

# ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

## ЧАСТЬ 1.

### ВЛИЯНИЕ НОВЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ НА ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

Зуховицкая Е.В., Фиясь А.Т.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*В обзоре литературы приведены данные результатов цитогенетических и молекулярно-генетических изменений при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ), показана высокая значимость мутаций NPM1, FLT3-ITD, CEBPAdm в отношении прогноза, а также подбора наиболее подходящего лечения на основании прогнозируемого риска и терапевтического ответа. И, наконец, разработаны новейшие подходы к лечению, направленные на некоторые из этих генетических и эпигенетических изменений, такие как применение ингибиторов тирозинкиназы (TKI, tyrosinekinase inhibitors) и деметилирующие препараты.*

**Ключевые слова:** острый миелоидный лейкоз, цитологические изменения, молекулярно-генетические изменения, лечение.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является генетически гетерогенным заболеванием, характеризуется проявлением генетических и эпигенетических нарушений в гемопоэтических клетках-предшественниках. Было показано, что цитогенетические и молекулярно-генетические изменения являются одними из самых эффективных прогностических факторов [10].

Современная классификация Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, 2008) новообразований миелоидной и лимфоидной ткани [15] отражает тот факт, что субклассы ОМЛ должны дифференцироваться на основании наличия цитогенетических и молекулярно-генетических детерминант и что эти данные формируют клинико-патологические варианты ОМЛ. Согласно классификации ВОЗ, выделена подгруппа ОМЛ с обратимыми генетическими аномалиями, которая включает следующие варианты первичного ОМЛ независимо от уровня бластов в костном мозге:

- ОМЛ с t(8;21)(q22;22); RUNX1-RUNX1T1
- ОМЛ с inv(16)(p13.1;q22) или t(16;16)(p13.1;q22), CBFB-MYH11
- ОМЛ с t(9;11)(p22;q23) MLLT3-MLL вместо формы «ОМЛ с 11q (MLL)».

Отдельно выделена форма ОПЛ с t(15;17)(q22;q12), PML-RARA.

Введены три новых формы ОМЛ на основе цитогенетических данных:

- ОМЛ с t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
- ОМЛ с inv(3)(q21;q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11
- ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKLL1

Предложены условные формы при наличии генетических мутаций:

- ОМЛ с мутированным NPM1 (nucleolar phosphoprotein B23, numatrin)
- ОМЛ с мутированной СЕВРА (ССААТ/enhancer binding protein alpha)
- ОМЛ с мутацией FLT3-ITD (fms-related tyrosin-kinase 3) [2].

Общепринято, что кариотип лейкоэмических клеток является важнейшим прогностическим фактором при ответе на индукционную и консолидационную терапию, безрецидивную выживаемость (БВ) и общую выживаемость (ОВ). Приобретенные цитогенетические и молекулярные изменения являются наиболее важными независимыми критериями для

выделения прогностических категорий у пациентов с ОМЛ независимо от уровня лейкоцитов периферической крови, возраста, пола, ранее проводимой терапии и уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Международная группа экспертов (European LeukemiaNet – ELN) в 2010 г. предложила стандартизованную систему корреляции цитогенетических и молекулярных аномалий при ОМЛ с исходом терапии [7]. Следствием этого явилось распределение пациентов с ОМЛ при цитогенетически нормальном кариотипе (НК-ОМЛ) на четыре прогностические группы на основании молекулярно-генетических изменений [7].

**Таблица 1** - Прогностические группы, основанные на цитогенетических и молекулярных нарушениях

Прогностическая группа	Цитогенетические нарушения	Молекулярные нарушения
Благоприятный прогноз	-t(8;21)(q22;q22- inv(16)(p13.1;q22) или t(16;16)(p13.1;q22)	RUNX1-RUNX1T1 CBFB-MYH11  Нормальный кариотип: mutNPM1 без FLT3-ITD CEBPA double mutation
Промежуточный прогноз	- Нормальный кариотип, - t(9;11)(p22;q23) - трисомия+8 - цитогенетические аномалии, не классифицируемые как благоприятные или неблагоприятные	- MLLT3-MLL  t(8;21), inv(16), t(16;16) with mutation c-KIT
Неблагоприятный прогноз	- inv(3)(q21;q26.2) или t(34;3)(q21;q26.2) - t(6;9)(p23;q34) - t(v;11)(v;q23) - -5 или del(5q) - -7 - комплексный кариотип (наличие трех или более хромосомных аномалий)	-RPN1-EV11 -DEK-NUP214 -MLL реарранжмент  Нормальный кариотип: с мутацией FLT3-ITD

Аберрации хромосомного кариотипа играют центральную роль при стратификации пациентов с ОМЛ по группам риска. Новым аспектом классификации ELN является деление пациентов с нормальным ка-

риотипом (НК-ОМЛ) по прогностическим группам согласно молекулярным изменениям, указанным в классификации ВОЗ, а именно, при наличии мутаций NPM1, двойная мутация СЕВРА и FLT3 [13].

И наконец, разрабатываются новейшие подходы к лечению, направленные на некоторые из этих генетических и эпигенетических изменений, такие как применение ингибиторов тирозин киназы (TKI, tyrosinekinase inhibitors) и деметилирующих препаратов [8].

Некоторые пациенты излечиваются при применении индукционной и консолидационной химиотерапии, тогда как другие нуждаются в аллогенной трансплантации стволовых клеток (алло-ТГСК), у других формируется рецидивирующее, рефрактерное заболевание, не поддающееся лечению с применением существующих фармакологических или иммунологических подходов. Поэтому существует крайняя необходимость выявления молекулярно-генетических биомаркеров, точно предопределяющих исход ОМЛ, с целью подбора наиболее подходящего лечения на основании прогнозируемого риска и терапевтического ответа.

Первая часть данного обзора посвящена биомаркерам, которые вошли в клиническую практику и оказывают влияние на диагностику, имеют прогностическую значимость и являются руководством при выборе терапии.

#### **ОМЛ с RUNX1-RUNX1T1 и CBFB-MYH11**

ОМЛ, ассоциированный с ядерным связывающим фактором (CBF), характеризуемый t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 и inv(16)(p13.1;q22) или t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11 принадлежат к категориям с благоприятным цитогенетическим риском. Среди молодых взрослых пациентов частота ответа составляет приблизительно 90%, и консолидационная терапия с повторяющимися циклами цитарабина в высоких дозах (3 г/м<sup>2</sup> каждые 12 часов на 1, 3 и 5 дни) является распространённой стандартной терапией среди пациентов с CBF-ОМЛ, позволяя достичь вероятности ОВ 60%-70%. У пожилых пациентов также отмечается положительный эффект от интенсификации дозы цитарабина при стандартной химиотерапии. Исследование корреляции эффективности ПХТ с мутантным статусом показало, что у пациентов с inv(16) или t(8;21) эффективны высокие дозы даунорубицина – 90 мг/м<sup>2</sup> [1].

В исследовании AML15 Британского медицинского исследовательского совета (MRC, British Medical Research Council) 1113 пациентов, преимущественно моложе 60 лет, были распределены на получение разовой дозы анти-CD33 иммуноконъюгата гемтузумаба озогамицина (GO) (3 мг/м<sup>2</sup>) в индукционном курсе и в первом консолидационном курсе [11]. Несмотря на отсутствие различия в ответе и выживаемости в общей исследуемой популяции, в предварительном анализе с применением цитогенетических групп риска показана значительная польза в выживаемости для пациентов с CBF-ОМЛ.

В последние годы в молекулярных анализах были выявлены вторичные генетические изменения при ОМЛ, ассоциированным с CBF-кариотипом, выявлены наиболее часто встречающиеся мутации в генах KIT, FMS-подобная тирозинкиназа 3 (FLT3) и RAS [9]. Было показано, что молекулярная характеристика заболевания является значимым фактором в отношении БВ и ОВ. Активирующие мутации выявлены приблизительно у одной трети пациентов с ОМЛ, ас-

социированным с CBF-кариотипом, для них в большинстве, но не во всех исследованиях, установлена связь со значительным ухудшением прогноза. К тому же в данном случае KIT рецепторы значительно более выражено экспрессированы по сравнению с другими подгруппами ОМЛ. Большое значение имеют активирующие тирозинкиназы при применении TKI.

#### **Мутации с-KIT при CBF-ОМЛ**

Примерно у 46% пациентов с CBF-ОМЛ наблюдаются мутации с-KIT в виде мутаций тирозинкиназного домена (TKD), юкстамембранозного домена (JMD), экзона 8 и интернальной тандемной дупликации (ITD). Ген с-KIT кодирует трансмембранный протеин, член семейства рецепторов тирозинкиназы III типа. При CBF-ОМЛ с t(8;21) наличие мутации с-KIT TKD в кодоне 816 ассоциировано с высоким уровнем лейкоцитов при установлении диагноза и высокой частотой экстрамедуллярных поражений в течении заболевания. Эти пациенты имеют достоверно более высокую частоту рецидивов и снижение общей выживаемости в сравнении с пациентами без мутации с-KIT. Не выявлено различия в частоте рецидивов у пациентов с другими мутациями с-KIT, кроме мутации TKD816 и с диким типом с-KIT. Поэтому терапия пациентов с CBF-ОМЛ при наличии мутации с-KIT должна быть идентичной терапии у пациентов группы неблагоприятного прогноза. Учитывая, что пациенты с мутацией с-KIT экзон 8 чувствительны к иматинибу, в индукции ремиссии целесообразно включение ингибиторов тирозинкиназ. В постремиссионном периоде желателен переход на алло-ТГСК. Немецко-австрийская группа по изучению ОМЛ (AMLSG) и группа В по изучению рака и лейкозов (CALGB) проводят исследование комбинированного применения дазатиниба, мощного ингибитора мутировавшего и дикого типа KIT, с традиционной и консолидационной терапией с последующей терапией дазатинибом у пациентов с CBF-ОМЛ [13, 14]. Учитывая высокую частоту мутаций с-KIT у пациентов с CBF-ОМЛ, у всех пациентов этой группы с inv(16)(p13;q22) и t(8;21)(q22;q22) необходимо проведение скрининга на данную мутацию с целью стратификации прогностических групп и выбора тактики лечения.

#### **ОМЛ, ассоциированный с мутациями FLT3**

FLT3 является представителем III класса семейства тирозинкиназ, играющим важную роль в пролиферации, дифференцировке гемопоэтических стволовых клеток. Его мутации ведут к повреждению и дефектному восстановлению ДНК, повышенной клеточной пролиферации и резистентности к апоптозу. Мутации FLT3 являются одними из наиболее распространённых генетических изменений при ОМЛ. Главным образом они локализованы в 2 функциональных доменах рецептора: юкстамембранном (JM, juxtamembrane domain) и в активационной петле тирозинкиназного домена (TKD, tyrosine kinase domain). Внутренние тандемные дупликации (ITD, internal tandem duplication) FLT3 определяются приблизительно у 20% пациентов с ОМЛ; при НК-ОМЛ – в 28%-34%, и группируются в JM домене. FLT-ITD мутации бывают редко при CBF-ОМЛ или при ОМЛ с комплексным кариотипом, но наблюдаются в 30-35% случаев острого промиелоцитарного лейкоза. FLT3 – TKD встречается у 11-14% пациентов с НК-ОМЛ. Однако в последнее время было показано, что приблизительно 30% от внутренних тандемных дупликаций (ITD) проявляются в TKD (non-JM ITD) более

чем в JM домене. В исследованиях было показано, что ОМЛ с мутацией FLT3-поп-JM-ITD имеют значительно более худший прогноз, чем ОМЛ с JM-ITD [5].

При применении стандартной химиотерапии прогноз при ОМЛ, ассоциированном с FLT3-ITD, значительно хуже по сравнению с ОМЛ без этой мутации. В некоторых исследованиях было показано, что аллельное соотношение мутации FLT3-ITD влияет на исход ОМЛ, причём при высоком отношении мутантный «тип/дикий тип» исход значительно хуже по сравнению с ОМЛ с более низким отношением. В ряде исследований показано, что FLT3-ITD ассоциированы с особенно плохим исходом. Прогностическая значимость FLT3-TKD мутации остаётся противоречивой [6].

При принятии решения о тактике терапии при ОМЛ, ассоциированном с FLT3-ITD, существует 2 аспекта. Во-первых, некоторые ингибиторы FLT3 находятся на стадии клинической разработки; например, мидостаурин, лестауртиниб, сунитиниб, сорафениб и препарат второго поколения - квизартиниб. При применении в качестве монотерапии для ТК1 первого поколения показана ограниченная клиническая активность среди пациентов с FLT3 мутациями [3, 13]

Квизартиниб является новым препаратом, специально оптимизированным как ингибитор FLT3 для лечения ОМЛ. В исследовании применения препарата на I фазе было показано, что квизартиниб является высокоэффективным препаратом, обладающим высокой частотой ответа при рецидивирующем и рефрактерном ОМЛ, ассоциированном с FLT3-ITD. Существует подтверждение того, что алло-ТГСК может быть эффективна у пациентов с FLT3-ITD [3].

#### **ОМЛ с мутацией NPM1**

Мутации NPM1 являются наиболее частыми при ОМЛ. Они выявлены у 25%-35% взрослых с ОМЛ и особенно распространены при НК-ОМЛ (45%-64%) [5]. Мутации NPM1 ассоциированы с рядом клинических и лабораторных признаков, такими как преобладание женского пола и большое процентное содержание бластов в КМ, более высокие сывороточные концентрации ЛДГ и повышенное содержание лейкоцитов; для бластных клеток обычно характерна высокая экспрессия антигена CD33 и низкая или отсутствие CD34. Часто ассоциируется с миеломоноцитарной или моноцитарной морфологией. В ряде исследований было показано, что NPM1 мутации часто ассоциированы с FLT3-ITD, и с мутациями IDH и DNMT3A [3, 9].

В отношении мутации NPM1, в частности без конкурирующей FLT3-ITD, характерен благоприятный исход. Как следствие, в недавно опубликованных рекомендациях по диагностике и лечению ОМЛ генотип «мутация NPM1 без FLT3-ITD» (только НК-ОМЛ) относилась к генетической категории с благоприятным риском, совместно с ОМЛ, ассоциированным с CBF-кариотипом. Прогностическая значимость генотипов NPM1/FLT3-ITD нуждается в пересмотре в контексте с выявленными мутациями, в частности мутациями IDH и DNMT3A. В первых исследованиях предполагалось, что мутации IDH могут обеспечивать более плохой исход при НК-ОМЛ (см. «мутации IDH1 и IDH2»).

После стандартной индукционной и консолидационной химиотерапии для более молодых взрослых пациентов с мутацией NPM1 без FLT3-ITD ОВ составила около 60%. По данным исследования AMLSG предполагалось отсутствие пользы у этих пациентов от алло-ТГСК в первой полной ремиссии

(ПР). Благоприятный прогноз при NPM1 не ограничен молодыми лицами, но также распространяется на более пожилых пациентов, даже при возрасте старше 70 лет. Поэтому скрининг на мутацию NPM1 стал клинически значимым при отборе тех пожилых пациентов, у которых, скорее всего, будет эффективна интенсивная стандартная химиотерапия.

У молодых пациентов с мутацией NPM1 без FLT3-ITD стандартная индукция повторяющимися циклами цитарабина в высоких дозах (3 г/м<sup>2</sup> каждые 12 часов на 1, 3 и 5 дни) является распространённой консолидационной терапией для этих пациентов [8, 13].

#### **ОМЛ с мутациями СЕВРА**

Аналогично мутациям NPM1, мутации СЕВРА главным образом присутствуют при НК-ОМЛ (10%-18%). ОМЛ с мутациями СЕВРА может быть разделён на две подгруппы: случаи с одиночной мутацией (СЕВРАsm; одна треть случаев) и лица с двойной мутацией (СЕВРАdm; две трети случаев). В большинстве случаев ОМЛ, ассоциированного с СЕВРАdm, оба аллеля являются мутантными. В недавних исследованиях было показано, что следует чётко дифференцировать ОМЛ с СЕВРАdm и ОМЛ с СЕВРАsm. Только СЕВРАdm является независимым прогностическим фактором с благоприятным исходом. Вследствие этого только ОМЛ с СЕВРАdm следует рассматривать как прогностическую категорию в действующей классификации риска. В данном случае терапевтические рекомендации аналогичны таковым при ОМЛ, ассоциированном с мутацией NPM1 без FLT3-ITD. У этих пациентов также может не быть положительного результата от алло-ТГСК. Однако это утверждение основано не на доказательных данных, а на допущении того, что в целом при ОМЛ с благоприятным риском трансплантационный подход не является успешным.

В целом пациенты с генетически благоприятным профилем риска, таким как при ОМЛ, ассоциированном с CBF-кариотипом, ОМЛ с мутацией NPM1 без FLT3-ITD и, возможно, ОМЛ с двойной мутацией СЕВРА не являются кандидатами для алло-ТГСК при первой ПР. Тем не менее, алло-ТГСК может рассматриваться у пациентов со стойким молекулярным заболеванием, у лиц с очень низким риском, ассоциированным с трансплантацией, или если новые трансплантационные стратегии применяются в рамках клинического исследования.

При оценке результатов терапии получены следующие данные (в зависимости от отнесения пациентов к прогностическим группам). У пациентов моложе 60 лет группы благоприятного прогноза ПР получены в 99% в группе при t(8;21), в 98% при inv(16), в 92% при НК-ОМЛ с мутацией NPM1 без FLT3-ITD и в 93% с двойной мутацией СЕВРА; БВ и ОВ была примерно одинаковой во всех прогностических группах. У пациентов старше 60 лет при CBF-ОМЛ ПР составили 95% при t(8;21), 89% при inv(16), 69% при СЕВРАdm; трехлетняя выживаемость в группе пожилых ОМЛ и ОВ при СЕВРАdm была короче в сравнении с t(8;21) – 21% и 47%, соответственно [12].

#### **Заключение**

Данные мутационного анализа позволили выделить две комплементарные группы мутаций. Первая группа (класс 1) включает мутации, которые активируют путь сигнальной трансдукции и повышают выживаемость или пролиферацию гемопоэтических клеток-предшественников; сюда относятся мутации рецептора тирозинкиназы FLT3 и семейства RAS.



Другая комплементарная группа включает мутации, которые поражают факторы транскрипции и вызывают нарушение дифференцировки. Сюда относятся мутации SEBPA, MLL и мутации NPM1 [4].

Поэтому определение мутации гена NPM1 и мутационного статуса FLT3-ITD обязательно до начала терапии. FLT3-ITD и MLL ассоциированы с коротким периодом до рецидива и короткой ОВ; более благоприятный прогноз ассоциирован с НК-ОМЛ при SEBPA<sub>Adm</sub> или NPM1 (без совместной мутации FLT3-ITD). Мутации FLT3-ITD и FLT3-TKD часто ассоциированы с мутацией NPM1. Авторы сделали

вывод, что НК-ОМЛ с генотипом мутантного NPM1 без FLT3-ITD или генотип с SEBPA<sub>Adm</sub> должны быть отнесены в группу благоприятного прогноза так же, как и SEBPA-ОМЛ. Пациенты с мутантным NPM1 без FLT3-ITD не имеют преимуществ при проведении алло-ТГСК от родственного донора в качестве терапии первой линии. Алло-ТГСК от родственного или неродственного донора рекомендуется у пациентов с неблагоприятным генотипом FLT3-ITD или при неблагоприятном генотипе, состоящем из NPM1 и SEBPA при отсутствии FLT3-ITD в связи с отсутствием эффекта от таргетной терапии.

### Литература

1. Becker, H. Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B Study / H. Becker [et al.] // J. of Clin. Oncology. - 2009. - Vol.28. - N.4. - P.596-604.

2. Dohner, H. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet / H.Dohner [et al.] // Blood. - 2010. - Vol. 115. - P. 453-474.

3. Estey.E. High cytogenetic or molecular genetic risk acute myeloid leukemia. Hematology / E.Estey // Am. Soc. Hematol. Ed. Program. - 2010. - P.474-480.

4. Jourdan, E. Prospective evaluation of gene mutation and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia / E.Jourdan [et al.] // Blood. -2013. -Vol.121. -P.2213-2223.

5. Kok, C.H. The preferential occurrence of FLT3-TKD mutation in inv(16) AML and impact on survival outcome: a combined analysis of 1053 core-binding factor AML patients /C.H.Kok [et al.] // Brit. J. Haematol. - 2013. - №160. - P. 557-559.

6. Leung, A.Y.H. FLT3 inhibition: a moving and evolving target in acute myeloid leukemia/ A.Y.H.Leung, C.H.Man, Y.L.Kwong // Leukemia. -2013. - №27. - P. 260-268.

7. Mrozek, K. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standartized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia / K.Mrozek [et al.] // J. of Clin. Oncology. - 2012. - Vol. 30. - P.1-9.

8. Patel, J.P. Prognostic relevance of integrated genetic

profiling in acute myeloid leukemia // J.P.Patel [et al.] // The New Engl. J. of Medicine. - 2012. - Vol. 366. - No. 12. - P.1079-1089.

9. Paschka P. Secondary genetic lesions in acute myeloid leukemia with inv(16) or t(16;16): a study of the German-Austrian AML Study Group (AMLSG) / P.Paschka [et al.] // Blood. - 2013. -Vol.121. -P.170-177.

10. Rice K.L. The molecular basis of acute leukemia / K.L. Rice [et al.] // Hematology Education: the education programme for the annual congress of the European Hematology Association. - 2011. - 5(1). - P.27-34.

11. Roellig C. A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia: results of 909 patients entered into the prospective AML96 trial / C.Roellig [et al.] // Blood. - 2010. - Vol. 116. - P. 971-978.

12. Roellig, C. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendation: evolution of the proposed reporting system/ C.Roellig [et al.] //J. of Clin. Oncology. - 2011. -Vol. 29. - No 20. - P.2758-2765.

13. Schlenk, R.F. Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia / R.F.Schlenk [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2008. - 358. - P.1909-1918.

14. Schneider F. NPM1 but not FLT3-ITD mutations predict early blast cell clearance and CR rate in patients with normal karyotype AML (NK-AML) or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) / F. Schneider [et al.] // Blood. - 2009. - 113(21). - P.5250-5253.

15. Vardiman, J. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J.W.Vardiman [et al.] // Blood. - 2010. - Vol. 114. - P. 937-951.

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CYTOGENETIC AND MOLECULAR CHANGES IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

### PART 1. IMPACT OF NOVEL MOLECULAR GENETIC MARKERS ON TREATMENT DECISIONS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Zukhovitskaya Ye.V., Fiyas A.T.

Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

*In the review the results of cytogenetic and molecular-genetic changes in acute myeloid leukemia (AML) are given. The high importance of NPM1, FLT3-ITD, SEBPA<sub>Adm</sub> mutations in prognosis is shown as well as the importance of the most appropriate treatment choice based on the risk assessment and therapeutic response. New approaches to treatment directed to some of the genetic and epigenetic changes such as tyrosine kinase inhibitors (TKI) application and demethylating drugs are developed in the article.*

**Key words:** acute myeloid leukemia, cytological changes, molecular genetic changes, treatment.