involverande 1q21 har associerats med dålig prognos.

De vanligaste numeriska avvikelserna i MM är, i sjunkande frekvensordning, +15, +9, -13, +19, +11, +5, +3, +7, +21, -X, -14, -Y, -8 och -16. Fränsett -13, som associerats med ogynnsam prognos, ter sig inte dessa avvikelser vara kliniskt betydelsefulla.

Balanserade kromosomavvikelser i MM

Majoriteten av balanserade avvikelser involverar *IGH*-genen i 14q32. Translokationer och andra rearrangemang av *IGK* i 2p11 och *IGL* i 22q11 förekommer, men är relativt ovanliga. Nedan anges endast de translokationer där partnergenen identifierats; i flertalet fall uppregleras partnergenerna via promotorer/enhancers från immunglobulingener.

t(1;14)(p35;q32) [*IGH/LPTM5*]: Sällsynt; okänd prognostisk betydelse

t(1;14)(q23;q32) [*IGH/FCRL4*]: Sällsynt; okänd prognostisk betydelse

t(4;14)(p16;q32) [*IGH/FGFR3* alternativt *IGH/WHSC1*]: Förekommer i 10-15% av MM; cytogenetiskt kryptisk (identifieras vanligtvis med FISH); ett flertal studier har visat att t(4;14) är associerad med ogynnsam prognos

t(4;14)(p14;q32) [*IGH/RHOH*]: Sällsynt; okänd prognostisk betydelse

t(6;14)(p25;q32) [*IGH/IRF4*]: Har rapporterats förekomma i 20% av MM; cytogenetiskt kryptisk (identifieras med FISH); okänd prognostisk betydelse

t(6;14)(p21;q32) [*IGH/CCND3*]: Förekommer i någon procent av MM; okänd prognostisk betydelse

t(6;22)(p21;q11) [*IGL/CCND3*]: Ovanlig variant av t(6;14)(p21;q32)

t(7;14)(p11;q32) [*IGH/EGFR*]: Sällsynt; okänd prognostisk betydelse

t(8;13)(q24;q13) [*PVT1/NBEA*]: Sällsynt; okänd prognostisk betydelse

t(8;14)(q24;q32) [*IGH/MYC*]: Förekommer i <5% av MM; dock ses tämligen ofta (15%) andra typer av *MYC*-rearrangemang i MM och dessa har associerats med ogynnsam prognos

t(8;16)(q24;q23) [*PVT1/WWOX*]: Sällsynt; okänd prognostisk betydelse

t(8;22)(q24;q11) [*IGL/MYC*]: Ovanlig variant av t(8;14)(q24;q32)

t(11;14)(q13;q32) [*IGH/CCND1*]: Förekommer i 10-15% av MM; har associerats med IgM-MM (som uppvisar vissa likheter med Waldenströms makroglobulinemi) och förekomst av lymfoplasmacytoida plasmaceller; har tidigare ansetts medföra en ogynnsam prognos men detta har omvärderats i senare studier

t(14;16)(q32;q23) [*IGH/MAF*]: Förekommer i 5% av MM; cytogenetiskt kryptisk (identifieras med FISH); har associerats med ogynnsam prognos

t(14;20)(q32;q12) [*IGH/MAFB*]: Sällsynt; tycks vara associerad med ogynnsam prognos

t(16;22)(q23;q11) [*IGL/MAF*]: Ovanlig variant av t(14;16)(q32;q23)

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Cytogenetisk analys efter konventionell cellodling är vanligtvis resultatlös vid KLL på grund av de neoplastiska B-cellernas låga proliferationsgrad. Dock kan cellerna stimuleras till delning med diverse B-cellsmitogener, såsom EBV, pokeweed, LPS och TPA, varefter kromosomavvikelse identifieras i 30-60% av fallen. Genom stimulering med CpG-oligonukleotid samt interleukin 2 har avvikelsefrekvensen rapporterats vara 50-80%. Flertalet fall, kanske alla, är dock avvikande vid interfase-FISH-analys. Ett antal cytogenetiska fynd i KLL har rapporterats ha en prognostisk betydelse. Medianöverlevnaden är kortast vid del(17p), följt av del(11q), normal karyotyp, +12 och del(13q) som enda avvikelse. Med tanke på detta utförs i klinisk rutin interfase-FISH-analys med prober för dessa avvikelser.

Obalanserade kromosomavvikelse i KLL

del(6q): Förekommer i 5-10%; associerad med intermediär prognos

del(11q) [förlust av *ATM*-genen i 11q22]: Förekommer i 15-20%; associerad med ogynnsam prognos

Trisomi 12: Förekommer i 15-25%; har associerats med atypisk morfologi och ökat antal prolymfocyter; anses inte medföra ogynnsam prognos

del(13q): Förekommer i 50-60%; som enda avvikelse associerad med "klassisk" KLL och gynnsam prognos

del(17p) [förlust av *TP53*-genen i 17p13]: Förekommer i 10%; associerad med ogynnsam prognos

dic(17;18)(p11;p11): Förekommer i 1%; associerad med låg insjuknande ålder och ogynnsam prognos

Balanserade kromosomavvikelse i KLL

Majoriteten av balanserade avvikelser involverar *IGH* (14q32), *IGK* (2p11) eller *IGL* (22q11). Nedan anges endast de translokationer där partnergenen identifierats; i flertalet fall uppregleras partnergenerna via promotorer/enhancers från immunglobulingener.

inv(2)(p21p23) [*EML4/ALK*]: Sällsynt; okänd prognostisk betydelse

t(2;2)(p23;p23) [*YPEL5/PPP1CB*]: kryptisk avvikelse som nyligen påvisats i >90% av KLL

t(2;14)(p16;q32) [*IGH/BCL11A*]: Sällsynt; associerad med atypisk morfologi

t(2;7)(p11;q21) [*IGK/CDK6*]: Ovanlig variant av t(7;14)(q21;q32) [*IGH/CDK6*]

t(2;18)(p11;q21) [*IGK/BCL2*]: Ovanlig variant av t(14;18)(q32;q21)

t(4;14)(p16;q32) [*IGH/FGFR3*]: Sällsynt; okänd prognostisk betydelse

t(4;22)(p16;q11) [IGL/FGFR3]: Ovanlig variant av t(4;14)(p16;q32)

t(5;14)(p15;q32) [IGH/TERT]: Sällsynt; okänd prognostisk betydelse

t(7;14)(q21;q32) [IGH/CDK6]: Sällsynt; okänd prognostisk betydelse

t(7;14)(q21;q32) [IGH/ERVWE1]: Sällsynt; okänd prognostisk betydelse

t(7;22)(q21;q11) [IGL/CDK6]: Ovanlig variant av t(7;14)(q21;q32) [IGH/CDK6]

t(8;12)(q24;q22) [BTG1/MYC]: Sällsynt; okänd prognostisk betydelse

t(10;14)(p12;q32) [IGH/BMII]: Sällsynt; associerad med Richter transformation

t(11;14)(q13;q32) [IGH/CCND1]: Förekommer i 5%; associerad med atypisk KLL med ökat antal prolymfocyter och, troligen, ogynnsam prognos

t(11;19)(q13;p13) [FSTL3/CCND1]: Sällsynt; okänd prognostisk betydelse

t(12;14)(q23;q32) [IGH/CHST11]: Sällsynt; okänd prognostisk betydelse

t(12;22)(p13;q11) [IGL/CCND2]: Sällsynt; okänd prognostisk betydelse

t(14;18)(q32;q21) [IGH/BCL2]: Har rapporterats i >100 KLL-fall; anses inte ha en ogynnsam prognos

t(14;19)(q32;q13) [IGH/BCL3]: Har rapporterats i >100 KLL-fall; associerad med atypisk morfologi och immunfenotyp

t(18;22)(q21;q11) [IGL/BCL2]: Ovanlig variant av t(14;18)(q32;q21)

Nyttiga länkar

Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer (<http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>)

I denna databas finns samtliga publicerade neoplastiska tillstånd med förvärvade kromosomavvikelser. Dessutom finns data på molekylärgenetiska konsekvenser (genrearrangemang, genfusioner) av strukturella kromosomavvikelser samt data på cytogenetisk-kliniska korrelationer i olika tumörformer.

HUGO Gene Nomenclature Committee (<http://www.genenames.org/index.html>)

Gener har en tendens att byta namn tämligen ofta. I denna databas kan man söka efter korrekta gennamn (samt tidigare använda gennamn).

Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology (<http://atlasgeneticsoncology.org/>)

Databas över olika avvikelser och deras molekylärgenetiska och kliniska konsekvenser. För flera avvikelser finns partiella karyotyper som visar hur de ser ut.