

Ministry of Higher Education and Scientific Research

University of Mosul

College of Medicine



**Evaluation of *FLT3*-ITD Mutation with Other Clinical
and Hematological Parameters in Acute Myeloid
Leukemia Patients**

Luay Atallah Fahad Mekhlif

M.Sc. Thesis

In

Pathology

Supervised by

Lect. Dr. Zahraa Marwan Shaban Al-Omar

Prof. Dr. Khalid Nafi Mustafa AL-Kheroo

ABSTRACT

Background: The FMS-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*) mutation is one of the most frequent genetic aberrations in acute myeloid leukemia disease (AML). Two modules of mutation are subsumed under the term *FLT3* mutation, including internal tandem duplication within the juxtamembrane domain (ITD) and point mutation in the tyrosine kinase domain (TKD)

The lack of previous studies on *FLT3* mutations among acute myeloid leukemia patients in Nineveh prompted the design of this study.

Aims of the study: The study aims to detect the frequency of *FLT3* mutation expression in acute myeloid leukemia patients, to evaluate the distribution of clinical and laboratory findings among newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia disease, to study the differences in various clinicopathological parameters between *FLT3* mutated and *FLT3* non-mutated acute myeloid leukemia patients, and to correlate the genetic disorders with clinical and other laboratory parameters.

Patients and Methods: The present prospective case series study was conducted on the inpatients of the hematology department at Ibn-Sina Teaching Hospital. Newly diagnosed cases with acute myeloid leukemia were enrolled from October 2022 to August 2023. The information data of clinical history and physical examination of the patients were noted. A complete blood picture, bone marrow and peripheral blood film examination, and flow cytometry study for each patient were done and recorded. The genetic study of the *FLT3* mutations was done in a private laboratory by next-generation sequencing using the Miseq™ system (Illumina Incorporation).

Results: The study was conducted on 50 newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia. Their mean age was 47.64 ± 17.11 years, ranging from 16 to 83 years, with a male to female ratio of 1.38:1. Regarding acute myeloid leukemia patients, fatigue was the most common complaint, found in

40.0% and 34.0% of patients had splenomegaly at presentation. According to the French-American-British classification among the patients with acute myeloid leukemia showed that M3 was the most frequent subtype found in 26.0% patients.

The overall *FLT3* mutations were detected in 24.0% of the newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia; *FLT3*-ITD mutation was detected in 16% of the patients, and the *FLT3*-TKD mutation was detected in 8% of the patients. The study showed a non-significant decline in the occurrence of both *FLT3*-ITD and *FLT3*-TKD mutations with increasing age (P-value 0.30, 0.44), respectively. There was a non-significant rise in the medians of the total leucocyte count and the peripheral blood blast percentage in both *FLT3*-ITD and *FLT3*-TKD mutated patients compared to those without mutation (P-values 0.15, 0.28, 0.74, and 0.66, respectively). The study demonstrated the predominance of the M5 subtype in *FLT3*-ITD mutant patients, followed by M1, with an incidence of 37.5% and 25%, respectively. The M3 subtype was the most frequent subtype in *FLT3*-TKD mutant patients, with an incidence of 50%, followed by M5 with an incidence of 25%. This study showed that no associations were identified between *FLT3* mutations in patients with acute myeloid leukemia and any laboratory or clinical variables (P-values > 0.05).

Conclusion: The study concludes that *FLT3* mutations are frequently seen in patients with AML disease. The *FLT3*-ITD mutation is associated with M5 subtypes, while the *FLT3*-TKD mutation is associated with M3 subtypes. The total leucocyte count and the peripheral blast percentage are non-significantly increased in *FLT3*-mutated patients. No associations were observed between the *FLT3* mutations and clinicopathological or laboratory parameters in patients with AML disease.



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل

كلية الطب

تقييم طفرة *FLT3-ITD* مع بقية المتغيرات السريرية والدموية لمرضى
ابيضاض الدم النقوي الحاد

رسالة تقدم بها

لؤي عطاالله فهد مخلف

الى

مجلس كلية الطب في جامعة الموصل

وهي جزء من متطلبات شهادة الماجستير علوم

في

علم الأمراض

بإشراف

الدكتور خالد نافع مصطفى الخيرو

أستاذ في الطب الباطني/ أمراض الدم

كلية الطب/جامعة الموصل

الدكتورة زهراء مروان شعبان العمر

مدرّس في علم الأمراض/ الوراثة الطبية

كلية الطب/جامعة الموصل

الخلاصة

الخلفية: تعد طفرة التيروسين كيناز 3 الشبيهة ببروتين - FMS (*FLT3*) واحدة من الانحرافات الجينية الأكثر شيوعًا في مرض سرطان الدم النخاعي الحاد. يندرج نموذجان من الطفرات تحت مصطلح طفرة *FLT3* ، بما في ذلك طفرة الازدواج الترادفي الداخلي (ITD)، والطفرة النقطية في نطاق كيناز التيروسين (TKD).

إن عدم وجود دراسات سابقة حول طفرات *FLT3* بين مرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد في محافظة نينوى دفع الباحث إلى تصميم هذه الدراسة.

الأهداف: تهدف الدراسة إلى رصد نسبة تكرار حدوث طفرات *FLT3* في مرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد، تقييم توزيع الاستنتاجات السريرية والمختبرية بين المرضى البالغين المصابين بمرض ابيضاض الدم النقوي الحاد الذين تم تشخيصهم حديثًا ، دراسة الاختلافات في مختلف المعايير المرضية السريرية بين مرضى سرطان الدم النخاعي الحاد الحاملين وغير حاملي طفرة *FLT3* ، وربط الاضطرابات الوراثية مع المعايير السريرية والمختبرية الأخرى.

طرق البحث: أجريت دراسة سلسلة الحالات الحالية بأثر استباقي على المرضى الراقدين في قسم أمراض الدم التابع لمستشفى ابن سينا التعليمي. تم تسجيل الحالات التي تم تشخيصها حديثًا بإبيضاض الدم النقوي الحاد في الفترة من أكتوبر 2022 إلى أغسطس 2023. تم تدوين معلومات الملاحظات السريرية والفحص السريري للمرضى. تم إجراء وتسجيل فحوصات صورة الدم الكاملة وفحص أفلام نخاع العظم والدم المحيطي ودراسة قياس التدفق الخلوي لكل مريض. تم إجراء الدراسة الجينية لطفرات *FLT3* في مختبر خاص من بواسطة الجيل التالي لتحديد التسلسل الجيني باستخدام نظام Miseq™ المرخص من قبل Illumina.

النتائج: أجريت الدراسة على 50 مريضًا بالغًا تم تشخيصهم حديثًا بمرض ابيضاض الدم النقوي الحاد. وكان متوسط أعمارهم 47.64 سنة ويتراوح من 16 إلى 83 سنة، كانت نسبة الذكور إلى الإناث 1.38:1 . فيما يتعلق بمرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد، كان التعب هو الشكوى الأكثر شيوعًا، حيث وجد في 40.0%، و 34.0% من المرضى الذين يعانون من تضخم الطحال عند التشخيص. وفقا للتصنيف الفرنسي-الأمريكي-البريطاني بين المرضى الذين يعانون من ابيضاض الدم النقوي الحاد أظهر أن M3 كان النوع الفرعي الأكثر شيوعا في 26.0% من المرضى.

تم اكتشاف طفرات *FLT3* الإجمالية في 24.0% من المرضى البالغين الذين تم تشخيصهم حديثًا بإبيضاض الدم النقوي الحاد; تم اكتشاف طفرة *FLT3*-ITD في 16% من المرضى، وتم اكتشاف طفرة *FLT3*-TKD في 8% من المرضى. أظهرت الدراسة انخفاضًا غير ملحوظ في حدوث طفرات

ارتفاع غير ملحوظ في متوسطات إجمالي عدد كريات الدم البيضاء ونسبة الخلايا الجذعية في الدم المحيطي في كل من المرضى الذين يعانون من طفرة *FLT3-ITD* و *FLT3-TKD* مقارنة مع أولئك الذين ليس لديهم طفرة (P-values 0.15, 0.28, 0.74, 0.66) ، على التوالي. أظهرت الدراسة تفوق النوع الفرعي M5 في المرضى الذين يعانون من طفرة *FLT3-ITD* يليه M1 بنسبة حدوث 37.5% و 25% على التوالي. كان النوع الفرعي M3 هو النوع الفرعي الأكثر شيوعًا في مرضى طفرة *FLT3-TKD* ، مع حدوث 50% يليه M5 مع حدوث 25%. أظهرت هذه الدراسة أنه لم يتم تحديد أي ارتباطات بين طفرات *FLT3* في المرضى الذين يعانون من ابيضاض الدم النقوي الحاد وأي متغيرات مختبرية أو سريرية (P-values > 0.05).

الاستنتاج: استنتجت الدراسة إلى أن طفرات *FLT3* تظهر بشكل متكرر في المرضى الذين يعانون من مرض سرطان الدم النقوي الحاد. ترتبط طفرة *FLT3-ITD* بأنواع وحيدة الخلية، بينما ترتبط طفرة *FLT3-ITD* بأنواع سليفة-النقوية. هنالك زيادة في إجمالي عدد كريات الدم البيضاء ونسبة الخلايا الجذعية في الدم المحيطي بشكل غير ملحوظ في المرضى الذين يعانون من طفرة *FLT3*. لم يلاحظ أي ارتباط بين طفرات *FLT3* والمعايير المرضية أو المختبرية في المرضى الذين يعانون من مرض سرطان الدم النقوي الحاد.