

High GATA2 expression is a poor prognostic marker in pediatric acute myeloid leukemia

Maaike Luesink, Iris H. I. M. Hollink, Vincent H. J. van der Velden, et al.

Department of Laboratory Medicine, Laboratory of Hematology, Radboud University Nijmegen Medical Centre and Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences, Nijmegen, The Netherlands; Pediatric Oncology/Hematology, Erasmus Medical Center (MC)/Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands; Department of Immunology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands; et al.

Blood 6 September 2012, Vol. 120, No. 10, pp. 2064-2075

Akutní myeloidní leukemie (AML) je klinicky a geneticky heterogenní onemocnění, které tvoří 15 % až 20 % dětských leukemií. Při současné léčebné strategii se dosahuje dlouhodobého přežití asi u 60 % až 70 % dětských pacientů. Riziková klasifikace se opírá hlavně o cytogenetickou charakteristiku a odpověď na indukční chemoterapii. U AML byly identifikovány četné molekulární odchylky (získané genové mutace a alterace genové exprese). U některých z nich byly pozorovány rozdíly v prevalenci a v prognostickém významu mezi AML u dospělých a u dětí. Pro posouzení léčebné odpovědi a časnou detekci relapsu je důležité monitorování minimální reziduální nemoci (MRD). Mohou pro ni být použity specifické genové přestavby a mutace, ale u většiny AML pacientů stále chybí vhodné markery. V leukemogeneze se uplatňují geny, které zasahují do regulace buněčného přežití, proliferace a hematopoetické diferenciace. Tento proces je úzce regulován různými faktory transkripce. Podstatnou roli během vývoje a diferenciace hematopoetických buněk hraje gen pro GATA2 transkripční faktor ("GATA-binding protein 2"), lokalizovaný na chromozomu 3q21. (Recentní popis: Vicente C, et al: The role of the GATA2 transcription factor in normal and malignant hematopoiesis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012; 82(1): 1-17.) V nedávné době byly popsány mutace u některých dospělých pacientů s AML. Dosud však nebylo referováno o GATA2 mutacích u pediatrických pacientů s AML.

Předmětem této studie je průzkum významnosti a prognostické ceny exprese genu GATA2 a jeho mutací u velkého souboru pediatrických pacientů s de novo AML ve vztahu k výsledkům léčby.

Soubor, metody výsledky. Analýza přežití byla zúžena na 205 pediatrických pacientů s AML léčených podle protokolů BFM a dánských AML protokolů. Medián doby sledování přežívajících pacientů byl 4,6 roků (rozmezí 0,4–22,7). V celém souboru byla 4letá pravděpodobnost celkového přežití (**pOS**; doba přežití mezi diagnózou a úmrtím z jakékoliv příčiny) $60 \% \pm 4 \%$; pravděpodobnost přežití bez selhání (**pEFS**; doba mezi diagnózou a a prvním selháním, jak blíže definováno) $41 \% \pm 4 \%$; pravděpodobnost přežití bez nemoci (**pDFS**; doba mezi dosažením kompletní remise CR a relapsem) $53 \% \pm 4 \%$. Podrobně popsány provedené metody detekce molekulárních

aberrací, sekvenční analýza GATA2 u 230 pacientů s pediatrickou de novo AML, metody genové exprese. Podrobný přehled klinických a biologických charakteristik celého souboru pacientů podává tabulka. Rozděluje celý soubor zkoumané populace ($n = 237$) na podskupinu s normální expresí GATA2 ($n = 82$) a podskupinu s vysokou expresí GATA2 ($n = 155$) a porovnává statistickou významnost rozdílů (hodnoty P). Pro stanovení klinické významnosti exprese GATA2 byl studován vztah mezi expresí GATA2 při diagnóze a parametry dlouhodobého výsledku léčby (pOS, pEFS a pDFS).

Výsledky. Mutace GATA2 byly nalezeny u 5 z 230 pacientů, což představuje frekvenci 2,2 % všech pacientů a 9,2 pacientů u cytogeneticky normální AML (CN-AML). Analýza exprese GATA2 ukázala, že u 155 ze 237 diagnostických vzorků byla exprese GATA2 vyšší než u kostní dřeně. V kompletní remisi byla zaznamenána normalizace exprese GATA2, zatímco exprese hladin zůstala vysoká u pacientů s rezistentní chorobou. Vysoká hladina exprese při diagnóze byla nezávislým špatným prognostickým faktorem pro všechny uvedené parametry dlouhodobého výsledku léčby. Prognostický dopad byl zvláště patrný u specifických podskupin AML. U pacientů s morfologií AML M5, inv (16) nebo vysoké expresi WTI (Wilms tumor 1) byly pozorovány signifikantní difference v přežití mezi pacienty s vysokou versus normální expresí GATA2. Diskuse autorů uvádí, že nízká frekvence variací GATA2 u dětí v této studii je v souladu s nedávnými pracemi u dospělých s AML (3,6 % u pacientů s morfologií FAB-M5). Sami nepozorovali žádné variance GATA2 u svých pediatrických pacientů s morfologií FAB-M5 ($n = 51$). Zaznamenali tyto variance hlavně u dětských pacientů s CN-AML.

Závěr. Vysoká exprese GATA2 je novým nezávislým špatným prognostickým faktorem u pediatrické akutní myeloidní leukemie. Může přispět k budoucí lepší rizikové stratifikaci a k riziku přizpůsobené terapii. Klinickou významnost mutací GATA2 je třeba stanovit na velkém souboru pediatrických pacientů s cytogeneticky normální AML a význam exprese GATA2 jako predikčního faktoru špatné prognózy ověřit prospektivními studiemi.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.