

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ERİŞKİN AKUT LÖSEMİLERİNDE İMMUNHİSTOKİMYASAL PD-L1 ve PD-L2  
EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK VE PROGNOTİK ANALİZİ

DR. İPEK GÜREL

UZMANLIK TEZİ  
KONYA - 2024



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ERİŞKİN AKUT LÖSEMİLERİNDE İMMUNHİSTOKİMYASAL PD-L1 ve PD-L2  
EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK VE PROGNOSTİK ANALİZİ

DR. İPEK GÜREL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
DR. ÖĞR. ÜYESİ FAHRİYE KILINÇ

KONYA - 2024

NOT: Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Koordinatörlüğü fonunca 23TU18008 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

*Patolojinin temellerini ve inceliklerini anlamama yardımcı olan, patolojiyi öğrettikçe sevdiğim, desteklerini, sabırlarını ve hoşgörülerini esirgemeyen öncelikle değerli Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Cihat AVUNDUK'a ve saygı değer hocalarım Prof. Dr. Salim GÜNGÖR, Prof. Dr. Lema TAVLI, Prof. Dr. Hasan ESEN, Doç. Dr. Pembe OLTULU, Doç. Dr. Sıdıka FINDIK ve Dr. Öğr. Üyesi Naile KÖKBUDAK'a*

*Çalışmanın yürütülmesi sırasında desteğini esirgemeyen en stresli olduğum zamanlarda beni anlayan ve stresimi azalmak için elinden geleni yapan, uzmanlık eğitimim boyunca bıkmadan usanmadan defalarca anlatıp öğrenmem için çabalayan tez danışmanım çok değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Fahriye KILINÇ'a,*

*Tez sürecimde klinik ve istatistik konusunda yardımcı olan bilgilerini ve tecrübelerini paylaşan Doç. Dr. Atakan TEKİNALP'e*

*Tezim için gerekli genetik verileri çok hızlı bir şekilde bana ulaştıran ve bu sürecimi hızlandıran ve kolaylaştıran Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Selman YILDIRIM'a,*

*Asistanlığa başladığım ilk zamanlarda bana bildiği her şeyi defalarca sıkılmadan bıkmadan anlatan, saçma sapan sorularımı bile sabırla dinleyip cevaplarını araştıran ve bana öğrendiği her şeyi her ayrıntısıyla anlatan kıdemlim Dr. Özge AYDIN'a, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, zorlanarak ayaklarım geri geri giderken bile sayelerinde motive olup her gün işe daha kolay gelebildiğim, beni gergin stresli gördüklerinde neşelendirmek için ellerinden geleni yapan, stresli dönemlerimi kolaylaştıran çok kıymetli asistan arkadaşlarıma ve tüm Meram Patoloji ailesine,*

*Daima arkamda olan, tüm kahrımı çeken, desteklerini bir an olsun eksik etmeyen, işlerimin kolaylaşması için dualarını esirgemeyen yanımda olmadıklarında bile daima yanımda hissettiğim canım babam Av. Sedat GÜREL ve annem Dt. Fatma Tansel GÜREL'e, kafam sıkıştığında bir kardeşten çok abi olan, mantıklı çözümler sunan, olaylara 360 derece açıyla bakabilmemi sağlayan canım kardeşim Ahmet Kemal GÜREL'e, stresli, üzgün anlarımda yanımda olan stresimi alan, benimle birlikte tezimi yazan minnoşum prensesim güzel kedişim Minerva'ya*

*Sonsuz teşekkürler...*

## ÖZET

### Erişkin Akut Lösemilerinde İmmunhistokimyasal PD-L1 ve PD-L2 Ekspresyonlarının Klinikopatolojik ve Prognostik Analizi

Dr. İpek GÜREL

Tıpta Uzmanlık Tezi, Konya-2024

Erişkinlerde en sık görülen akut lösemi Akut Myeloid Lösemi (AML) olup çocuklarda ise Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)'dir. Refrakter ve relaps (R/R) vakalar erişkin yaş grubunda daha sık görülmektedir. Son yıllarda malign tümör insidansının artması; kemoterapi, radyoterapinin immun sistemi zayıflatması ve bu tedavilerin ciddi yan etkilere neden olmasıyla immunoterapinin önemi artmıştır. Kanser immunoterapisinde immun checkpoint moleküllerinin keşfi ise büyük atılımlara yol açmış olup solid tümörlerin tedavilerinde ve hematolojik malignitelere ise multiple myelomda kullanılmaya başlanmıştır.

Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2017-2023 yıllarında 18 yaş üzerinde tanı almış ve ek hastalığı (anti PD-1/anti PD-L1 tedavisi alan non hematolojik malignite, romatolojik ve otoimmun hastalıklar) olmayan 41 ALL ve 55 AML hastasının ilk tanı aldıkları kemik iliği biyopsisi bloklarından kesitler alınarak immunhistokimyasal PD-L1 ve PD-L2 boyamaları yapıldı. Blastik hücrelerdeki PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonlarının boyanma yüzdeleri değerlendirildi ve sonuçlar klinikopatolojik ve genetik verilerle istatistiksel olarak kıyaslandı. PD-L1 ile cinsiyet arasında erkek cinsiyet lehine zayıf korelasyon ( $\rho:0,266$ ,  $p:0,009$ ) ve ferritin ile de pozitif yönde korelasyon ( $p:0,035$ ) saptandı. PD-L2 ekspresyonu ile lösemi tipleri arasında AML ( $p:0,039$ ) yönünde, yaş ( $p:0,003$ ) ve selülarite ( $p:0,043$ ) ile de pozitif yönde korelasyon izlendi.

Sonuç olarak çalışmamızda PD-L1 pozitifliği ALL'de %43,9, AML'de %58,2; PD-L2 pozitifliği ise ALL'de %73,1, AML de %74,5 hastada tespit edilmesi nedeniyle tedavide anti PD-1 ve anti PD-L1 ajanlarının kullanımına yer verilebileceğini ayrıca PD-L1 ekspresyonu negatif saptanan hastaların 31 (%32,2)'inde PD-L2 ekspresyonu izlenmesi nedeniyle PD-L1 negatif olgularda dahi PD-L2 pozitifliği nedeniyle anti PD-1 ajanların kullanım yolunun açılabilirliğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonunun R/R vakalarda, toplam sağ kalım ile ilişkisinde, kötü risk gruplarının ortaya konmasında anlamlı farklılık saptanmamış olup daha geniş vaka serilerinde, flow sitometri veya FISH ile değerlendirildiğinde farklı sonuçların ortaya çıkabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler: akut lösemi, PD-L1, PD-L2, anti PD-1, immun kontrol noktası reseptörleri**

## ABSTRACT

### Clinicopathological and Prognostic Analysis of Immunohistochemical PD-L1 and PD-L2 Expressions in Adult Acute Leukemias,

Dr. İpek GÜREL,

Tıpta Uzmanlık Tezi, Konya-2024

The most common acute leukemia in adults is Acute Myeloid Leukemia (AML), while in children it is Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Refractory and relapsed (R/R) cases are more frequently observed in the adult age group. In recent years, the increasing incidence of malignant tumors, the immunosuppressive effects of chemotherapy and radiotherapy, and the serious side effects of these treatments have underscored the importance of immunotherapy. The discovery of immune checkpoint molecules in cancer immunotherapy has led to significant breakthroughs and has begun to be used in the treatment of solid tumors and hematologic malignancies, particularly in multiple myeloma.

In our study, immunohistochemical PD-L1 and PD-L2 staining were performed on sections obtained from bone marrow biopsy blocks of 41 ALL and 55 AML patients diagnosed at Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine between 2017 and 2023, aged 18 and older, with no comorbidities (patients receiving anti-PD-1/anti-PD-L1 treatment for non-hematologic malignancies, rheumatologic, and autoimmune diseases). The percentages of PD-L1 and PD-L2 expression in blast cells were evaluated, and the results were statistically compared with clinicopathological and genetic data. A weak correlation was found between PD-L1 positivity and male gender ( $\rho$ : 0.266,  $p$ : 0.009) and a positive correlation with ferritin ( $p$ : 0.035). PD-L2 expression showed a positive correlation with leukemia types towards AML ( $p$ : 0.039), age ( $p$ : 0.003), and cellularity ( $p$ : 0.043).

In conclusion, PD-L1 positivity was detected in 43.9% of ALL and 58.2% of AML patients in our study, while PD-L2 positivity was detected in 73.1% of ALL and 74.5% of AML patients. Therefore, we believe that anti-PD-1 and anti-PD-L1 agents can be incorporated into the treatment, and considering the presence of PD-L2 expression in 31 (32.2%) of patients with negative PD-L1 expression, we think that the use of anti-PD-1 agents may be considered even in cases where PD-L1 is negative due to the presence of PD-L2 positivity. In our study, no significant difference was found in the relationship between PD-L1 and PD-L2 expression in R/R cases and overall survival, or in identifying poor-risk groups. We think that different results may emerge when evaluated in larger case series, with flow cytometry or FISH.

**Keywords: acute leukemia, PD-L1, PD-L2, anti-PD-1, immune checkpoint receptors**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar .....	v
ŞEKİLLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 . Normal Kemik İliği .....	3
2.1.1. Kemik iliği komponentleri.....	3
2.1.2. Hematopoez .....	4
2.1.2.1. Eritropoez .....	7
2.1.2.2 Granülopoez .....	7
2.1.2.3 Megakaryopoez .....	9
2.1.2.4. Lenfopoez .....	9
2.1.2.5. Monositopoez .....	11
2.2. Akut Lösemiler.....	13
2.2.1 Tarihçe .....	13
2.2.2. Epidemiyoloji .....	14
2.2.3. Etiyoloji.....	15
2.2.4. Klinik Bulgular.....	19
2.2.5. Sınıflandırma .....	20
2.2.5.1 Akut Lenfoblastik Lösemi .....	20
2.2.5.2. Akut Myeloid Lösemi.....	27
2.2.6. Tedavi .....	45
2.3. İmmun Kontrol Noktası Reseptörleri.....	51
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	54
3.1. Olguların Belirlenmesi, Hazırlanması ve Histomorfolojik inceleme .....	54
3.2. İmmunhistokimyasal İnceleme .....	57
3.4. İstatistiksel Analiz .....	59
4.BULGULAR.....	60
5.TARTIŞMA .....	71
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	71
KAYNAKÇA .....	78

## TABLÖLAR

Tablo 2. 1: Yaşa göre kemik iliği selülaritesi (Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.)	3
Tablo 2. 2: Eritropoetik Seri Hücreleri ve Özellikleri.....	8
Tablo 2. 3: Megakaryopoetik Seri Hücreleri ve Özellikleri.....	10
Tablo 2. 4: Lenfopoetik Seri Hücreleri ve Özellikleri.....	11
Tablo 2. 5: Monositopoetik Seri Hücreleri ve Özellikleri.....	12
Tablo 2. 6: Hematolojik Malignite Yatkınlığını Arttıran Kalıtsal Sendromlar (Tebbi, 2021) .....	16
Tablo 2. 7: WHO 2022 ALL sınıflaması (Arber Daniel A. & Orazi Attilio, 2022) .....	21
Tablo 2. 8: ALL'de FAB Klasifikasyonu ve Sitomorfolojik, Histokimyasal Özellikleri . (McKenzie et al., 2020) (Anderson Young S. C. & Poulsen K. B, 2021).....	23
Tablo 2. 9: ALL sınıflandırmasında yardımcı histokimyasal ve immunhistokimyasal özellikler (McKenzie et al., 2020).....	24
Tablo 2. 10: AML WHO 2022 Sınıflaması (Khoury et al., 2022) .....	28
Tablo 2. 11: Hipogranüler/mikrogranüler APL ile Hipergranüler APL Farkları .....	31
Tablo 2. 12: De novo BCR:ABL1 füzyon geni içeren AML ile KML'nin miyeloid blastik transformasyonu arasındaki farklar .....	34
Tablo 2. 13: Farklılaşmalarına Göre Tanımlanan AML Çeşitleri (WHO 2022)/ FAB Klasifikasyonu ve Sitomorfolojik, Histokimyasal, İmmunhisyokimyasal Özellikleri (McKenzie et al., 2020) (Anderson Young S. C. & Poulsen K. B, 2021).....	42
Tablo 3. 1: AML'de ELN 2022 Risk Sınıflaması (Shimony et al., 2023).....	56
Tablo 3. 2: ALL'de Yüksek Risk Faktörleri (Türk Hematoloji Derneği, 2018).....	57
Tablo 3. 3: İmmunhistokimyasal PD-L1 ve PD-L2 boya özellikleri.....	57
Tablo 4. 1: Hastaların Epidemiyolojik, Tanısal ve Temel Laboratuvar Bulguları .....	61
Tablo 4. 2: AML ve ALL'de PD-L1 VE PD-L2 ekspresyonlarının dağılımı.....	64
Tablo 4. 3: PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonlarının diğer parametrelerle korelasyonu ....	66
Tablo 4. 4: Klinik Risk Durumuna Göre PD-L1 Ekspresyon Düzeyleri .....	67
Tablo 4. 5: Klinik Risk Durumuna Göre PD-L2 Ekspresyon Düzeyleri .....	67
Tablo 4. 6: Genetik Anomali Sıklığı .....	68
Tablo 4. 7: Genetik Anomali Varlığına Göre PD-L2 Ekspresyon Düzeyleri.....	69
Tablo 4. 8: PD-L1 ve PD-L2 ekspresyon düzeylerinin sağ kalıma etkisi.....	70

## ŞEKİLLER

Şekil 2. 1: Normal Kemik iliği (Bain B. J. et al., 2019) .....	4
Şekil 2. 2: Hematopoez (Rodak B. F. & Carr J. H., 2017).....	6
Şekil 2. 3: Granülopoez ve eritropoezin diagramatik şekli.....	9
Şekil 2. 4: Dünya’da 2020 yılındaki tüm cinsiyet ve yaştaki yeni kanser vakaları ve ölüm sayıları (Leukaemia, 2020) .....	14
Şekil 2. 5: 2020’de dünyadaki lösemi hastalarının cinsiyetlere göre insidansı ve bölgelere göre dağılımı (Leukaemia, 2020) .....	15
Şekil 2. 6: Tümör Mikroçevresinde PD-1 ve Ligantlarının Ekspresyonuyla Tümör-Spesifik T Hücreleri Fonksiyonunun İnhibisyonu (Boussiotis, 2016).....	53
Şekil 3. 1: Yaşa Göre Kemik İliği Selülarite Değerlendirmesi.....	55
Şekil 3. 2: İmmunhistokimyasal PD-L1’in sınırsız trofoblastlardaki membranöz ekspresyonu .....	58
Şekil 3. 3: İmmunhistokimyasal PD-L2’nin endotelde sitoplazmik granüller/membranöz boyanması .....	58
Şekil 4. 1: ALL ve AML için PD-L2 ekspresyonunun ROC analizi ile cut-off değeri...62	
Şekil 4. 2: Blastik hücrelerde PD-L1 ekspresyon düzeyleri .....	63
Şekil 4. 3: Blastik hücrelerde PD-L2 ekspresyon düzeyleri .....	63
Şekil 4. 4: Bir olgunun H&E kesiti, CD33, PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonu.....	64
Şekil 4. 5: AML ve ALL hastalarında Toplam Sağ Kalım Grafiği.....	69

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- AML:** Akut Myeloid Lösemi
- ALL:** Akut Lenfoblastik Lösemi
- PD-1:** Programlanmış Ölüm Proteini-1
- PD-L1:** Programlanmış Ölüm Ligandı-1
- PD-L2:** Programlanmış Ölüm Ligandı-2
- NK Hücresi:** Natürel Killer (Doğal Katil) hücresi
- MPO:** Myeloperoksidaz
- PCR:** Polymerase Chain Reaction- Polimeraz Zincir Reaksiyonu
- WHO (DSÖ):** World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
- IARC:** Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
- GATA2:** GATA Bağlayıcı Faktör 2
- IKZF1:** Ikaros family zinc finger protein 1
- CDKN2A:** Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A
- ARID5B:** AT-rich interactive domain-containing protein 5B
- MDS:** Myelodisplastik Sendrom
- EBV:** Epstein–Barr virüs
- HIV:** insan immün yetmezlik virüsü
- SARS:** şiddetli akut solunum sendromu
- HTLV-1:** İnsan T-lenfotropik virüs
- TDT:** Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (TdT)
- PAS:** Periodik Asit Schiff
- PAX5:** Paired box protein 5
- ITD:** Internal tandem duplications
- IDH-1:** İsositrat dehidrogenaz 1
- IDH-2:** İsositrat dehidrogenaz 2
- NPM1:** Nucleophosmin-1
- FLT-3:** FMS benzeri tirozin kinaz
- BZIP:** Basic lösin zipper
- TIM-3:** Müsin domain içeren protein-3
- LAG-3:** Lenfosit aktivasyon geni-3
- CTLA-4:** Sitotoksik T lenfosit antijeni-4
- HL:** Hodgkin Lenfoma
- KLL:** Kronik lenfositik lösemi

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

AML, hematopoetik kök hücreler ve/veya progenitör hücrelerdeki genetik değişikliklerle karakterize, olgunlaşmamış myeloid hücrelerdeki hızlı klonal proliferasyonlardır (Sweet & Lancet, 2014). ALL ise B ve T lenfosit öncüllerindeki genetik mutasyonlar sonucu ortaya çıkan anormal hücre proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır(DeAngelo et al., 2020). Erişkinlerde en sık görülen akut lösemi AML(Sweet & Lancet, 2014) olup çocuklarda ise ALL'dir. Refrakter ve relaps vakalar erişkin yaş grubunda daha sık görülmektedir (DeAngelo et al., 2020).

Son yıllarda malign tümör insidansının artması ve kemoterapi, radyoterapi ile kanser hücrelerinin yanı sıra sağlıklı hücrelerin ölümüne yol açarak immun sistemi zayıflatması ve ciddi yan etkilere neden olmasıyla immunoterapinin önemi artmıştır (Chalmers et al., 2017). İmmun sistem hücrelerinde bulunan PD-1 immun kontrol noktası olup reseptörleri başlıca efektör ve regülatuar T lenfositler, aktive B lenfositler, NK hücreleri, myeloid dentritik hücreler üzerinde bulunur. Monositlerde nadir bulunup inaktif T lenfositlerde bulunmazlar. Ancak T lenfositlerin aktivasyonu ile eksprese edilirler. PD-1'in ligandları ise PD-L1 ve PD-L2'dir. Kromozom 9p 24.1 üzerinde bulunan CD274 geni PD-L1'i CD273 geni ise PD-L2'yi kodlamaktadır. PD-L1 ve PD-L2 aktive T helper (CD4+), sitotoksik T (CD8+), monosit, endotel, myeloid dentritik hücreler ve plasental sinsityotroblastlarda bulunur (Bolaman A.Z., 2020).

Tümör hücrelerinin immun sistemden kaçışı; tümör hücresinde artmış PD-L1/PD-L2 reseptörü ile aktive T hücreleri üzerinde ekspresse edilen inhibitör reseptörler (TIM-3, LAG-3, PD-1, CTLA-4) arasındaki etkileşim ile olmaktadır. Tümör hücresindeki PD-L1/PD-L2 T lenfositteki PD-1'e bağlanması ile T hücrelerini fonksiyonel olarak baskılar. Böylece T lenfositlerin proliferasyonu ve sitotoksik etkileri inhibe edilir (Ok & Young, 2017).

T lenfositlerin aktivitelerini yeniden kazanması için PD-1 ile PD-L1/PD-L2 arasındaki etkileşimin ortadan kaldırılması gereklidir. Bu amaç ile PD-1 ve PD-L1'e karşı monoklonal antikolar geliştirilmiştir ve bu nedenle kanser immünoterapisinde immun check point moleküllerinin keşfi büyük atılımlara yol açmıştır (Bolaman A.Z., 2020)

PD-1 yolağı non-hematolojik malignitelerde kapsamlı şekilde araştırılmış olup malign melanomlarda, mide, meme, küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavilerinde anti PD-1 ajanlar kullanılmaktadır. Hematolojik malignitelerde ise bu yolağın rolü yeni yeni keşfedilmektedir. Literatürde hematolojik malignitelerde sınırlı sayıda anti PD-1 ajan kullanımı mevcuttur (Korkmaz et al., 2019a). AML hastalarında yapılan çalışmalarda yüksek PD-1 ekspresyonun kötü prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiş olup relaps AML vakalarında tedavi olarak anti PD-1 ajan kullanımı klinik olarak test aşamasındadır (C. Chen et al., 2020). ALL'de ise immun kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı araştırılmaya devam etmektedir (Aslan Candır B. & Dal M.S., 2021).

Biz de bu çalışmamız ile erişkin hasta grubunda sıklıkla relaps ve refrakter vakalarla da seyredilen mortalitesi yüksek olan bu hasta grubunda PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonlarını değerlendirmeyi remisyon, relaps ve refrakter vakalardaki düzeyleri karşılaştırmayı, çıkan sonuçlara göre relaps ve refrakter vakaların öngörülebilirliği ve eğer öngörülebiliyorsa tedavisi zor olan bu vakalarda anti PD-1/anti PD-L1 ajanların kullanım yolunun açılmasına katkı sağlamayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Normal Kemik İliği

Kemik iliği komponentleri; kemik, stroma, hematopoetik doku (granülosit, eritroid, megakaryositik hücreler) ve plazma hücresi, mast hücreleri gibi diğer hücrelerden oluşur (Gatter & Brown, 2015).

Kemik iliği selülaritesini oluşturan kısım kemik iliği hücreleridir ve yağ oranı ne kadar artarsa kemik iliği selülaritesi azalır. Yenidoğanların kemik iliği yağ hücrelerinden fakir (0- <5%) olup hematopoetik hücrelerle doludur. Yaş ilerledikçe, hem kemik maddesinde hem de hematopoetik dokuda azalma meydana gelir ve kemik iliği boşlukları yağ hücreleri ile dolar. 20 yaşında ortalama hücre yoğunluğu %70–80 iken, 50 yaşında %50–60'a ve 70 yaşından sonraki dönemde ise hücre yoğunluğu %20–30'a kadar düşer. Aplastik kemik iliğinin tamamı yağ hücrelerinden oluşurken hipoplastik kemik iliğinde ise çoğunluğu yağdan oluşup kemik iliği elemanları az izlenir(Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.).

**Tablo 2. 1: Yaşa göre kemik iliği selülaritesi (Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.)**

Age	Site	Cellularity (haematopoietic cells/fat)
Neonate	All bones, liver, spleen	100/0
Child	Most bones	70/30
Adult	Axial skeleton	50/50
Old age	Axial skeleton	30/70

Kemik iliği biyopsileri klinik bulgular ile birlikte kemik iliği aspiratı ve periferik yaymalar ile birlikte değerlendirilmelidir. Kemik iliği biyopsilerinde subkortikal alan dışında en az 5 adet intertrabeküler mesafe tanı için yeterli olmaktadır (Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.).

#### 2.1.1. Kemik iliği komponentleri

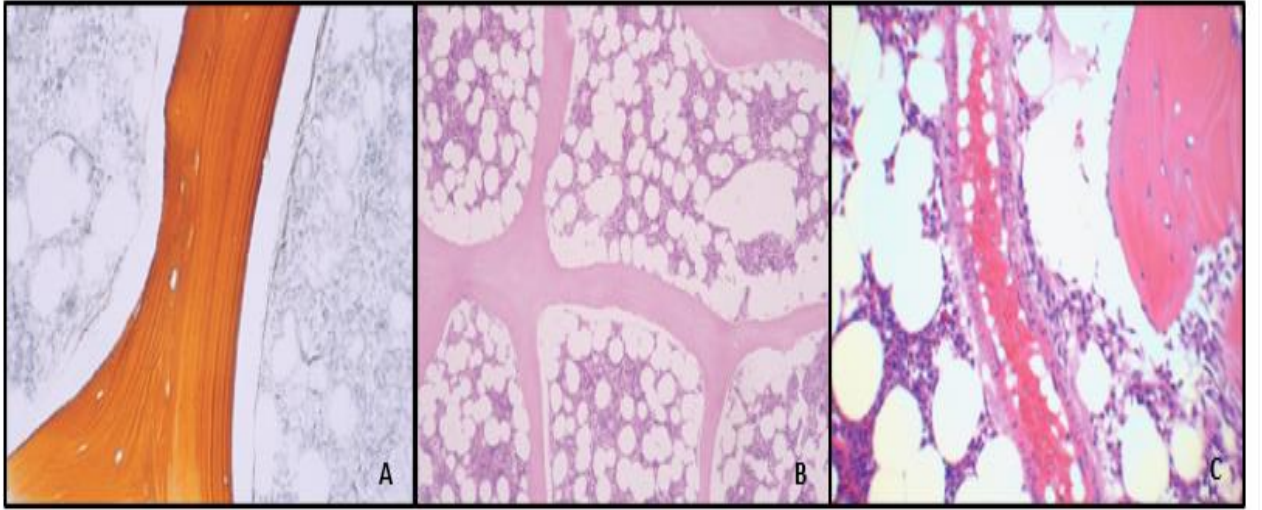
Kemik: Makroskopik olarak kompakt ve trabeküler kemik olmak üzere ikiye ayrılır. Kompakt kemik daha sıkı ve yoğun, trabeküler kemik ise daha gevşek ve gözle görülebilen boşluklu yapıya sahiptir. Histolojik olarak ise Havers kanalları çevresinde paralel demetler oluşturan iyi organize lameller kemik ve kemik fibrillerinin düzensiz yerleştiği organizasyonu olmayan spongioz kemik olarak 2'ye ayrılır.

Kemik doku anatomik olarak korteks ve medulladan oluşur. Korteks kemiklerin dayanıklılığını sağlayan çoğunlukla lameller kemikten oluşan dış katmandır. Medulla ise kemik trabeküllerini ve spongioz kemiği içerir. Medullada da lameller kemik bulunmasına rağmen kortekse göre daha düzensizdirler. Kortikal kemiklerin çoğunun dış yüzeyi periosteum ile kaplıdır. Dışta fibroz bir katman ve içte osteojenik bir katman vardır. Kemik

trabekülleri ve korteksin iç yüzeyi ise endosteal hücreler tarafından kaplanır ve aktif olarak osteojenik hücreler (osteoblastlar) ve zaman zaman osteoklastlar da bulunur. Osteoblastlar trabeküllere yeni bir kemik katmanı eklerken osteoklastlar ise rezorbe eder.

**Hematopoetik hücreler:** Sinusoidler arasında kordlar veya kama şeklinde bulunur. İnsanlarda normal hematopoez istisnalar dışında interstisyuma sınırlıdır. Kemik iliği ayrıca lenfoid hücreleri, az sayıda plazma hücrelerini ve mast hücrelerini içerir. Bu hücreler kemik medullası trabeküllerindeki bağ doku stromasında bulunur.

**Stroma;** yağ hücreleri, kan damarları, fibroblastlar, makrofajlar, myelinli ve myelinsiz sinir lifi ve az miktarda retiküler lif içerir. Stroma içerisindeki hücreler fagositik retikulum ve non-fagositik retikulum hücreleri olarak 2'ye ayrılır. Fagositik retikulum hücreleri makrofajlar olup hematopoetik seri kökenlidirler. Non-fagositik retikulum hücreleri ise fibroblastlar, sinusoidlerin adventisial hücreleri, osteoblastlardır (Bain B. J. et al., 2019).



**Şekil 2. 1: Normal Kemik iliği (Bain B. J. et al., 2019)**

**A.Kemik iliği, trabeküler ve kompakt lameller kemik (Retikülün ile x20) B. Anastomozlaşmış kemik trabekülleri (H&E X5) C. Arteriolün uzunlamasına kesiti (H&E X20)**

### 2.1.2. Hematopoez

Hematopoetik kök hücreler, pluripotens ve kendini yenileme özelliklerine sahip, tüm hematopoetik seriyi oluşturabilen nadir hücrelerdir (Ng & Alexander, 2017). Sağlıklı bir hematopoez için etkili bir mikroçevre esastır. Bu çevre genellikle adipositleri, makrofajları, endotel hücrelerini ve ekstraselüler matriksi içerir(Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.).

Hematopoez, insan embriyosunun döllenmeden sonraki 19. gününden itibaren başlar ve bu süreç embriyoda yolk salkta gerçekleşir (Palis & Yoder, 2001). Yolk salkta üretilen hücreler arasında eritrositler ve birkaç makrofaj ile megakaryositler bulunmaktadır (Baron, 2003). Eritrositlerin üretilmesi, gestasyonun erken dönemlerinde oksijeni

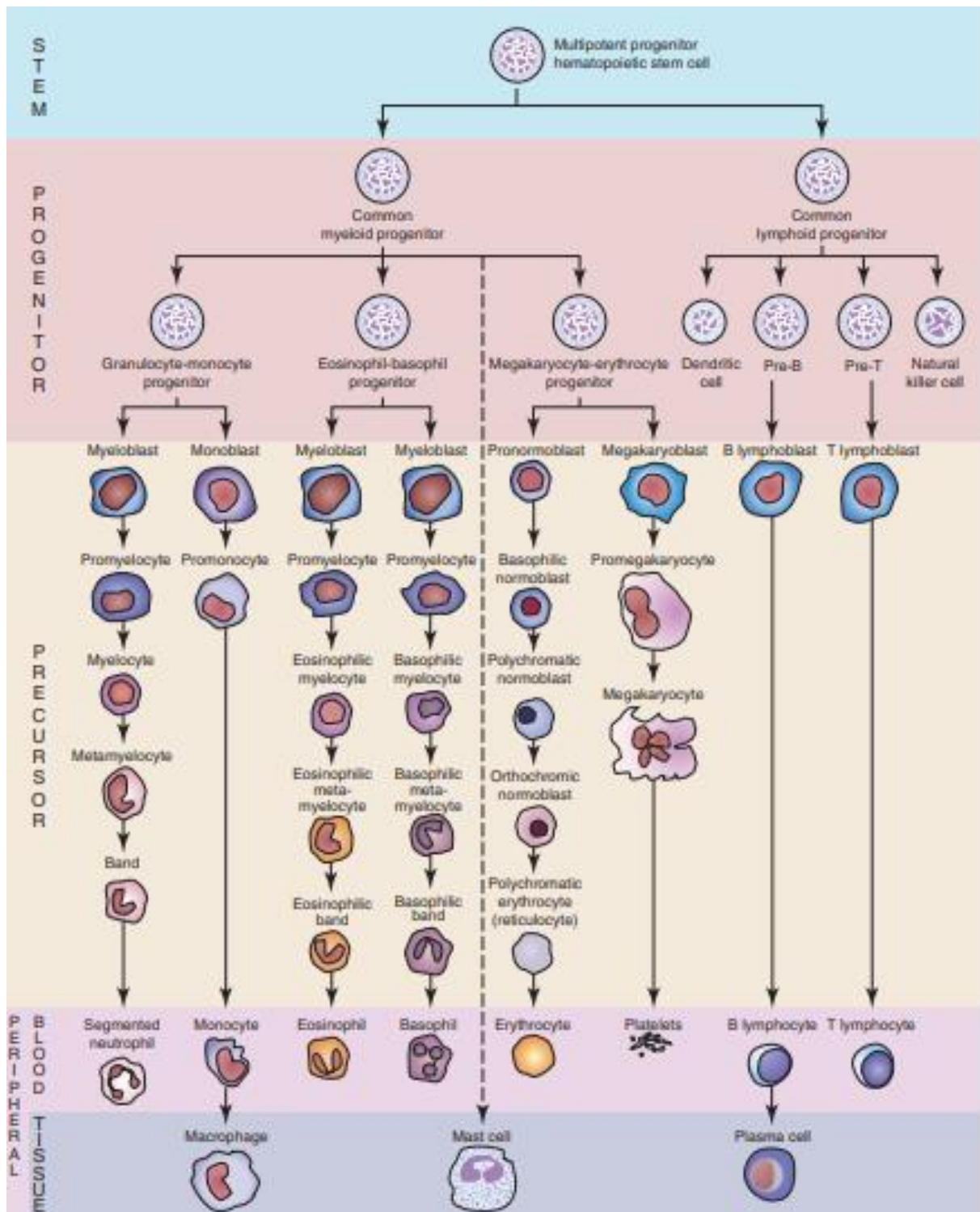
gelişmekte olan dokulara taşıma gerekliliği nedeniyle önemlidir. Yolk salkta üretilen eritrositlerin bu sürecine primitif eritropoez denir. Bu hücrelerdeki hemoglobin, daha sonraki gelişen eritroblastlarda görülen tipik özellikleri taşımaz, bu hücreler kendilerini yenileyen hematopoetik kök hücrelerinden (HSC'ler) farklılaşmazlar ve olgunlaşmalarını bir organ yerine dolaşımında tamamlarlar (Ottersbach et al., 2010). Primitif eritroblastlar megaloblastik bir görünüme sahiptir ve bu hücrelerdeki hemoglobin, embriyonik çeşitlerden Gower 1, Gower 2 ve Portland'ı içerir (McKenzie et al., 2020).

Gestasyonun 4. haftasında, intraembriyonik hematopoez, gelişmekte olan aortanın ventral lümeninde bulunan aorta-gonad-mezonefroz (AGM) bölgesinde başlar. Bu bölge, yolk salkta üretilenlerden daha geniş bir hematopoetik hücre yelpazesine sahip olup lenfositleri de içermektedir (Marcos1994, n.d.).

Kesin eritropoez, AGM'de kendini yenileyen HSC'lerin oluşumuyla başlar. HSC, tüm gelişmekte olan hematopoetik hücrelerin ortak öncü hücresidir ve farklılaşmadan çoğalma yeteneği ile karakterizedir (McKenzie et al., 2020).

Fetal yaşamın üçüncü ayında kan hücrelerinin ana üretim yeri karaciğerdir. Bu sırada yolk salk ve AGM hematopoez rolünü bırakmıştır. Miyeloid ve lenfoid hücre üretimi ise daha fazla görülmeye başlar (Chang et al., 1992), bu da miyeloid diferansiyasyonun eritrosit diferansiyasyona üstünlüğünü gösterir.

Fetal gelişim ilerledikçe hematopoez; dalak, böbrek, timus ve lenf nodlarında az miktarda başlar. Eritrosit ve miyeloid hücre üretimi, aynı zamanda erken B lenfosit gelişimi, fetal ve neonatal yaşam sırasında kemik iliğine doğru yavaşça kayar. Kemik iliği, gestasyonun yaklaşık yedinci ayında hematopoezin başlıca yeri haline gelir ve doğumdan sonra ve yetişkin yaşamın tamamı boyunca tüm kan elemanlarının üretim yeri olarak devam eder. Timus, fetal gelişim sırasında T lenfositlerin ana üretim yeri haline gelir ve neonatal dönem ve çocukluk boyunca aktif bir şekilde devam eder. Lenf nodları ve dalak, yaşam boyunca geç B-hücre diferansiyasyonunun önemli bir yeridir (McKenzie et al., 2020).



Şekil 2. 2: Hematopoez (Rodak B. F. & Carr J. H., 2017)

### **2.1.2.1. Eritropoez**

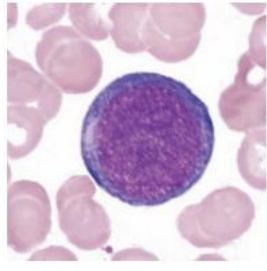
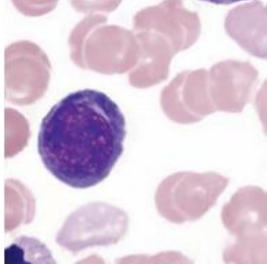
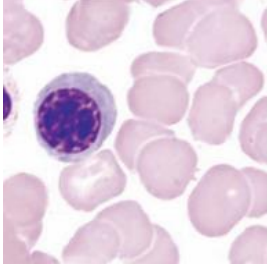
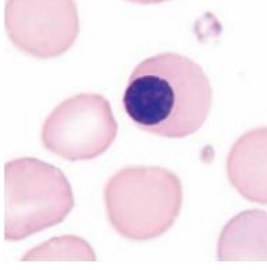
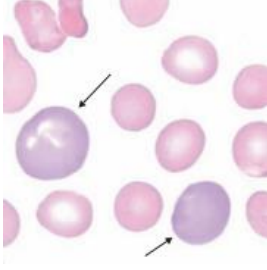
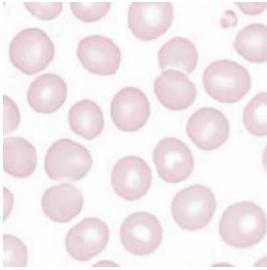
Kırmızı hücrelerin çekirdekli öncülleri, proeritroblasttan normoblasta kadar olan olgunlaşma aşamalarını içeren çeşitli büyüklükteki eritropoetik adalar (eritron)'da düzenlenmiştir ve kemik iliği sinusoidlerine yakın yerleşimlidirler. Eritronlar merkezi bir makrofaj içerir ve bu makrofajlar da nükleer veya hücre kalıntıları ve hemosiderin içerir. Normal kemik iliğindeki miyeloid:eritroid oranı 1.5:1 ile 3:1 arasındadır. Çekirdekli eritrositlerin erken formları genellikle küçük sitoplazma ve büyük yuvarlak çekirdeklerle karakterizedir. Bu erken formlar transferrin ve glikoforin ekspresyon eder. Daha olgun kırmızı hücreler genellikle yoğun kromatine sahiptir ve olgunlaştıkça transferrin ekspresyonunu kaybederler fakat glikoforin ekspresyon etmeye devam ederler (Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.).

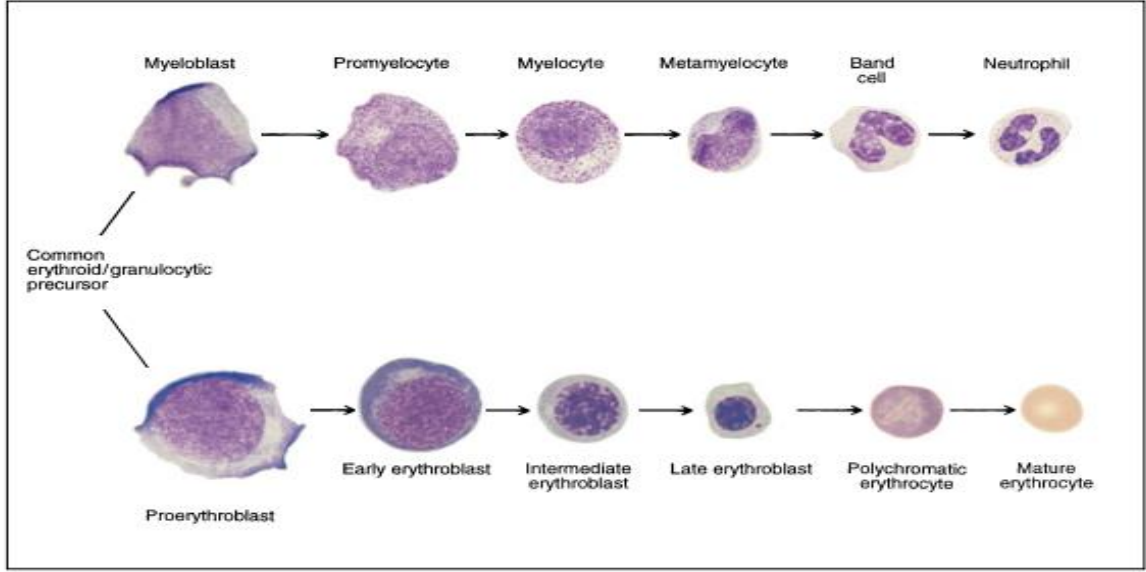
### **2.1.2.2 Granülopoez**

Granülopoezis süreci, myeloblast, promyelosit, myelosit, metamyelosit ve polimorfonükleer granülosit aşamalarını içerir. Myeloblastlar, promyelositlere dönüşen ve hücre bölünmesi yeteneğine sahip ilk tanımlanan hücre tipidir (Bain B. J. et al., 2019). Myeloblastlar, trabeküler yüzeye veya arteriyollere yakın konumlanmıştır ve daha olgun formlar genellikle merkezi kemik iliği bölgelerinde bulunur (Gatter & Brown, 2015).

Granülositler seri hücreleri hem metakromatik boyalar hem de immünohistokimyasal yöntemlerle tanımlanabilir (Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.). İmmünohistokimyasal olarak myeloperoksidaz (MPO) ve CD15 antikorları ile gösterilebilir. MPO, promyelositlerde güçlü bir pozitiflik gösterirken, CD15, metamyelositlerde ve granülositlerde güçlü ekspresyon gösterir (Bain B. J. et al., 2019) (Şekil 2.3).

**Tablo 2. 2: Eritropoetik Seri Hücreleri ve Özellikleri (Rodak B. F. & Carr J. H., 2017)**

	<p><b>PROERİTROBLAST:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Eritroid serinin İlk progenitör hücresi</li><li>-Gevşek dantelimsi kromatin, çekirdekçik ve bazofilik sitoplazma</li><li>- 12-20 <math>\mu\text{m}</math></li></ul>
	<p><b>BAZOFİLİK ERİTROBLAST:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Kondanse çekirdek ve bazofilik sitoplazma</li><li>-Bazofiliye hemoglobini sentezleyen polizomlar neden olur</li><li>- 10-15 <math>\mu\text{m}</math></li></ul>
	<p><b>POLİKROMATOFİLİK ERİTROBLAST:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Bazofiliye nedenolan polizomlar azalırken sitoplazmada hemoglobin oluşmaya başlar.</li><li>- 10-12 <math>\mu\text{m}</math></li></ul>
	<p><b>ORTOKROMATOFİLİK ERİTROBLAST:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Hücre boyutu küçülüp çekirdek hacmi yoğunlaşmaya devam eder.</li><li>-Bazofili yerini homojen asidofilik sitoplazma alır.</li><li>- 8-10 <math>\mu\text{m}</math></li></ul>
	<p><b>RETİKÜLOSİT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Çekirdek dışarı atılmıştır.</li><li>-Organel olarak tek tük poliribozom kalmıştır.</li><li>- 8-8,5 <math>\mu\text{m}</math></li></ul>
	<p><b>ERİTROSİT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Poliribozom da kaybolmuştur. İçi tamamen hemoglobin ile doludur.</li><li>- 7.5 <math>\mu\text{m}</math></li></ul>



**Şekil 2. 3: Granülopoez ve eritropoezin diagramatik şekli (Bain B. J. et al., 2019)**

### 2.1.2.3 Megakaryopoez

Megakaryositler ve onların öncüleri, kemik iliğinin merkezi bölgesinde, özellikle ince cidarlı venöz sinüslerle ilişkili olarak homojen bir şekilde bulunur. Olgun megakaryositler genellikle gruplar halinde bulunmazlar ve birbirleri ile temas etmezler. Bu hücreler, normal iliğin en büyük hücreleridir (Gatter & Brown, 2015).

Megakaryositer seri hücrelerinin çeşitli evrelerini belirlemek mümkündür. Megakaryoblastlar, genellikle normal kemik iliğinde tanımlanmayan küçük hücreler olup ilk tanınabilir hücre megakaryositlerdir. Olgunlaşma sürecinde megakaryositler, endoredüplikasyon içeren bir büyüme gösterirler. Bu, 30-160 µm arasında değişen büyük hücrelere yol açar ve çekirdek DNA içeriğinde ve çekirdek boyutunda büyük bir heterojenlikle sonuçlanır (Bain B. J. et al., 2019). Histolojik olarak, megakaryositler genellikle sinüsoidlere yakın bir pozisyonda bulunurlar ve zengin sitoplazmaya, genellikle loblu bir çekirdeğe sahiptirler (Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.) (Tablo 2.3).

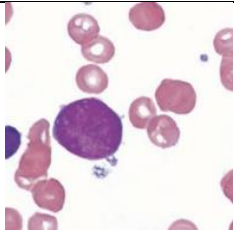
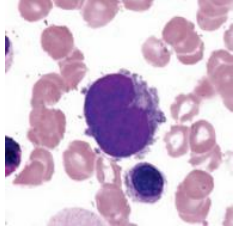
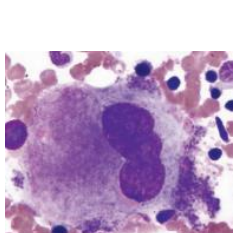
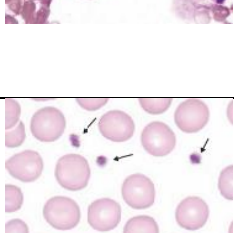
### 2.1.2.4. Lenfopoez

Hematopoetik sistemin önemli bir bileşeni olup myeloid hücrelerle birlikte pluripotent kök hücreden gelişir. Kemik iliği, B ve T lenfositlerinin olgun ve öncül hücrelerini içerir (Bain B. J. et al., 2019). Çocuklarda normal kemik iliğinde lenfosit sayısı oldukça yüksek olup %30-60 arasında değişir. Oysa ki, yetişkinlerde lenfosit sayısı çok daha düşük olup %10-20 arasındadır. Yetişkinlikte, T-lenfositler (CD3+) B-lenfositlere (CD20+) göre daha fazla ve T-lenfositlerin: B-lenfositlere oranı 4:1 ila 6:1 arasındadır. T hücrelerinde ise CD4+/CD8+ oranı yaklaşık 1:2'dir ve bu, lenf düğümlerindeki CD4/CD8 oranının tersidir. CD8+ hücreleri, kemik

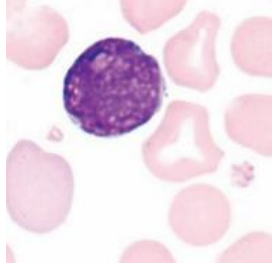
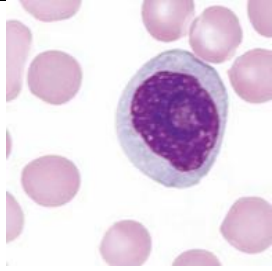
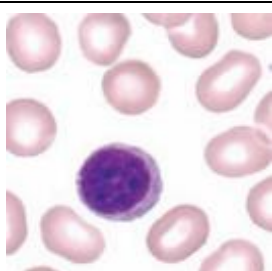
iliğinde periferik kanda olduklarından daha fazla bulunurlar(Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.).

Kemik iliği lenfositleri, küçük boyutlu, yüksek nükleositoplazmik oran ve zayıf bazofilik sitoplazmaya sahip hücrelerdir. Nükleuslar kondanse olmuş bir kromatin içerir (Gatter & Brown, 2015). Histolojik kesitlerde normal kemik iliği, interstisyumda dağınık lenfositleri içerebilir veya daha küçük lenfoid nodüller veya kümeler şeklinde görünebilir (Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.). Yaşla birlikte lenfoid nodüllerin sayısı artar ve bu durum genellikle benignedir. Ancak, üçten fazla lenfoid küme varsa, bu durumun reaktif olmaktan ziyade neoplastik bir süreci düşündürmesi muhtemeldir (Gatter & Brown, 2015) ve benign / malign lenfoid ayrımı genellikle zordur (Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.). PCR, benign lenfoid infiltratları malign olanlardan ayırt etmede kullanışlı olsa da altın standart histomorfolojidir (Gatter & Brown, 2015) (Tablo 2.4).

**Tablo 2. 3: Megakaryopoetik Seri Hücreleri ve Özellikleri (Rodak B. F. & Carr J. H., 2017)**

	<b>MEGAKARYOBLAST:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Genellikle birkaç küçük çekirdekçik içerir.</li><li>- Büyük ovoid ya da böbrek şeklinde homojen nükleus mevcuttur.</li><li>- 10-25 µm</li></ul>
	<b>PROMEGAKARYOSİT:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Nükleol değişken olup, kondanse nükleus mevcuttur.</li><li>- Bazofilik sitoplazma mevcut olup sitoplazmik uzantılar görülmeye başlar</li><li>- 15-40 µm</li></ul>
	<b>MEGAKARYOSİT:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Büyük düzensiz lobüllü, poliploid çekirdekli, kaba kromatinli dev hücrelerdir</li><li>- Çok sayıda mitokondri, gelişmiş GER, spesifik granülleri oluşturan yaygın golgi içerir.</li><li>- Her megakaryosit birkaç bin platelet üretir.</li><li>- 20-140 µm</li></ul>
	<b>TROMBOSİT (PLATELET):</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Çekirdek içermeyen açık mavi/mor sitoplazmalı hücrelerdir.</li><li>- Pıhtılaşmada görevlidirler.</li><li>- 1-4 µm</li></ul>

**Tablo 2. 4: Lenfopoetik Seri Hücreleri ve Özellikleri (Rodak B. F. & Carr J. H., 2017)**

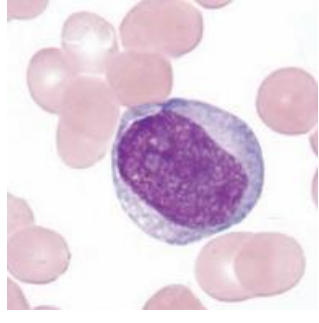
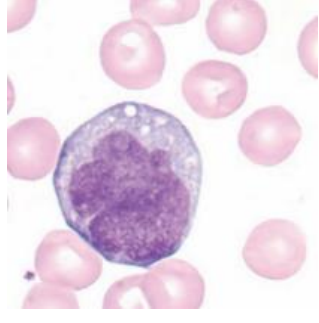
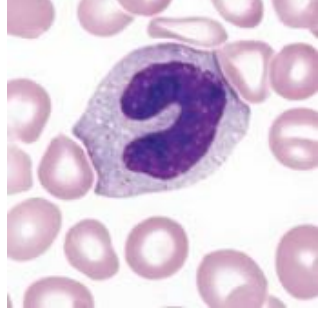
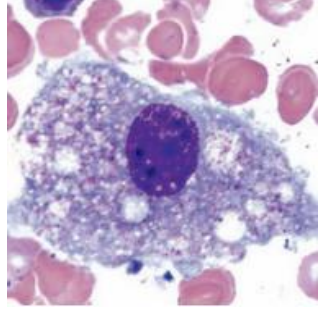
	<p><b>LENFOBLAST:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Sitoplazma görünmeyecek kadar az olup orta bazofiliktir.</li><li>- İri nükleus ve belirgin nükleol içermektedir.</li><li>- 10-20 <math>\mu\text{m}</math></li></ul>
	<p><b>PROLENFOSİT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Belirgin tek geniş nükleol mevcut olup açık mavi sitoplazmadır.</li><li>- 9-18 <math>\mu\text{m}</math></li></ul>
	<p><b>LENFOSİT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Nükleus koyu, kromatin kabalaşmış olup nükleol seçilememektedir.</li><li>- Küçük lenfositlerde sitoplazma az olduğundan azurofilik granüller görünmeyebilir.</li><li>- 7-18 <math>\mu\text{m}</math></li></ul>

#### **2.1.2.5. Monositopoez**

Monositlerin oluşturulması ile karakterize olup olgunlaşmasıyla makrofajlara dönüşür. Kemik iliği ve diğer dokularda bulunan bu hücreler, hücre sel de brisin parçalanması ve yaşlanan hücrelerin temizlenmesi gibi görevleri yerine getirir. Bağışıklık sistemiyle etkileşime girerek enfekte olmuş hücreleri tanır ve bunları ortadan kaldırır (Gatter & Brown, 2015).

Optimal hazırlanmış histolojik kesitlerde bile bu monositler zorlukla tespit edilebilir. Monositler, hafifçe böbrek şekilli veziküler çekirdekleri ve eozinofilik değişken granüllü sitoplazmalarıyla granülopoetik öncü hücrelerle karıştırılabilir. Genellikle hematopoetik adacıkların ortasında veya periarteriyal alanda bulunur. İmmünohistokimyasal olarak, monositler CD11c veya CD14 antikoları kullanılarak ortaya çıkarılabilir (Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.)(Tablo 2.5).

**Tablo 2. 5: Monositopoetik Seri Hücreleri ve Özellikleri (Rodak B. F. & Carr J. H., 2017)**

	<p><b>MONOBLAST:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Monosit öncülüdür.</li><li>- Morfolojik olarak myeloblastın aynısıdır.</li><li>- 12-18 <math>\mu\text{m}</math></li></ul>
	<p><b>PROMONOSİT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bazofilik sitoplazmalı hafif girintili nükleusludur.</li><li>- Kromatin dantel gibi, çekirdekçik belirgin, vakuole sitoplazmalıdır.</li><li>- 12-20 <math>\mu\text{m}</math></li></ul>
	<p><b>MONOSİT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- At nalı nükleus, yaygın granüllü endoplazmik retikulum içerir.</li><li>- Azurofilik granül olarak görülen lizozomları oluşturan büyük golgi kompleksi içerir.</li><li>- Dolaşımında yaklaşık 1-2 saat kalır</li><li>- 12-20 <math>\mu\text{m}</math></li></ul>
	<p><b>MAKROFAJ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Dokulara girerek makrofajlara dönüşür.</li><li>- Fagositik hücrelerdir.</li><li>- Birkaç ay işlev görür.</li><li>- 15-80 <math>\mu\text{m}</math></li></ul>

## 2.2. Akut Lösemiler

Akut lösemiler, hematopoetik sistemin bir veya daha fazla hücre hattını içeren malign klonal bozukluklardır. Bu bozukluklar, kemik iliğinin anormal, olgunlaşmamış ve diferansiyasyon göstermeyen hematopoetik hücrelerle diffüz olarak dolmasıyla karakterizedir ve bu durum, periferik kanda azalmış eritrosit ve trombosit sayısına yol açar(Tebbi, 2021).

### 2.2.1 Tarihçe

Peter Cullen 1811 yılında karın ağrısı ve ateş şikayeti bulunan 35 yaşındaki erkek hastaya akut splenitis tanısı koydu ve aldığı kanın süt görünümünde olduğunu gözlemledi.

Alfred Velpau 1827 yılında karında şişlik, halsizlik, ateş, idrarda taş şikayetleri olan 63 yaşında erkek hastaya yaptığı otopside karaciğer ve dalağının büyüdüğünü ve kanının yulaf ezmesi gibi kalın ve beyaz görüldüğünü içeren bir otopsi raporu yayınladı. Hastada görülen semptomları beyaz kan hücrelerindeki (sütlü serum) artışa bağlı olarak tanımladı. Velpau, hastalığın dolaşım sistemiyle ilişkili olduğundan şüpheleniyordu.

Alfred Donné 1844 yılında lösemi hastasından alınan kanın mikroskopisini inceledi. Diğer doktorların kandaki pürülan küreciklerin (lökositler) birikimini irinle karıştırdıklarını düşünüyordu. Normal beyaz kürecikler ile cerahatli beyaz kürecikler arasında mikroskobik olarak ayırım yapmanın zor hatta imkansız olduğunu ve globüllerin fazlalığının beyaz kan hücrelerinin farklılaşmasının durmasından kaynaklandığını belirtti. Donné, lösemi hastalarında gözlenen kanın değişen bileşiminin doğru mikroskobik incelemesini, tanımını ve gösterimini gerçekleştiren ilk doktordu. Fakat hastalık semptomları hakkında bir bilgi vermedi.

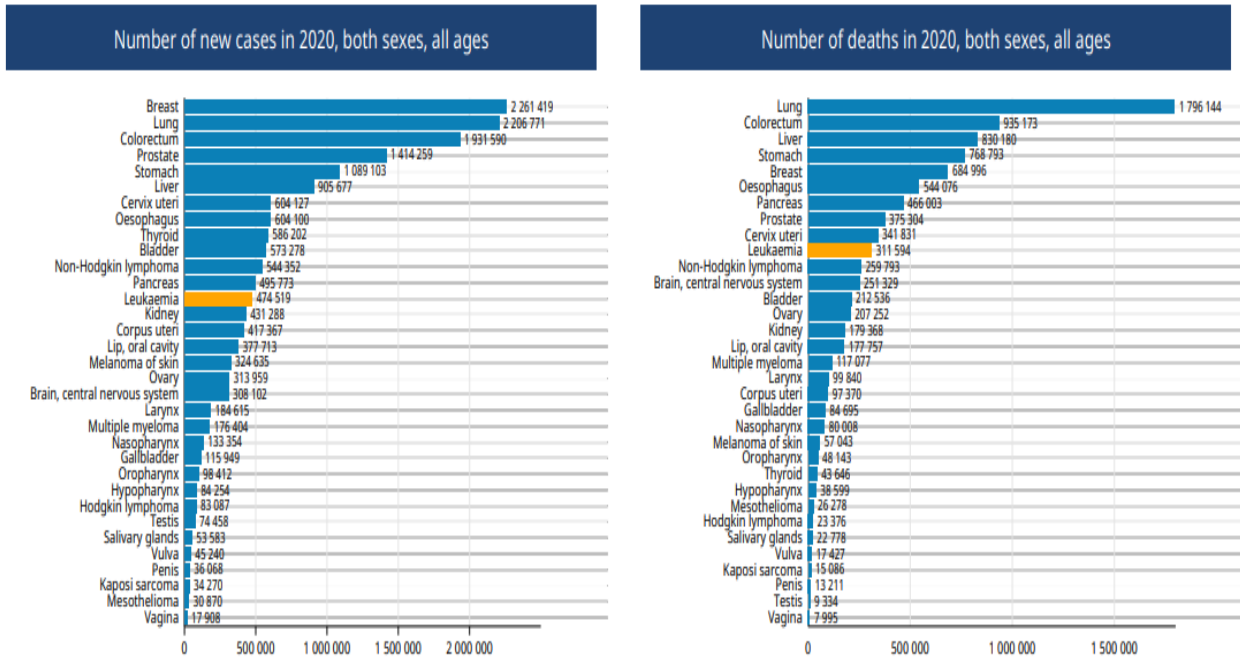
Bennet 1845'de hepatosplenomegalisi olan 28 yaşındaki erkek hastanın kanını mikroskopik olarak inceledi ve çok sayıda renksiz korpüskül (beyaz kan hücreleri) ile karışmış pıhtılaşmış fibrin filamentlerinden oluştuğunu ortaya çıkardı. Diğer doktorlar tarafından lökositozun enfeksiyona bağlı ve löseminin de buna sekonder olduğu düşünülmekteydi. Bennet lökositozun lösemide primer sistemik kan bozukluğu olduğunu belirten ilk doktordu.

Virchow, kanın değişen beyaz görünümünü kırmızı ve beyaz kan hücreleri arasında ters bir denge olarak fark edip bu ters dengenin kırmızı kan hücrelerini baskıladığını öne sürdü. Bu beyaz kan hücreleri cerahatli bir kökene sahip değildi ve bu hastalığı 1847'de 'lösemi' olarak adlandırdı (Kampen KR, 2012).

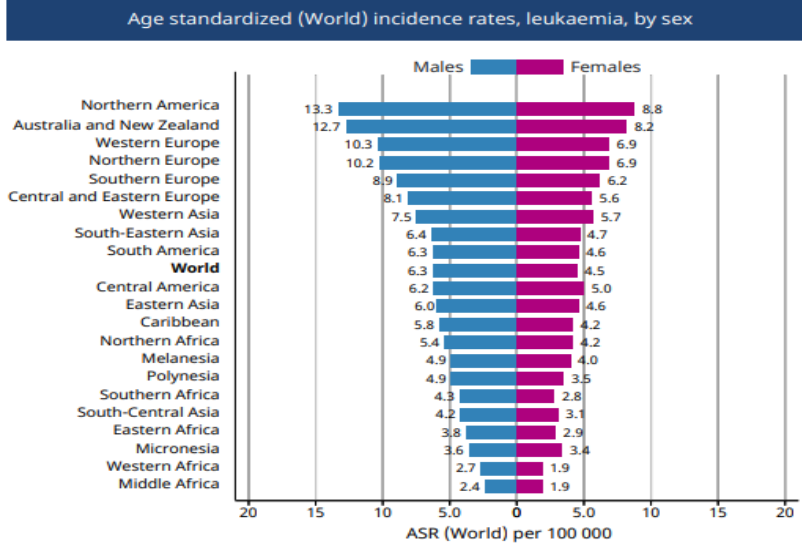
## 2.2.2. Epidemiyoloji

Lösemi, nispeten yüksek görülme sıklığı ve çoğu zaman kötü prognoz nedeniyle modern toplumda önemli bir rol oynamaktadır (Kampen KR, 2012).

Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC)'na göre 2020 yılında dünyadaki yeni tanı kanserler içerisinde lösemiler 474.519 kişiyle 13.sırada ve 311.594 ölüm ile kansere bağlı ölümler arasında 10.sıradadır. 2020'de erkeklerdeki lösemi insidansı 100.000'de 6,3 iken kadınlarda 4,5'dur. En sık Kuzey Amerika'da görülmektedir. (Leukaemia, 2020)



Şekil 2. 4: Dünya'da 2020 yılındaki tüm cinsiyet ve yaştaki yeni kanser vakaları ve ölüm sayıları (Leukaemia, 2020)



**Şekil 2. 5: 2020'de dünyadaki lösemi hastalarının cinsiyetlere göre insidansı ve bölgelere göre dağılımı (Leukaemia, 2020)**

Çocukluk ve ergenlikte en yaygın akut lösemi ALL'dir. Tüm pediatrik kanserlerin yaklaşık dörtte birini oluştururken 20 yaş altındaki bireylerdeki tüm lösemi vakalarının yaklaşık %75'ini oluşturur. Zirve insidans, 2-5 yaş arasıdır (Tebbi, 2021).

Genel popülasyonda ise AML 100.000'de 3-5 vakayla daha yaygındır. 0-14 yaş arasında 100.000'de 7.7'dir. Tanı yaşı ortanca değeri 66 yaşdır. Hastaların %54'ü 65 yaşından sonra ve %33'ü 75 yaşından sonra teşhis edilmiştir(Tebbi, 2021).

## 2.2.3. Etiyoloji

### 2.2.3.1. Genetik Faktörler

Akut lösemilerin patogeneğinde genetik etkiler, özellikle tek yumurta ikizlerinde en belirgindir. Eğer tek yumurta ikizlerinden biri 7 yaşından önce hastalığa yakalanırsa, diğerinin genel nüfustan bu hastalığı geliştirme olasılığı iki kat daha fazladır (Tebbi, 2021).

Kalıtsal olarak otozomal dominant bir şekilde aktarılacak ve lösemi gelişimine potansiyel olarak yol açabilecek genler arasında CEPBA, RUNX1 ve GATA2 bulunmaktadır. CEPBA geni, 19q13.1 kromozomunda bulunur ve granülosit diferansiyasyon faktörü C/EBPa'yı kodlar. RUNX1 geni 21q22.12'de bulunur ve hematopoezle ilişkili bir transkripsiyon faktörüdür. GATA2 geni 3q21.3'te bulunur ve hematopoetik kök hücrelerin bütünlüğünü koruma ve fagositozu düzenleme görevindedir.

GATA2'nin mutasyonu, doğuştan gelen nötropeni ile ilişkilendirilmiştir. Sıklıkla MDS, AML veya kronik myelomonositik lösemiye neden olabilir. Monozomi 7, MDS ve AML'ye sahip birçok üyesi olan ailelerde rapor edilmiştir. Aynı şekilde, çeşitli genetik anormalliklere sahip olan kalıtsal kemik iliği yetmezlik sendromları lösemi gelişimine yol açabilir (Stieglitz & Loh, 2013).

Li Fraumeni sendromu, Down sendromu, Shwachman sendromu, nörofibromatoz tip 1, Fanconi anemisi, ataksi-telanjektazi, Bloom sendromu, Klinefelter sendromu ve Diamond Blackfan anemisi gibi bozukluklara sahip kişiler, lösemi geliştirme riski daha yüksektir. Fanconi anemisi olan hastaların yaklaşık %33'ü 40 yaşına geldiklerinde hematolojik bir malignite geliştirir. IKZF1, CDKN2A, CEPBE ve ARID5B'deki çeşitli genetik varyasyonların, ALL riski ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir (Stieglitz & Loh, 2013).

Çeşitli primer kalıtsal bağışıklık yetmezliği sendromlarına sahip hastalar, lösemi dahil olmak üzere malign bozuklukların gelişmesi eğilimindedir. Bu sendromlar arasında trombositopeni, bağışıklık yetmezliği ve egzama triadına sahip olan Wiskott-Aldrich sendromu ve kromozom Xq21.3-22 lokasyonundaki Bruton tirozin kinaz geninden kaynaklanan Bruton agammaglobulinemisi bulunur (Tebbi, 2021).

**Tablo 2. 6: Hematolojik Malignite Yatkinliğini Arttıran Kalıtsal Sendromlar (Tebbi, 2021)**

Predisposing Disorder	Gene	Inheritance	Type of Leukemia
CEBPA	CEBPA	AD	MDS/AML
Monosomy 7	7p/q	AD	MDS/AML/ALL
Familial platelet disorder/AML	RUNX1	AD	MDS/AML/T-cell ALL
MonoMAC Syndrome	GATA2	AD	MDS/AML
Familial AML with mutated DDX41	DDX41	AD	MDS/AML/CMML
Thrombocytopenia 2	ANKRD26	AD	MDS/AML
Thrombocytopenia 5	ETV6	AD	MDS/AML/CMML, B-cell ALL
Familial MDS/AML with mutated GATA2	GATA2	AD	MDS/AML/CMML
Li-Fraumeni syndrome	TP53	AD	ALL
Neurofibromatosis type 1	NF1	AD	JMML/MDS/AML
Noonan syndrome	PTPN11	AD	JMML/MDS/AML
CBL syndrome	CBL	AD	JMML
Familial aplastic anemia with mutated SRP72	SRP72	AD	MDS/AML
Familial B- cell ALL with mutated PAX5	PAX5	AD	ALL
Germline SH2B3	SH2B3	AR	ALL
Telomere syndromes (dyskeratosis congenita)	TERC, TERT, CTC1, DKC1, NHP2, NOP10, RTEL1, TINF2, WRAP53, ACD, BARN	AD, AR	MDS/AML
Diamond Blackfan anemia	RPS19, RPL5, RPL11	Sporadic, AD, AR	MDS/AML/ALL
Shwachman–Diamond syndrome	SBDS	AR	MDS/AML/ALL
Amegakaryocytic thrombocytopenia	c-MPL	AR	MDS/AML
Thrombocytopenia with absent radii syndrome	RBM8A	AR, Sporadic	ALL/AML
Severe congenital neutropenia	ELA2, HAX1, G6PC3, WASP FANCA, FANCB, FANCC, BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, BRIP1, FANCL, FANCM, PALB2, RAD51C, SLX4	AD, AR, X-linked	MDS/AML
Fanconi anemia	PMS2, MSH6, MLH1, MSH2	AR	ALL/AML
Mismatch repair Cancer syndrome	ATM	AR	ALL
Ataxia-telangiectasia	NBS1	AR	ALL
Nijmegen breakage syndrome	BLM	AR	ALL
Bloom Syndrome	WRN (RECQL2)	AR	MDS/AML
Werner Syndrome	RECQL4	AR	AML
Rothmund–Thomson	WASP	X-linked	ALL
Wiskott–Aldrich Syndrome	BTK	X-linked	ALL
Burton's agammaglobulinemia	21q	Sporadic	ALL/AML
Trisomy 21 (Down Syndrome)			

AD—autosomal dominant, AR—autosomal recessive, MDS—myelodysplastic syndrome, ALL—acute lymphoblastic leukemia, AML—acute myeloblastic leukemia, JMML—juvenile myelo-monocytic leukemia, CMML—chronic myelomonocytic leukemia.

### 2.2.3.2. Çevresel Etmenler ve Meslekler

Bazı meslekler, endüstriyel tehlikeler ve hobiler, lösemi riskinin artmasına neden olabilecek faktörler arasında gösterilmektedir(Zeeb1998, n.d.).

Hidrokarbonlar temel olarak karbon ve hidrojen atomlarından oluşan organik bileşiklerdir. Boya çözücülerini, incelticiler ve diğer kimyasal maddeleri çözmek için kullanılan ev ve endüstriyel ürünlerde bulunur. En çok tanınan hidrokarbon, boya ve plastik üretiminde, motor yakıtlarında, hobi yapıştırıcılarında bir bileşen olarak kullanılan benzendir (Belson et al., 2007). Hayvanlarda ve izole edilmiş lenfömatopoetik hücreler (CD34-pozitif kemik iliği hücreleri dahil) üzerinde yapılan çalışmalara dayanarak, başlangıçta karaciğer enzimi etkisinden türetilen benzen metabolitlerinin (örn. katekol ve hidroksikinin) kemik iliğinde toksik türevlere dönüştürüldüğü tahmin edilmektedir ve kemik iliğinde hematopoetik hücrelerde DNA hasarının tetiklenmesinden ve DNA onarımının bozulmasından sorumludurlar. Mesleki bir ortamda benzene maruz kalma, eğer eşik konsantrasyon-zaman maruziyetinin (örneğin 20-40 ppm/yıl'ın) üzerindeyse AML için bir risk oluşturmaktadır. (Lichtman, 2007).

Sigara dumanının lenfoid ve myeloid hücrelerde mikronüklei oluşumunda ve kromatin değişiminde bir artışa neden olup genotoksik olduğu kanıtlanmıştır. Sigara ve lösemi arasındaki bağlantının odak noktalarından biri tütün dumanındaki benzen içeriğidir. Genel nüfus benzene esas olarak aktif ve pasif sigara içimi, motorlu taşıtların egzozlarından çıkan emisyonlar ve benzin istasyonları çevresindeki atmosferik içerik yoluyla maruz kalmaktadır. Kişisel maruz kalma değerlendirme araştırması, ortalama bir sigara içicisinin, sigara içmeyen bir kişinin soluduğu benzenin 6-10 katını soluduğunu ve sigara içen bir kişinin benzene maruziyetinin yaklaşık %90'ının sigaradan kaynaklandığını göstermiştir (Lichtman, 2007). Sigara içenlerle içmeyenler karşılaştırıldığında sigara içenler arasında AML için yaklaşık 1,4 göreceli risk ve ağır sigara içenlerde ise 2,0'a yaklaşan göreceli risk mevcuttur (X. Thomas & Chelghoum, 2004). 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı mevcut verilere dayanarak sigara içmenin AML'ye neden olduğu sonucuna vardı. Sigara içmeye atfedilebilecek tüm AML vakalarının oranını ölçen çalışmalar, %14 ile %31 arasında değişen değerler bildirmiştir ve en düşük değer doğrusu bile sigara içimi AML'nin en yaygın eksojen nedeni olacaktır (Lichtman, 2007).

Pestisitler; böcekler, kemirgenler, yabancı otlar ve mantarlar gibi istenmeyen zararlıları yok etmek için tasarlanmış çeşitli kimyasal madde veya maddeler karışımıdır (Bacanli & Erdem, 2021).Pestisit maruziyetinin lösemi ile arasında bir bağlantı olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur. Pestisite maruz kalan fetüslerin ve çocukların kanser açısından yetişkinlere kıyasla daha yüksek risk altında olduğu gösterilmiştir. Bu, yenidoğanların ve çocukların özellikle pestisitlerin kanserojen etkilerine karşı hassas olabileceğini düşündürmektedir (Belson et al., 2007). Pestisit maruziyeti, iş yerlerinde

mesleki maruziyet kaynağı olarak veya normal yaşam ortamlarında meydana gelebilir. Mesleki maruziyet; pestisitlerin üretimi, paketlenmesi veya uygulanması sırasında dermal veya inhalasyon yoluyla olabilir. Mesleki maruziyet en sık çiftçiler olmak üzere bu aşamalarda çalışan işçilerde mevcuttur (Bacanli & Erdem, 2021). Diğer maruziyet kaynakları ise kontamine gıdalar, evcil hayvan ürünleridir (Belson et al., 2007).

Lösemi riski ile ilişkilendirilen meslekler arasında tarım-ormancılık işleri ve ürün üretimi, pestisit ve gübre maruziyeti, inşaat, hayvan kesimi ve kümesçilik, benzen maruziyeti ile ilişkili petrol/gaz endüstrilerindeki meslekler, petrol rafinajı ve petrokimya, otomobil tamir işleri, nükleer enerji endüstrisinde çalışanlar, iyonlaştırıcı radyasyon maruziyeti, mobilya imalat/onarım ve enfeksiyöz ajanlara/virüslere maruziyet içeren hemşirelik ve sağlık hizmetleri bulunmaktadır. Lösemi riski artan diğer meslekler arasında kuaförlük ve saç boyama, ressamlık, çamaşırhane işleri, kuru temizleme ve kuru temizleme kimyasallarına maruziyet, ayakkabı ve çizme imalat endüstrisinde çalışanlar ve taksi, otobüs, kamyon ve tren şoförleri ve kondüktörleri yer almaktadır. Alkilasyon maddeleri ve formaldehit maruziyeti, tekstil işçileri ve üreticileri de lösemi riskinin yüksek olduğu bulunan meslekler arasındadır. Bu endüstrilerde çalışanlarla temas sonucu lösemi riskinin arttığı öne sürülmüştür (Tebbi, 2021).

### **2.2.3.3. Radyasyon Maruziyeti**

Yaşamın çeşitli evrelerinde (prenatal, postnatal vb) iyonize radyasyona maruziyetin lösemi gelişimi ile ilişkisi çeşitli çalışmalarla araştırılmış olup radyasyon dozu ile lösemi görülme sıklığı arasında bir korelasyon bildirilmiştir. Hiroşima ve Nagazaki'nin bombalanmasının ardından, patlama alanına 1000 metre mesafe içinde maruz kalanlardan sağ kalanlarında lösemi görülme oranı genel nüfusa göre 20 kat daha yüksek bulunmuştur (Tebbi, 2021).

Bazı çalışmalar, tanısal X-ışını kullanılan bireylerde lösemi oranında bir artış rapor etmiştir. Bir çalışmada bir veya daha fazla bilgisayarlı tomografi taraması geçiren çocukların lösemi geliştirme oranının arttığı belirtilmiştir, bu da düşük doz iyonize radyasyonla bile lösemi için artmış bir risk olduğunu göstermektedir. Ancak başka çalışmalar ise tanısal X-ışını ile artmış risk arasında bir korelasyon bulmamaktadır (Tebbi, 2021). Yüksek dozda radyoterapi hematolojik malignitelerde ikinci malign neoplazm riskini artırır (Tebbi et al., 2007).

Noniyonize radyasyon maruziyetinin ise lösemi gelişimi için etkileri tartışmalıdır (Tebbi, 2021).

#### **2.2.3.4. Kemoterapi ve İmmünespresif Tedavi**

Kanser tedavisi için kemoterapi alan bireyler, lösemi geliştirme riskinde artış yaşarlar. Çeşitli immünespresif tedaviler de akut lösemi geliştirme riskini artırabilir. Alkilleyici ajanlar, platin türevleri ve topoisomeraz II inhibitörleri gibi bazı kemoterapi ajanları, bu hastalığın gelişme riski ile ilişkilidir. Radyoterapinin kemoterapiye eklenmesi ise riski artırır.

İnvaziv meme kanseri olan 82.700 kadının incelendiği bir çalışmada yalnızca radyoterapi alanlarda risk 2,4, alkile edici ajanlar için risk 10 ve kemoterapi radyoterapi kombine tedavisi için ise risk 17,4 idi. Lösemi gelişme riski doz ve tedaviye bağlıdır. Melfalan siklofosamid'den on kat daha fazla lökemojenik etkiye sahip olup toplam siklofosamid dozu 20.000 mg'dan az olduğunda, ikincil lösemi riskinde sadece küçük bir artış gözlemlendi (Tebbi, 2021).

#### **2.2.3.5. Enfeksiyonlar**

Enfeksiyonlar, tek başlarına ve genetik mutasyonlarla birlikte bakteriyel, viral ve fungal ajanları içeren, lökemojenezle ilişkilendirilmiştir. Enfektif ajanların genelde kanser gelişimi ile ve özellikle akut lösemilerle ilişkilendirildiği düşünülmüştür (Tebbi et al., 2021). Ancak, uygulanabilen tutarlı bir ajan mevcut değildir. EBV, herpes virüsü, HIV, SARS, COVID-19 ve HTLV-1 dahil olmak üzere bir dizi enfeksiyon etmeninin lösemi gelişimindeki etkileri öne sürülmüş ve araştırılmıştır (Tebbi, 2021).

HTLV-1, DNA veya RNA'larının konak hücreye yerleşmesinden dolayı yetişkin T hücreli lösemi/lenfomaya neden olmaktadır. Latent bir dönemden sonra, taşıyıcıların yaklaşık %5'inde T hücreli lösemi lenfomaya neden olduğu öne sürülmektedir (Matsuoka, 2003). B hücre transkripsiyon faktörü PAX5 kaybına sahip fareler, HTLV-1'e maruz kaldıklarında B hücreli ALL'ye yatkınlık geliştirmiştir (Hauer J, 2015) .

Fungal ajanların ve aflatoksinin karsinojen etkileri iyi bilinmektedir, ancak bu fenomene yol açan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Lösemi hastalarının, özellikle ALL olanların evlerinden mantar izolasyonuna dair az sayıda rapor bulunmaktadır. Genel olarak bu mantarların karsinojen etkilerinin bağışıklık baskılanmasına bağlandığı düşünülmektedir (Tebbi, 2021).

#### **2.2.4. Klinik Bulgular**

Anormal blastlar sağlıklı, işlevsel hücre haline gelemez ve sürekli olarak büyüyüp bölünür. Lösemi hücreleri kontrolsüz bir şekilde çoğaldıkça, kemik iliğinde hızla birikirler. Bu durum normal eritrosit, lökosit ve trombositlerin üretimini yavaşlatır veya durdurur (Acute Myeloid Leukemia in Adults, n.d.).

Anemiye bağlı yorgunluk, lökopeniye bağlı enfeksiyonlara yatkınlık ve ateş, trombositopeniye bağlı peteşi, purpura ve kanama bulguları görülür. Lösemik infiltrasyona

bağlı organ disfonksiyonu, hepatosplenomegali, lenfadenopati mevcut olabilir. Ekstramedüller tutulum görülebilmekle birlikte çocukluk çağında daha sıktır.

Lösemi düşük, normal veya yüksek beyaz küre sayılarıyla ortaya çıkabilmesi nedeniyle açıklanamayan pansitopenisi olan hastalarda lösemiye dışlamak gerekmektedir (Jaffe E.S. et al., 2017).

### **2.2.5. Sınıflandırma**

Akut lösemiler hücre kökenine, olgunlaşma derecesine ve hücresel şekline göre sınıflandırılır. Miyeloid kökenli neoplazmlar granülositleri (nötrofiller, eozinofiller, bazofiller), monositleri, eritrositleri, trombositleri (megakaryosit türevleri) ve mast hücrelerini içerebilir (Fujita et al., 2021) ve AML olarak isimlendirilir (Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.). Lenfoid kökenliler ise B ve T lenfositleri ve NK hücrelerini içerir (Fujita et al., 2021) ve ALL olarak adlandırılır (Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.). Nadiren belli bir köken içermeyen akut lösemi ve mikst lenfoid/myeloid köken içeren akut lösemiler de bulunur (Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.).

1970'lerin sonlarında, ilk uluslararası olarak kabul edilen sınıflandırma olan FAB sınıflandırması, neoplastik hücre morfolojisi ve sitokimyasal hücresel reaksiyonlarının bir kombinasyonuna dayanıyordu. Bu sınıflandırma, 1999 yılına kadar temelde değişmeden kaldı. Ancak immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler genetik gibi yöntemlerin kullanılabilir hale gelmesiyle (Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.) WHO ve Uluslararası Hematoloji Derneği yeni bir sınıflandırma önerisinde bulundu ve böylece WHO sınıflandırması kullanılmaya başlandı. (McKenzie et al., 2020)(Bennett et al., n.d.).

#### **2.2.5.1 Akut Lenfoblastik Lösemi**

Erken lenfoid öncü hücrelerin çoğalması ile karakterli bir malignite olup B, T ve NK hücre kökenli olabilir. B hücre kökeni en sık olup nadiren NK hücre öncülünden kaynaklanabilir. Bimodal dağılım göstermekte olup çocukluk çağında ve 55 yaş civarında pik yapmaktadır. Erişkin lösemilerinin %20'sini oluşturmaktadır. Çocukluk çağında şifa oranı %98 olup erişkin yaş grubunda özellikle 55 yaşın üzerinde tedavi oranları ve yaşam süreleri düşüktür (Gavralidis & Brunner, 2020).

**Tablo 2. 7: WHO 2022 ALL sınıflaması (Arber Daniel A. & Orazi Attilio, 2022)**

<b>ALL WHO 2022 SINIFLAMASI</b>
<b>B-ALL</b>
B-ALL, Tekrarlayan Genetik Anormalliklere Sahip
B-ALL, t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR:ABL1
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sadece lenfoid hücre tutulumu içeren</li><li>• Çoklu hücre tipi tutulumu içeren</li></ul>
B-ALL, t(v;11q23.3)/KMT2A Rearranjmanı içeren
B-ALL, t(12;21)(p13.2;q22.1)/ETV6:RUNX1,
B-ALL, Hiperdiploid
B-ALL, Düşük Hipodiploid
B-ALL, Yakın Haploid
B-ALL, t(5;14)(q31.1;q32.3)/IL3:IGH ile B-ALL
B-ALL, t(1;19)(q23.3;p13.3)/TCF3:PBX1
B-ALL, BCR::ABL1-benzeri, ABL-1 sınıfı rearanjmanı içeren
B-ALL, BCR::ABL1-benzeri, JAK-STAT aktive
B-ALL, BCR::ABL1-benzeri, NOS
B-ALL, iAMP21
B-ALL, MYC Rearranjmanı içeren
B-ALL, DUX4 Rearranjmanı içeren
B-ALL, MEF2D Rearranjmanı içeren
B-ALL, ZNF384(362) Rearranjmanı içeren
B-ALL, NUTM1 Rearranjmanı içeren
B-ALL, HLF Rearranjmanı içeren
B-ALL, UBTF:ATXN7L3/PAN3,CDX2 ("CDX2/UBTF")
B-ALL, IKZF1 N159Y mutasyonu içeren
B-ALL, PAX5 P80R mutasyonu içeren
<ul style="list-style-type: none"><li>• B-ALL, ETV6::RUNX1-benzeri geçici antite</li><li>• B-ALL, PAX5 değişikliği içeren geçici antite</li><li>• B-ALL, ZEB2 (p.H1038R)/IGH:CEBPE mutasyonu içeren geçici antite</li><li>• B-ALL, ZNF384 Rearranjmanı benzeri geçici antite</li><li>• B-ALL, KMT2A Rearranjmanı benzeri geçici antite</li></ul>
B-ALL, NOS
<b>T-ALL</b>
Erken Prekürsör T-hücreli ALL, BCL11B Rearranjmanı içeren
Erken Prekürsör T-hücreli ALL, NOS
T-ALL, NOS
<b>NK hücreli ALL</b>

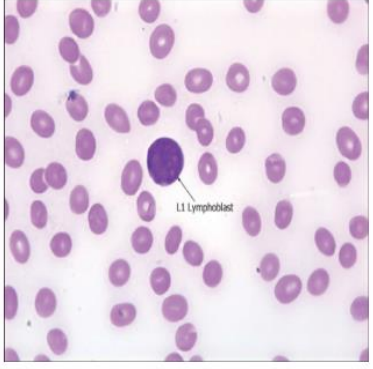
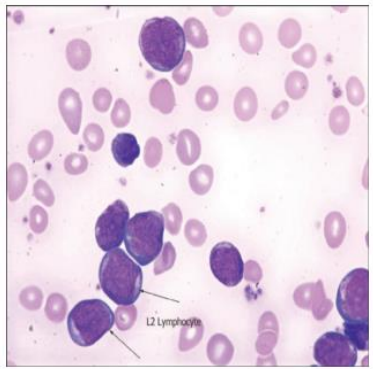
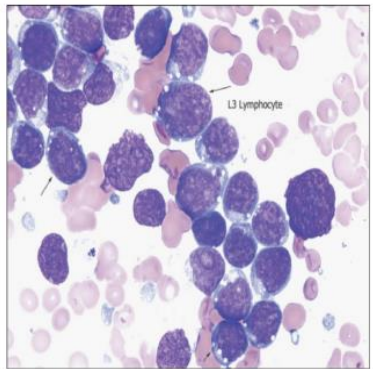
### 2.2.5.1.1 B hücreli ALL

B hücreli ALL, B hücre öncülerin klonal bir bozukluğudur. Hastalık, minimal morfolojik diferansiyasyon belirtisi gösteren hızla çoğalan olgunlaşmamış blast hücrelerinin varlığı ile karakterizedir. Bu tümörlerin tanımlanması genellikle B hücre antijeni ekspresyonunun immunofenotipik olarak gösterilmesi ile olmaktadır (Jaffe E.S. et al., 2017).

B hücreli ALL, pediatrik ALL vakalarının %80-85'ini ve yetişkinlerdeki ALL vakalarının ise %70'ini oluşturur. 2-10 yaş arasındaki çocuklarda uzun süreli hastalıksız sağ kalım %80'in üzerinde olup yetişkinlerde yaklaşık %30-50'dir (McKenzie et al., 2020).

Periferik kanda veya kemik iliğinde yapılan morfolojik inceleme, ALL tanısının önemli bir parçası olmaya devam etmektedir. B hücreli ALL'daki blast hücreleri heterojen olabilir. Daha önceki sınıflandırma şemaları; nükleer sitoplazmik oran, nükleoller, nükleer membran konturları ve hücre boyutu gibi sitolojik özelliklere dayanarak ALL'ı alt gruplara ayırmaya çalıştı. Ancak sadece morfolojiye dayanarak alt gruplara ayırmak prognostik değere sahip değildir ve bu nedenle immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler alt sınıflandırmalar ortaya çıkmıştır. Fakat lenfoblastların tanınması uygun tanısal değerlendirmeyi başlatmak için gereklidir. Periferik kanda veya kemik iliği yaymasında, lenfoblastlar küçük, yuvarlak blastlardan, nispeten yoğun kromatin, göze çarpmayan nükleoller veya değişen belirginlikte nükleol içeren büyük hücrelere kadar değişebilir. Sitoplazmik vakuoller mevcut olabilir. (McKenzie et al., 2020) (Anderson Young S. C. & Poulsen K. B, 2021)

**Tablo 2. 8: ALL'de FAB Klasifikasyonu ve Sitomorfolojik, Histokimyasal Özellikleri .**  
(McKenzie et al., 2020) (Anderson Young S. C. & Poulsen K. B, 2021)

	<p><b>ALL L1 (Prekürsör Lenfoblastik Lösemi)</b></p> <p><b>Kemik İliği:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Hiperselüler Kİ</li> <li>*Nükleoller bulunmayan ve sitoplazması az ve hafif/orta bazofilik, çoğunlukla küçük blastlar (<math>\geq 25\%</math> blast)</li> </ul> <p><b>Histokimya:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Sudan black, nonspesifik esteraz (-)</li> <li>*PAS (+)</li> <li>*TdT %90-95 (+)</li> </ul>
	<p><b>ALL L2 (Prekürsör Lenfoblastik Lösemi)</b></p> <p><b>Kemik İliği:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Hiperselüler Kİ</li> <li>*Blastlar, L1'den daha büyük, boyutları heterojen, çekirdeği düzensiz ve çatallanmış olup nükleol mevcuttur.</li> </ul> <p><b>Histokimya:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Sudan black, nonspesifik esteraz (-)</li> <li>*PAS (+)</li> <li>*TdT %90-95 (+)</li> </ul>
	<p><b>ALL L3 (Burkitt Tip)</b></p> <p><b>Kemik İliği:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Blastlar, L1'den daha büyük, yuvarlak-oval nükleuslu ince, homojen kromatinlidir. Bir veya daha fazla nükleol içerebilir. Sitoplazmaları mor ve vakuoledir.</li> </ul> <p><b>Histokimya:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Sudan black, nonspesifik esteraz (-)</li> <li>*PAS (-)</li> <li>*Oil Red (+)</li> <li>*TdT (-)</li> </ul>

B hücreli ALL neredeyse her zaman normal B hücre diferansiyasyonu ile uyumsuz bir antijen ekspresyonu sergiler, bu da malign ve reaktif öncü B hücreleri arasında ayrımı kolaylaştırır (Weir et al., 1999).

B hücreli ALL vakalarının neredeyse tamamı CD19, CD79a, TdT ve HLA-DR ekspresyonu gösterir (Jaffe E.S. et al., 2017). CD22, B hücreli ALL için çok duyarlı bir belirteç olmakla birlikte AML'lerde de ekspresyone edilebilir (Sartor & Bradstock, 1994). CD10

çoğu olguda bulunur. CD20 ekspresyonu negatiflikten kuvvetli ekspresyona kadar değişiklik gösterebilir. CD79a, B-hücreleri için hem duyarlı hem de özgül bir belirteç olarak önerilse de T hücreli ALL'lerin önemli bir kısmında da eksprese edilirler (Jaffe E.S. et al., 2017). PAX5, CD79a'dan daha spesifik olmakla birlikte bazı AML vakalarında da görülebilir (Tiacchi et al., 2004). CD13, CD33 ve CD15 gibi miyeloid antijenlerin ekspresyonu çocukluk çağı B-hücreli ALL'lerin %10-%15'inde ve yetişkin vakaların yaklaşık %25'inde bulunur. Ancak, miyeloid-blast ilişkili antijen olan CD117, B-hücreli ALL'de çok nadiren bulunur eğer ekspresyon mevcutsa B lenfoid ve miyeloid mikst fenotipli akut lösemiye düşündürmelidir (Jaffe E.S. et al., 2017).

**Tablo 2. 9: ALL sınıflandırmasında yardımcı histokimyasal ve immunhistokimyasal özellikler (McKenzie et al., 2020)**

	PRO-B ALL	İTERMEDİER PRE-B ALL	PRE-B ALL	PRE-T ALL
TCR	-	-	-	+
CD34	+	+/-	-	+
CD19	+	+	+	-
CD22	sitoplazmik +	sitoplazmik +	membranöz +	-
CD10		+	+/-	
CD20	-	+/-	+	-
CD2,CD3,CD5,CD7	-	-	-	+
TdT	+	+	+	+
PAS	-	-	-	+

B hücreli ALL ile ilişkilendirilen sitogenetik anormallikler, translokasyonlar, hipodiploidi ve hiperdiploidiyi içerir (Tyner et al., 2012). Önemli prognostik faktörlere sahip ve ayırt edici klinik, fenotipik özellikler içeren en önemli translokasyonlar; t(12;21)(p13.2;q22.1)/ETV6-RUNX1, t(v;11q23.3); KMT2A rearanjmanı, t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1, t(5;14)(q31;q32.3)/IL3-IGH2, t(1;19)(q23.3;p13.3)/E2A-PBX1(TCF3-PBX1), tirozin kinazları veya sitokin reseptörlerini içeren translokasyonlar (BCR-ABL1 benzeri mutasyonlar) ve kromozom 21'in intrakromozomal amplifikasyonu (iAMP21)'dur (Ney-Garcia et al., 2012).

Çocukluk çağındaki B hücreli ALL vakalarının yaklaşık %25'inde bulunan en yaygın translokasyon, t(12;21)(p13;q22.3) olup ETV6(TEL)-RUNX1(AML1) füzyon genini oluşturur (Fuka et al., 2011). Hem ETV6 hem de RUNX1 genleri, çeşitli AML alt tiplerinde bulunan t(5;12), t(8;21) ve t(3;21) dahil olmak üzere diğer lösemi türlerinde transloke olabilir. ETV6-

RUNX1 füzyon proteininin, translokasyon taşıyan hücrelerde hücre diferansiyasyonu, apoptoz, hücre adezyonu ve DNA hasarına yanıt gibi normal süreçleri bozarak lökemojenezin başlamasına ve ilerlemesine neden olduğuna inanılmaktadır (Ney-Garcia et al., 2012). B hücreli ALL'de ETV6-RUNX1 füzyon proteininin olması yaklaşık %90'a varan sağkalım ile ilişkilidir.

İnfanlarda ortaya çıkan ALL'lerde genellikle t(v;11q23.3)/KMT2A rearanjmanı mevcuttur. KMT2A geni tarafından kodlanan protein, kromatin remodelleme ve hücre döngüsü düzenleyici proteinlerin epigenetik transkripsiyonel kontrolünde yer alır (Fuka et al., 2011). Bu rearanjman hastanın yaşına bağlı olarak prognostik önem taşır. Genç hastalarda prognozu iyileştirmek için hematopoetik kök hücre nakli düşünülebilir (Kato et al., 2014).

t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR-ABL1 translokasyonu, B hücreli ALL'de yetişkinlerde (%10-15) daha yaygındır (Xing et al., 2012). Çoğu çocukluk çağı vakasında, BCR/ABL1 translokasyonu p190 kD füzyon proteinine yol açarken yetişkin vakalarının yaklaşık yarısında KML'de bulunan p210 kD proteini üreten translokasyonlar mevcuttur (Aurizio et al., 2000).

t(5;14)(q31.1;q32.3), IL3 geni ile IGH2 geni arasında bir translokasyona neden olur ve bu da reaktif, klonal olmayan değişken eozinofiliye yol açar. Blastlar CD19 (+) ve CD10 (+)'dir. Tanı, kemik iliğindeki blast sayısına bakılmaksızın immünfenotipik ve genetik olarak koyulur.

Hiperdiploid B hücreli ALL, çocuklarda yaygındır ve B ALL vakalarının %20-26'sında görülür (McKenzie et al., 2020). Bu vakaların neredeyse tamamında FLT-3'te mutasyonlar mevcuttur ve bu da reseptörün konstitütif aktivasyonuna neden olur (Markovic et al., 2005).

Hipodiploid klonlar ayrıca yapısal anormalliklere sahip olabilir, ancak bunlar tanı için özgül değildir.

Kötü prognostik faktörler olarak kabul edilen sitogenetik anormallikler, t(4;11)(q21;q23)/MLL-AFF1 (%9), t(1;19)(q23.3;p13.3)/PBX1-E2A (%5), t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1 (%4) ve hipodiploidi (%5)'dir (McKenzie et al., 2020).

Genellikle çocuklarda bulunan kromozom 21'in intrakromozomal amplifikasyonu, beş veya daha fazla kopya içeren RUNX1 genini içerir ve agresif bir tedavi gerektirir.

BCR-ABL1 benzeri mutasyonlar da çoğunlukla çocuklarda bulunur ve kötü prognoz göstergesidir. Ancak tirozin kinaz inhibitörlerine iyi yanıt verebilirler (Arber, Orazi, Hasserjian, et al., 2016)

### 2.2.5.1.2 T Hücreli ALL

Çocukluk çağı ALL vakalarının yaklaşık %15'ini, yetişkin ALL vakalarının yaklaşık %25'ini oluşturur. Kemik iliğinde ve periferik kanda T hücreli lenfoblastları içerir.

Genellikle yüksek beyaz küre sayısı, mediastinal kitle (timusun lösemik infiltrasyonu nedeniyle) ile presente olur. Lenfoblastlar, B hücreli ALL'deki lenfoblastlara benzer özelliklere sahiptir. Değişken boyutlarda olabilir ve sitoplazmik vakuoller içerebilir. Sitokimyasal özellikleri B ALL'ye benzer olsa da asit fosfataz, T hücreli ALL'de güçlü pozitifdir (McKenzie et al., 2020).

Lenfoblastlar genellikle TdT (+), CD7 (+) ve CD3 (+)'tir. Ancak, sadece CD3 (+)'liği T lenfositte özgü kabul edilir. CD1, CD2, CD4, CD5, CD8 ve CD10 ile değişken ekspresyon mevcuttur (Lewis et al., 2006). Lenfoblastlar CD4 ve CD8'i birlikte eksprese ederse timosit differansiasyonun kortikal aşamasını gösterir. Farklılaşmanın medullar aşamasında hücreler ya CD4 (+) ya da CD8 (+) olabilir. Genellikle B lenfosit köken belirteci olan CD79a, bazı durumlarda gözlemlenmiştir. Myeloid ile ilişkilendirilen belirteçlerden CD13, CD15, CD33'ün bir veya daha fazlasını nadiren de olsa eksprese edebilirler (Armstrong & Look, 2005).

B hücreli ALL gibi, T hücreli ALL da farklılaşma aşamalarına ayrılabilir; en erken aşamada sitoplazmik CD3, CD2 ve CD7 ekspresyonu görülürken sonrasında CD5, CD1a ve sonrasında membranöz CD3 ekspresyonu görülür (Armstrong & Look, 2005).

Erken prekürsör T ALL'nin karakteristik immünofenotipi, CD7 (+), CD1a ve CD8 negatifliği ile birlikte CD34, CD117 veya CD65 gibi en az bir myeloid/kök hücre belirtecinin ekspresyonunu içerir (Arber, Orazi, Hasserjian, et al., 2016). Bu hastaların prognozu ise kötüdür (Couston-Smith et al., 2009).

T hücreli ALL vakalarının yaklaşık üçte birinde alfa ve delta T hücre reseptörü lokuslarını (14q11.2), beta lokusunu (7q35) veya gama lokusunu (7p14–15) içeren translokasyonlar bulunmaktadır. Bu translokasyonlar, MYC (8q24.1), TAL1 (1p32), RBTN1 (11p15), RBTN2 (11p13), HOX11 (10q24) ve HOX11L2 (5q35) gibi çeşitli genleri içerir. Sonuç genellikle büyüme artışına yol açan bu genlerin düzensizleşmesidir. Ayrıca normal erken T hücre gelişiminin düzenlenmesinde rol alan bir transmembran reseptörü olan NOTCH1'de T hücreli ALL vakalarının %50'den fazlasında mutasyonlar bulunmaktadır (McKenzie et al., 2020).

NOTCH1 mutasyonu erken prekürsör T ALL'de nadir olmakla birlikte bunlarda miyeloid malignitelerle ilişkilendirilen FLT3, IDH1 ve GATA2 gibi mutasyonlar görülür (Arber, Orazi, Hasserjian, et al., 2016).

### **2.2.5.1.3 NK Hücreli ALL**

NK hücre progenitörleri, gelişiminin erken aşamalarında spesifik immun belirteçleri eksprese etmezler (Freud A.G. & Caligiuri M.A., 2006). Ayrıca, T-ALL ile örtüşen CD7, CD2 hatta CD5 ve CD3 gibi belirteçlere sahip olabilirler, bu da T-ALL ve NK hücreli ALL arasındaki ayrımı zorlaştırabilir (Swerdlow S.H. et al., 2017). Daha olgun NK hücrelerinde ise CD16 daha spesifik olarak ifade edilir ve genellikle akut lösemilerde nadirdir (Swerdlow S.H. et al., 2017). NK hücre progenitörlerinde bulunan CD94 ve CD161 ekspresyonu da nispeten nadirdir (Freud A.G. & Caligiuri M.A., 2006).

NK-ALL tanısı, blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazmın dışlandığı durumlarda, olgunlaşmamış T hücre markerları (örneğin CD7, CD2 gibi) ile birlikte CD56 ekspresyonunun varlığıyla düşünülebilir (Oshimi, 2007). NK hücrelerinin daha spesifik belirteçlerinin geliştirilmesi, tanı sürecini kolaylaştırabilir (Swerdlow S.H. et al., 2017).

### **2.2.5.2. Akut Myeloid Lösemi**

AML kemik iliğinin fazla miktarda olgunlaşmamış "myeloblast" adı verilen kan hücrelerini ürettiği bir malignite türüdür. AML'de, tek bir myeloid kök hücrenin DNA'sında bir mutasyon veya bir dizi mutasyon meydana gelir ve bu da anormal bir myeloblast oluşmasına neden olur. Bu anormal myeloblast sağlıklı, işlevsel bir myeloid hücre haline gelemmez ve sürekli olarak büyüyüp bölünür. Oysa sağlıklı bir hücre bölünmeyi durdurabilir ve ölebilir. İlk oluşan lösemik blast hücrelerinden türeyen her hücrede de mutasyona uğramış DNA bulunur (Acute Myeloid Leukemia in Adults, n.d.).

AML'deki neoplastik hücreleri alt tiplere tanımlamak ve sınıflandırmak için en güvenilir parametreler, immunolojik hücre belirteçleri, sitogenetik ve moleküler çalışmalarla belirlenen genetik anormalliklerdir (McKenzie et al., 2020).

İmmünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler genetik gibi yöntemlerin kullanılabilir hale gelmesiyle (Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.) 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Hematoloji Derneği bu bilgilerin dahil olduğu yeni bir sınıflandırma önerdi (McKenzie et al., 2020).

**Tablo 2. 10: AML WHO 2022 Sınıflaması (Khoury et al., 2022)**

<b>AML WHO 2022 SINIFLAMASI</b>
<b>Tekrarlayan Genetik Anomalilerle Birlikte Görülen AML Çeşitleri</b>
RUNX1:RUNX1T1 füzyon geni içeren AML
CBFB:MYH11 füzyon geni içeren AML
PML:RARA füzyon geni içeren Akut Promyelositik Lösemi
KMT2A gen yeniden düzenlenmesi içeren AML
DEK:NUP214 füzyon geni içeren AML
MECOM gen yeniden düzenlenmesi içeren AML
RBM15:MRTFA füzyon geni içeren AML
BCR:ABL1 füzyon geni içeren AML
NUP98 gen yeniden düzenlenmesi içeren AML
NPM1 mutasyonu içeren AML
CEPBA mutasyonu içeren AML
Diğer nadir gen defektlerini içeren AML
MDS ile ilişkili AML
<b>Farklılaşmalarına göre Tanımlanan AML Çeşitleri</b>
AML, Minimal Farklılaşma Gösteren
AML, Maturasyon Göstermeyen
AML, Maturasyon Gösteren
Akut Myelomonositik Lösemi
Akut Monoblastik/Monositik Lösemi
Saf Eritroid Lösemi
Akut Megakaryoblastik Lösemi
Akut Bazofilik Lösemi
<b>Myeloid Sarkom</b>

#### **2.2.5.2.1 Tekrarlayan Genetik Anomalilerle Birlikte Görülen AML Çeşitleri**

Tekrarlayan genetik mutasyonlar, ayırt edici klinikopatolojik özelliklerle ilişkilidir ve prognostik öneme sahiptir. En sık tanımlanan anomaliler:  $t(8;21)(q22;q22.1)$ ,  $inv(16)(p13.1q22)$  veya  $t(16;16)(p13.1;q22)$ ,  $t(15;17)(q24.1;q21.2)$  ve  $t(9;11)(p21.3;q23.3)$ 'dir.. Bu hastalık gruplarının çoğunun karakteristik morfolojik ve immünofenotipik özellikleri vardır (Swerdlow S.H. et al., 2017). Ayrıca translokasyonlar ve inversiyonlara ek olarak gen mutasyonlar da yaygındır (Abdel-Wahab & Levine, 2013).

### **t(8;21)(q22;q22); RUNX1:RUNX1T1 füzyon geni içeren AML**

RUNX1-RUNX1T1 füzyon proteini, RUNX1'in DNA'ya bağlanma fonksiyonunu engelleyerek transkripsiyonel bir repressör olarak işlev görür, bu da hücrel diferansiyasyonun düzenlenmesini engeller. Ayrıca, RUNX1-RUNX1T1 füzyonu lösemik hücrelerin artmış proliferasyonuna neden olan diğer genlerin aktivasyonuna yol açar (McKenzie et al., 2020).

AML vakalarının %5-10'unu oluşturur. Genellikle genç erişkinlerde görülür. Myeloblastlar genellikle bol bazofilik sitoplazmaya, sayısız azürofilik granüle, perinükleer beyazlama ve auer roda sahip büyük hücrelerdir. Bazı blastlarda çok büyük granüller (Pseudo-Chédiak-Higashi granülleri) mevcuttur. Eozinofili görülebilir (McKenzie et al., 2020). Miyeloblastlar kemik iliğinde <%20 olabilir. Miyeloid hücrelerde değişken düzeyde displazi (anormal nükleer segmentasyon, sitoplazmik boyama anormallikleri) görülür. Kemoterapiye yanıt iyi olup hastalısız sağ kalım uzundur. Erişkin olguların %10-20'sinde (Swerdlow S.H. et al., 2017), pediatrik vakaların ise %30'unda KRAS ve NRAS mutasyonu mevcuttur. KIT mutasyonu %20-25 vakada görülmektedir. KIT mutasyonu ve CD56 varlığı prognozu olumsuz etkiler (Aster J. C. et al., 2013).

Histokimyasal / İmmunohistokimyasal Belirteçler: CD34 (+), TdT seyrek (+), MPO (+), CD13 (+), CD33 zayıf (+), CD15 (+), CD65 (+), CD19 (+), CD79a sitoplazmik seyrek (+), CD56 (+), HLA-DR (+)'tir (Aster J. C. et al., 2013).

### **inv(16)(p13.1;q22) / t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ:MYH11 füzyon geni içeren AML**

Kemik iliğinde anormal eozinofillerle karakterize inv(16)(p13.1;q22) veya t(16;16)(p13.1;q22) mutasyonlarına sahip, monositik ve granülositik diferansiyasyon gösteren immatür myeloid hücrelerin malign neoplazisidir. CBFβ-MYH11 füzyon geni üretir. Genellikle genç hastalarda görülür. AML vakalarının yaklaşık %5-8'ini oluşturur (Aster J. C. et al., 2013). Uygun klinik ile birlikte bu genetik anormalliğin varlığı blast sayısına bakılmaksızın AML tanısı verilir. Lenfadenopati ve hepatomegali yaygındır. Extramedüller hastalık insidansı %50'ye kadar olabilir ve bu oran çoğu AML türünden daha yüksektir. Myeloid sarkom, kemik iliği tutulumu öncesinde veya tanı anında mevcuttur (Jaffe E.S. et al., 2017).

Tipik miyeloblastlar, monoblastlar, promonositler ve olgun monositler periferik kanda ve kemik iliğinde görülmekle birlikte kemik iliğinde artmış ve displastik / anormal eozinofiller mevcuttur. Bu anormal eozinofiller, genellikle düzensiz şekilli, bazofilik boyanmış granüllerle dolu olup sıklıkla periferik kanda bulunmazlar (Jaffe E.S. et al., 2017). AML t(8;21) trizomi 22 genellikle iyi prognoza sahiptir. KIT mutasyonları vakaların yaklaşık %30'unda görülmekle birlikte çoğu yetişkinlerdedir ve prognostik olarak kötüdür. Trizomi 8 ve FLT-3

mutasyonları da kötü prognozla ilişkilidir. Moleküler remisyonlar mümkündür ve uzun vadeli remisyonlarla iyi korelasyon görülebilir (Jaffe E.S. et al., 2017).

Histokimyasal / İmmunhistokimyasal Belirteçler: CD34 (+), MPO (+), CD13 (+), CD33 (+), CD15 (+), CD65 (+), CD4 (+), CD11b (+), CD11c (+), CD14 (+), CD36 (+), CD64 (+), lizozim (+), CD2 (Pozitifliği mevcut olabilir fakat spesifik değildir.) (Aster J. C. et al., 2013).

### **t(15;17)(q22;q12); PML:RARA füzyon geni içeren Akut Promyelositik Lösemi**

Anormal promiyelositlerin baskın olduğu AML alt tipidir. Her yaşta ortaya çıkmakla birlikte çoğunlukla orta yaş yetişkinlerde görülür. AML'nin %5-8'ini oluşturur. İlk ve en yaygın klinik bulgu kanamadır. Promyelosit granüllerinden prokoagülan madde salınmasıyla DİK tablosu gelişir (McKenzie et al., 2020). Organomegali nadirdir (Jaffe E.S. et al., 2017).

Hipergranüler ve hipogranüler / mikrogranüler tip olmak üzere iki adet morfolojik varyant mevcuttur. Vakaların %60-70'ini hipergranüler (tipik) APL vakaları oluşturur ve beyaz küre sayıları genellikle düşüktür. Hipogranüler / mikrogranüler APL'de ise lökositoz mevcuttur. Her iki form da anormal reniform / bilobe nükleusa sahip olup bu karakteristik nükleer özelliklerin tanınması teşhisin önemli bir unsurudur. Hipergranüler APL'de anormal promiyelositler çok sayıda kırmızı-mor sitoplazmik granül içerir. Granüller, normal nötrofil granüllerinden genellikle daha büyük ve daha koyu renklidir ve çoğu zaman nükleer sınırları belirsiz hale getirecek kadar çoktur. Hipergranüler varyantta vakaların %90'ında auer rods mevcut olup bunlar çok sayıda ve birbirine dolanmış şekildedir. Mikrogranüler varyantta lösemik hücrelerde seyrek / ince granülasyon, düzensiz sınırlı nükleus mevcuttur. İki loblu veya kelebek şeklindeki çekirdekler, mikrogranüler varyant şüphesi uyandırmalıdır. Bu varyantta auer rods içeren hücreler nadirdir. MPO ve Sudan black her iki varyantta da güçlüdür (Jaffe E.S. et al., 2017).

CD2 ekspresyonu, mikrogranüler APL'de daha sık gözlenmekte olup FLT3-ITD mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir. %15-20 vakada CD56 ekspresyonu mevcut olup bazı çalışmalarda kısa süreli remisyonlar ve daha kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (Jaffe E.S. et al., 2017).

PML:RARA geninin moleküler analizi, tedavide ve nüksü izlemede önemlidir. Çünkü moleküler tedavi ile kolayca ortadan kaybolur ve nüksün erken belirleyicisi olarak saptanır. Ayrıca, bazı hastalarda sitogenetik bir anormallik tespit edilememesine rağmen PML:RARA geni moleküler olarak saptanabilir.

Tretinoin ve arsenik trioksit tedavisi standart terapötik yaklaşımdır. Yüksek riskli hastalarda ise tedaviye antrasiklin eklenmektedir.

**Tablo 2. 11: Hipogranüler/mikrogranüler APL ile Hipergranüler APL Farkları**

<b>HİPOGRANÜLER / MİKROGRANÜLER APL</b>	<b>HİPERGRANÜLER (TİPİK) APL</b>
APL vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturur.	APL vakalarının %60-70'ini oluşturur.
Laboratuvar bulgularında lökositöz mevcuttur.	Laboratuvar bulgularında lökopeni mevcuttur.
Seyrek / ince granülasyon, düzensiz sınırlı nükleus mevcut olup nükleuslar iki loblu veya kelebek şeklindedir.	Nükleus kontürünü belirsiz hale getirecek kadar çok sayıda ve büyük kırmızı-mor renkli granüller mevcuttur.
Auer rods içeren lösemik hücreler çok nadirdir.	Lösemik hücrelerde %90 auer rods mevcut olup çok sayıda ve birbirine dolanmış şekildedir.
İmmunhistokimyasal; HLA-DR ve CD34 zayıf (+), CD33(+), CD13 (+/-), MPO (+/-), CD117 (+)	İmmunhistokimyasal; HLA-DR (-), CD34 (-), CD33(+), CD13 (+/-), MPO (+/-), CD117 (+)
CD2 ekspresyonu daha sık olmakla birlikte tipik değildir.	CD2 ekspresyonu daha nadirdir.

**t(9;11) (p21.3;q23.3); KMT2A gen yeniden düzenlenmesi içeren AML**

AML vakalarının yaklaşık %6'sını oluşturur(Meyer et al., 2013). Genellikle çocuklarda görülür(Rubnitz et al., 2002) ve pediatrik AML vakalarının %9-12'sini erişkin vakalarının ise %2'sini oluşturur(Aster J. C. et al., 2013). Orta dereceli bir prognoza sahiptir (Rubnitz et al., 2002). Bu hastalarda DİK, dokularda lösemik infiltrasyon (gingiva ve deri gibi) görülebilir. Blastlar genellikle monositik veya miyelomonositik morfolojiye sahiptir. Monoblastlar ve promonositler, dağınık azurofilik granüller ve veziküller içerebilir (Arber, Orazi, Hasserjian, et al., 2016).

KIT ve FLT3-ITD gen mutasyonları yaygın değildir. Yaklaşık %20 vakada FLT3 mutasyonları bulunsa da, bunların prognostik önemi belirsizdir. MECOM (EVI1) geninin KMT2A translokasyonlarını birlikte içermesi çok kötü bir prognoz göstergesidir (Gröschel et al., 2013). KMT2A translokasyonlarının üçte biri, konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle algılanamaz, bu nedenle FISH veya moleküler çalışmalar yapılmalıdır (Arber, Orazi, Hasserjian, et al., 2016).

Histokimyasal ve İmmunhistokimyasal Belirteçler: CD14 (+), CD4 (+), CD11b (+), CD11c (+), CD64 (+), CD36 (+), lizozim (+), CD34 (+/-), CD117 (+/-), CD56 (+/-) (Muñoz et al., 2003)

### **t(6;9) (p23;q34.1); DEK:NUP214 füzyon geni içeren AML**

AML vakalarının %0.7–1.8'ini oluşturur. Her yaş grubunda görülebilir (Arber, Orazi, Hasserjian, et al., 2016). Bu translokasyon, de novo AML, MDS'den kaynaklanan AML ve daha az yaygın olarak tedaviye bağlı AML'de bildirilmiştir (Chi et al., 2008).

Genellikle anemi ve trombositopeni mevcut olup pansitopeni de görülebilir. Yetişkinlerde, beyaz küre sayısı diğer AML'lerden daha düşüktür (Slovak et al., 2006). Morfolojik olarak, genellikle maturasyon gösteren AML veya akut myelomonositik lösemi olarak prezente olurlar. Auer rods vakaların üçte birinde bulunur. Bazofili vakaların %44–62'sinde görülür ve çoğu vakada granülositer ve eritroid seride displazi bulguları mevcuttur (Scandura et al., 2002). Ring sideroblast görülebilir.

FLT3-ITD mutasyonları yaygın olup %70-80 oranında görülebilir. Kötü prognoz ile ilişkisi FLT3 durumuyla bağımsız gibi görünmektedir. Çoğu hastada tam remisyona elde edilmesine rağmen, konvansiyonel kemoterapi ile sağkalım oranları çok düşüktür. Diğer yüksek riskli AML kategorilerinde olduğu gibi, hastalar allojenik hematopoetik kök hücre nakli ile fayda sağlayabilir (Tarlock et al., 2014).

Histokimyasal ve İmmunhistokimyasal Belirteçler: CD45 (+), CD13 (+), CD33 (+), HLA-DR (+), MPO (+), CD34 (+/-), CD15 (+/-) ve CD11c (+/-) TdT (-/+) ekspresyonları mevcuttur (Chi et al., 2008).

### **inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2); MECOM gen yeniden düzenlenmesi içeren AML**

Yetişkin AML'lerinin %1 ila %2'sini oluşturur. De novo ortaya çıkabilir veya MDS sonrasında gelişebilir. Yetişkinlerde en sık görülen translokasyon olup çocuklarda çok nadir örnekleri bildirilmiştir ve genellikle monozomi 7 ile ilişkilidir. Tanı anındaki ortalama yaş 56 olup yetişkin AML yaş ortalamasından daha düşüktür (Jaffe E.S. et al., 2017).

Hastalarda genellikle anemi mevcut olup ve trombositler normal veya yüksektir. Bu diğer AML tiplerinde görülen trombositopeniden farklıdır. Hepatosplenomegali görülebilir.

Blast hücrelerinin yanı sıra periferik kanda, hipogranüler nötrofiller, pseudo–Pelger-Huët morfolojisine sahip displastik özellikler gösterebilir. Kemik iliği blast hücreleri, farklılaşma göstermeyen miyeloid blastlar, miyeloid ve monositik morfolojilerin karışımı ve megakaryoblastik diferansiyasyon gösteren blastlar dahil olmak üzere çeşitli morfolojilere sahip olabilir. Myeloperoksidaz aktivitesi genellikle düşüktür. Megakaryositler seride displazi mevcuttur. Diseritropoez ve dismiyelopoez de genellikle mevcuttur. Kİ biyopsisinde hiposelülerite ve nadiren fibrozis görülebilir (Raya et al., 2015).

Histokimyasal ve İmmunhistokimyasal Belirteçler: CD34 (+), CD13 (+), CD33 (+), ve HLA-DR (+), Megakaryosit diferansiyasyonu olan vakalarda ise CD41 (+), CD61 (+) (Aster J. C. et al., 2013)

Yüksek MECOM düzeyi, 3q26.2 translokasyonlarından bağımsız olarak kötü bir prognoz göstergesidir (Nucifora et al., 2006). Kromozom 3q26.2 rearranjanları rutin sitogenetik çalışmalarda tespit edilemeyip FISH ile tespit edilebilir (Gröschel et al., 2014). Sekonder karyotipik anormallikleri mevcut olup en sık görülen karyotip anomalisi olarak monozomi 7 vakaların yaklaşık %50'sinde görülür. Bunu 5q delesyonları takip eder (Lahortiga et al., 2004).

### **t(1;22) (p13.3;q13.1); RBM15:MRTFA füzyon geni içeren AML**

Çok nadir görülmekte olup tüm çocukluk çağı AML vakaların %1'inden daha azını oluşturur (Raffel et al., 2007). Tanı anında ortalama yaş 4 aydır ve vakaların %80'i yaşamın ilk yılında teşhis edilmekle birlikte bazı vakalar doğuştandır (Bain et al., 2015).

Klinik tablo belirgin organomegali (özellikle hepatosplenomegali) ile karakterizedir (Raffel et al., 2007). İskelet lezyonları (simetrik bilateral periyostit ve osteolitik lezyonlar) da görülmekte olup solid bir tümörü taklit edebilir. Bazı vakalar ilişkili kemik iliği tutulumu olmadan miyeloid sarkom olarak ortaya çıkar. Tam kan sayımında anemi ve trombositopeni görülebilir.

Kan veya kemik iliğindeki blast hücreleri genellikle megakaryoblastların tipik özelliklerini sergiler, az miktarda agranüler sitoplazma ve belirgin vakuoller veya trombosit tomurcuklanması gösterebilir. Nükleer kromatin, miyeloid blastlardan daha yoğun olabilir ve nükleol içerebilir. Kemik iliği aspiratı kemik iliği fibrozisine bağlı olarak hemodilüe veya apartiküler olabilir. Mikromegakaryositler yaygındır, ancak displazi bulunmaz. Fibrozis içinde megakaryoblast kümeleri görülebilir (Mercher et al., 2001). Eritroid ve granülosit hücre serilerinde displazi genellikle bulunmaz (Raffel et al., 2007).

Histokimyasal ve İmmunohistokimyasal Belirteçler: CD41 (+), CD42 (+), CD61 (+), CD36 (+), CD13 (+), CD33 (+), CD34 (-), TdT (-), CD45 (-), MPO (-), Sudan black (-), HLA-DR (-) (Aster J. C. et al., 2013)

6 aydan daha büyük tanı alan vakalarda ek kromozomal anormallikler yaygındır. Pediatrik AML'lerde Down sendromlular ekarte edildikten sonra yapılan bir çalışmada, morfolojik megakaryoblastik vakaların hiçbirinde FLT3-ITD mutasyonu bulunmamıştır, ancak bir hastada aktivasyondayken nokta mutasyonu saptanmıştır (Mercher et al., 2001).

### **BCR:ABL1 füzyon geni içeren AML**

BCR-ABL1 füzyonu ile karakterize blast proliferasyonları genellikle t(9;22)(q34.1;q11.2) nedeniyle oluşan KML'nin blast transformasyonu, akut lenfoblastik lösemi veya mikst fenotipik akut lösemilerde görülür. Ancak de novo BCR-ABL1 ile görülen nadir AML vakaları mevcut olup tüm vakaların %1'inden azını oluşturur. Erkeklerde daha sıktır (Konoplev et al., 2013).

De novo BCR:ABL1 füzyon geni içeren AML vakalarını, KML'nin miyeloid blastik transformasyonundan ayırmak zordur. AML tanısı öncesinde KML'nin blastik evresini dışlamak esastır. BCR-ABL1 içeren de-novo AML vakalarında daha seyrek splenomegali ve bazofili mevcuttur. Kİ selülaritesi daha düşüktür (yaklaşık %80'e %95-100). Mikromegakaryositler KML'nin blastik transformasyonuna kıyasla daha nadirdir. Sınırlı sayıda immünofenotipik çalışma mevcuttur. BCR-ABL1 içeren de-novo AML vakalarında CD13 (+), CD33 (+), CD34 (+), CD19 (+), CD7 (+), TdT (+) KML'nin myeloid blastik transformasyonunda ise CD13 (+), CD33 (+), CD34 (+), CD19 (-), CD7 (-), TdT (-)'tir (Soupir et al., 2007). IKZF1 ve CDKN2A kaybı ile IGH ve TRG genlerinde gizli delesyonlar, KML'nin miyeloid blast transformasyonundan ayırmada faydalıdır (Nacheva et al., 2013).

Çoğu vakada t(9;22)(q34.1;q11.2) gösterilse de translokasyon gizli olabilir. BCR-ABL1 füzyonu ve p210 transkripti tüm vakalarda bulunur. Genelde mikst bir karyotip görülmektedir. Monozomi 7, trizomi 8 de dahil olmak üzere ek sitogenetik anormallikler mevcuttur (Soupir et al., 2007). Diğer AML'ler ile ilişkilendirilmiş NPM1 ve FLT3-ITD mutasyonları nadir de olsa görülebilmektedir (Konoplev et al., 2013).

**Tablo 2. 12: De novo BCR:ABL1 füzyon geni içeren AML ile KML'nin miyeloid blastik transformasyonu arasındaki farklar**

<b>De novo BCR:ABL1 füzyon geni içeren AML</b>	<b>KML'nin miyeloid blastik transformasyonu</b>
Splenomegali nadirdir.	Splenomegali sıktır.
Bazofili nadirdir.	Bazofili sıktır.
Kİ selülaritesi yaklaşık %80'dir.	Kİ selülaritesi yaklaşık %95-100'dür.
Mikromegakaryosit daha nadirdir.	Mikromegakaryosit daha sıktır.
İmmunhistokimya; CD13 (+), CD33 (+), CD34 (+), CD19 (+), CD7 (+), TdT (+)	İmmunhistokimya; CD13 (+), CD33 (+), CD34 (+), CD19 (-), CD7 (-), TdT (-)

#### **NUP98 gen yeniden düzenlenmesi içeren AML**

Pediyatrik AML vakalarının yaklaşık %3-5'inde görülür. Sınırlı sayıda yetişkin olgu bildirilmiştir. Nadir görülmesi nedeniyle patolojik, sitogenetik ve moleküler özellikler net tanımlanamamıştır (Xie et al., 2022). Fakat <20% blast varlığı daha yüksek blast sayısına sahiplerle benzer olduğu saptanmıştır. Bu nedenle NUP98 gen yeniden düzenlenmesi mevcut olduğu takdirde blast sayısı %20'nin altında olsa bile tanı için yeterlidir (Khoury et al., 2022).

### **NPM1 mutasyonu içeren AML**

Normal karyotipli yetişkin AML'lerin yaklaşık %50'sinde ve pediatrik AML'lerin yaklaşık %20'sinde bulunur. Kadınlarda biraz daha sıktır (Falini et al., 2007). Bu AML formu NPM1 geninin exon 12'sinde mutasyon içerir. NPM proteini, çekirdek ile sitoplazma arasında taşıma yapan bir şaperondur ve NPM1 genindeki mutasyonlar, bu proteinde işlev kaybına neden olmaktadır. Böylece NPM'nin sitoplazmada kalmasına ve artık çekirdeğe taşınamamasına yol açmaktadır (Falini et al., 2005).

Bu AML'ler genellikle miyelomonositik veya monositik özelliklere sahiptir ve de novo olarak ortaya çıkar. Hastalarda bir MDS veya MPN öyküsü yoktur (Verhaak et al., 2005). NPM1 mutasyonları, matürasyon gösteren ve göstermeyen AML'lerde ve akut eritroid lösemide görülebilir (Falini et al., 2007).

Genellikle anemi ve trombositopeni izlenmekte olup diğer AML tiplerinden daha yüksek beyaz küreye sahiptir. En sık etkilenen bölgeler dış eti, lenf düğümleri, cilt gibi ekstramedüller alanlardır (Verhaak et al., 2005).

İmmunhistokimyasal olarak yüksek CD33, CD117, CD123 ve CD110 ekspresyonu, düşük CD13 ekspresyonu göstermekte olup (Nomdedeu et al., 2011) HLA-DR(-)'tir (Y. R. Liu et al., 2013).

NPM1 mutasyonu içeren matürasyon göstermeyen AML'de CD36, CD64, CD14 pozitifdir (Y. R. Liu et al., 2013). CD34 pozitifliği nadir olup kötü bir prognoz göstergesidir (C. Y. Chen et al., 2013).

NPM1 mutasyonları en iyi PCR ile tespit edilir, ancak sitoplazmaya yer değiştirmesi durumunda immunhistokimya ile tespiti, bu gen mutasyonunu tespit etmek için bir yedek yöntemdir. NPM1 mutasyonu iyi prognozla ilişkilidir. NPM1-mutasyonlu hastaların yaklaşık %40'ı FLT3-ITD mutasyonları açısından pozitifdir. NPM1 mutasyonları, tekrarlayan sitogenetik anormalliklerle nadiren rapor edilmektedir (Falini et al., 2007).

### **CEBPA mutasyonu içeren AML**

CEBPA, kromozom 19q13.1 üzerinde bulunan ve granülositik diferansiyasyon, akciğer gelişimi, adipogenez ve glikoz metabolizması gibi çeşitli yollarda yer alan bir diferansiyasyon indükleyici transkripsiyon faktörü kodlayan bir tümör süpressör genidir (Koschmieder et al., 2009).

CEBPA'nın nokta mutasyonları, yetişkinlerde sitogenetik olarak normal AML'nin %13'ünde ve çocuklarda ise %17-20'sinde tespit edilmiştir (Ho et al., 2009).

NPM1 ve FLT3-ITD mutasyonları arasındaki yaygın ilişkinin aksine, CEBPA mutasyonlarına sahip AML'lerde FLT3 anormallikleri oldukça nadirdir. CEBPA mutasyonlarının AML'deki prognostik önemi, genin biallelik mutasyonları ile birlikte FLT3 mutasyonlarının ve kötü prognozlu sitogenetik anormalliklerin eksikliğiyle ilişkilidir (Wouters

et al., 2009). Bu olumsuz prognostik faktörlerin olmaması durumunda, biallel CEBPA mutasyonlarına sahip AML'ler olumlu bir prognoza sahiptir (Bacher et al., 2012).

Biallel CEBPA mutasyonlarına sahip AML'nin miyeloblastları morfolojik olarak maturasyon gösteren ve göstermeyen AML şeklindedir. Myelomonositik veya monositik diferansiyasyon gösteren AML daha nadirdir. Eritrolösemi ve megakaryoblastik lösemi ise tanımlanmamıştır. CEBPA mutasyonları, tedavi ile ilişkili AML'lerde nadiren mevcut olup meydana geldiğinde CEBPA mutasyonunu içerdiği tanıda belirtilmelidir (Bacher et al., 2012).

Blastlarının spesifik bir immünofenotipi yoktur ancak miyeloblastlar genellikle CD7 eksprese edip diğer T hücre markerlerini içermezler (Iriyama et al., 2014).

### **MDS ile İlişkili AML**

Morfolojik olarak miyelodisplastik bir neoplazmın özelliklerini, önceki bir miyelodisplastik neoplazi öyküsünü, bir miyelodisplastik/miyeloproliferatif neoplazmayı veya MDS ile ilişkili sitogenetik anormalliği olan bir akut lösemi türünü içermektedir.

Miyelodisplazi ilişkili AML olarak sınıflandırılabilmesi için displazinin en az iki seride ve en az %50'sinde bulunması gerekmektedir.

Diseritropoez, megaloblastik değişiklikler, karyoreksis, nükleer düzensizlik, multinükleasyon, ring sideroblastlar veya sitoplazmik vaküoller ile karakterizedir. Disgranülopoez, hipogranüler sitoplazmaya sahip nötrofiller, hiposegmentasyon (pseudo Pelger-Huët anomalisi) veya anormal segmentasyon ile karakterizedir. Dismegakaryopoez, mikromegakaryositler, lobsuz megakaryositler veya multiloküle nükleuslarla karakterizedir.

Bu kategoride bulunan kromozomal anormallikler, MDS'de bulunanlarla benzerdir ve en yaygın -7/del(7q) ve -5/del(5q) görülmektedir. Trizomi 8 ve del(20q) MDS'de yaygın olmakla birlikte hastalığa özgü olarak kabul edilmez ve başlı başına bir AML vakası olarak değerlendirmek için yeterli değildir. Çok seride displazi ve NPM1/biallel CEBPA mutasyonlarına sahip olmak, olgunun miyelodisplazi ilişkili AML olarak sınıflandırılmayacağı belirtilmektedir (Arber et al., 2016).

### **2.2.5.2.2 Farklılaşmalarına Göre Tanımlanan AML Çeşitleri**

Daha önce tanımlanan gruplardan birine dahil olma kriterlerini karşılamayan vakaları içerir (Arber et al., 2003).

Bir vakayı bu kategoriye yerleştirmek için mutasyon analizi ve sitogenetik çalışmalar gereklidir ve bu tür çalışmalar, morfolojik alt tiplerden bağımsız gibi görünen önemli prognostik parametreler sunar. Sitokimyasal çalışmalar, AML'nin alt tiplerini belirlemede sıklıkla faydalı olsa da yeterli değildir. Ek olarak lösemik hücrelerin morfolojik ve immünofenotipik özelliklerine de dayanır. Bu özellikler, dahil olan başlıca hücre tiplerini ve matürasyonlarını gösterir. AML'nin belirleyici kriteri, periferik kanda veya kemik iliğinde ~%20 miyeloid blast varlığıdır (Swerdlow S.H. et al., 2017).

#### **AML, Minimal Farklılaşma Gösteren**

Miyeloid kökenin belirgin sitolojik ve sitokimyasal kanıtını içermeyen ancak miyeloid kökenin immünofenotipik kanıtlarını gösteren %20 veya daha fazla blastı varlığını içerir.

Blastlar granül veya Auer rods içermez ve bu nedenle lenfoblastlarla karışabilirler. Blastlar sitokimyasal olarak MPO, sudan black (<3% pozitif), non-spesifik esteraz(<%20 pozitif) negatiftir. Ancak miyeloperoksidaz varlığını immünofenotipik olarak gösterebilirler. Flow sitometri ile blastlarda; CD34 (+), CD38 (+), HLA-DR (+), CD13 (+/-), CD33 (+/-), CD117 (+/-), CD15 (-/+), CD11b (-), CD14 (-), CD64 (-), CD7 (-/+), CD19 (-/+), TdT (-/+), CD79a (-), CD22 (-), CD3 (-)'tir (Silva et al., 2008).

#### **AML, Maturasyon Göstermeyen**

Belirgin matürasyon göstermeden yüksek bir blast yüzdesi ile karakterizedir. Her yaşta ortaya çıkabilmekte olup sıklıkla erişkin yaş grubunda görülür. AML'lerin %5-10'unu oluşturur.

Hastalar genellikle Kİ yetmezliği ile başvurur; ancak belirgin şekilde artmış blast içeren lökositoz da görülebilir. Ayırt edici özelliği, hücre sel olgunlaşmanın eksikliği olup tüm granülosit hücrelerinin %10'dan daha azı, miyeloblast aşamasının ötesinde olgunlaşma belirtisi gösterir. Periferik kandaki baskın hücre genellikle ince dantel kromatin ve nükleoller içeren kötü diferansiye miyeloblasttır. Miyeloblastlar genellikle Kİ'deki non-eritroid hücrelerin %90'ından fazlasını oluşturur ve MPO ve sudan black %3'ten fazla pozitifdir. Blastlarda sitoplazmik azürofilik granüller, auer rods ve vakuoller olabilir. Granül ve auer rods içermezse lenfoblastlarla karışabilir ve immünofenotip olarak ayrılmalıdır. Matürasyon göstermeyen AML belirgin kromozomal anormallik göstermemektedir (McKenzie et al., 2020).

### **AML, Maturasyon Gösteren**

Promiyelosit, miyelosit, metamiyelositler gibi matür myeloid hücrelerin %10'un üzerinde olması ile karakterizedir. Monosit ve öncüleri Kİ hücrelerinin %20'sinden azını oluşturur.

Tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte hastaların %20'si 25 yaşından küçük, %45'i ise 60 yaşından büyüktür. AML'lerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Hastalar genellikle pansitopeni ile başvururlar. Azurofilik granüllü veya granülsüz blastlar bulunabilir. Blastlar sıklıkla auer rods içerir. Değişken displazi; myeloid hipogranülasyon, nükleer hipo / hipersegmentasyon ve nadiren binükleer myeloid hücreler içerebilir. Miyeloblastlar noneritroid çekirdekli hücrelerin %20 ila %89'unu oluşturur. Eozinofil ve bazofiller artabilir. Belirgin bir kromozomal anormallik ilişkisi bulunmamaktadır (McKenzie et al., 2020).

### **Akut Myelomonositik Lösemi**

Miyeloblast, monoblast ve promonositlerin toplamı %20 veya daha fazladır. Kemik iliği hücrelerinin %20-79'u monosit kökenli olup non-spesifik esteraz ile ekspresyon gösterir. Ancak monosit morfolojisi açık olduğunda tanı için sitokimyasal çalışmalara gerek yoktur. AMML'yi diferansiye AML'den ayıran başlıca kriter, monositik özelliklere sahip neoplastik hücrelerin oranının %20 veya daha fazla olmasıdır. Bazı blastlar tipik miyeloid antijenleri eksprese ederken diğerleri CD14 ve CD64 gibi monositik antijenleri eksprese eder.

AMML ile kronik miyelomonositik lösemi arasındaki ayrımın dikkatlice yapılması önemlidir. Promonositler, diferansiye olmadıklarını gösteren ince kromatin, belirsiz nükleol ve hafif nükleer düzensizliklerini korur. Bunun aksine, kronik miyelomonositik lösemisinin anormal olgunlaşmamış monositleri daha yoğun kromatinli, aşıkâr düzensiz nükleer konturlara sahiptir. Periferik kan yayması ile yeni tanı KMML ile AMML arasındaki ayrım mümkün olmayabilir. AMML'nin olgunlaşmamış hücreleri kemik iliğinde daha kolay tanımlanabilmesi nedeniyle tanı için Kİ esastır. Güvenilir bir ayırt edici immunofenotip mevcut değildir (Jaffe E.S. et al., 2017).

### **Akut Monoblastik/Monositik Lösemi**

Lösemik hücrelerin %80 veya daha fazlasını monositik hücrelerin (monoblastlar, promonositler, monositleri içeren) oluşturduğu miyeloid lösemilerdir. Nötrofilik bileşen varsa hücrelerin %20'sinden azdır. Akut Monoblastik lösemide monositik hücrelerin %80'den fazlası monoblastlar olup akut monositik lösemide ise çoğunluğu promonositler oluşturur. Akut monoblastik lösemi AML vakalarının %5-8'ini, akut monositik lösemiler ise %3-6'sını oluşturur. Çoğunlukla çocuklarda, genç erişkinlerde görülür.

En yaygın klinik bulgular zayıflık, kanama ve yaygın kırmızı renkli deri döküntüsüdür. Gingival ve kutanöz infiltrasyon, santral sinir sistemi tutulumu gibi ekstramedüller tutulum önemli klinik bulgulardır. AMML gibi, serum ve idrar muramidazı orta düzeyde yükselmiştir.

Monositik hücreler kemik iliğinde hücrelerin %80'ini veya daha fazlasını oluşturur. Periferik kanda monositler artmış olup monoblastlar mevcuttur. Monoblastlar büyük (40 mikrona kadar), bol miktarda bazofilik sitoplazmaya sahip olup şeffaf sitoplazmalı psödopodlar, ince azürofilik granüller de içerebilir. Nükleus yuvarlak veya oval, ince kromatin, bir veya daha fazla belirgin nükleol içerir. Genellikle Auer rods bulunmaz. Promonositlerin nükleusu daha düzensiz ve kıvrımlı olup nükleol bulunabilir. Sitoplazma, monoblastınkinden daha az bazofiliktir ve cam zemin görünümüne sahiptir. İnce azürofilik granüller sıkça bulunur.

Her iki alt tip de immunhistokimyasal HLA-DR (+), CD13 (+), CD33 (+), CD15 (+), CD65 (+), CD34 (-/+), CD117 (+/-)'dir. Tipik olarak, CD14, CD4, CD11b, CD11c, CD64, CD68, CD163 (duyarlılığı düşük), CD36 ve lizozim gibi en az iki monositik diferansiyasyon belirtecini eksprese ederler. CD7 ve CD56 ekspresyonu da görülebilir. MPO akut monositik lösemide zayıf pozitifdir (Tallman et al., 2004).

Monositik lösemilerde kromozom 11'in uzun kolunda anormallikler sıkça bulunur. t(8;16) varlığı ise hemofagositoz ile ilişkilidir (McKenzie et al., 2020).

### **Saf Eritroid Lösemi**

Eritrosit lösemilerinin sınıflandırılması, MDS ve AML'nin diğer alt tipleri ile örtüşen özelliklere sahip olması nedeniyle her zaman zor olmuştur. WHO 2016 sınıflandırması ile bu alt tip saf eritroid lösemi olarak düzenlenmiştir (Arber et al., 2016)

Kemik iliği hücrelerinin %80'den fazlasının eritroid prekürsörler ve bu prekürsörlerin %30'dan fazlasının proeritroblast olması gerekmektedir. Kemik iliği eritroblastları belirgin şekilde anormal morfolojik özelliklere (dev multilobülasyon, multinükleasyon, nükleer tomurcuklanma ve parçalanma, sitoplazmik vakuoller, Howell-Jolly cisimcikleri, ring sideroblastlar ve megaloblastik değişiklikler) sahiptir. Anormal eritroblastların eritrofagositozu yaygındır. Dismegakaryopoez (mononükleer formlar, mikromegakaryoblast), disgranülopoez (hipogranüler nötrofiller ve pseudo-Pelger-Huët hücreleri) görülebilir. Lökosit alkalin fosfataz skoru normal veya artmıştır. Periferik kanda çoğunlukla lökopeni ve trombositopeni mevcut olup en önemli özellik poikilositoz ve anizositoz ile karakterize anemidir. Daha olgun aşamalarında megaloblastik nükleuslar, bi/multinükleer displastik eritrositler mevcuttur. Sitoplazma sık sık vakuoller içerir.

Normoblastlar tipik olarak PAS negatiftir. Eritroblastlar immunhistokimyasal glikoforin A (CD71) ve hemoglobin A pozitifdir.

Eritrolösemide PAS boyama ile eritroblastlarda yaygın granüler kaba pozitiflik mevcuttur. PAS (+) eritroblastlar MDS, AML'nin diğer al tipleri, demir eksikliği anemisi, megaloblastik anemi, talasemi, şiddetli hemolitik anemide görülebilir (McKenzie et al., 2020).

### **Akut Megakaryoblastik Lösemi**

Down sendromu, t(1;22)(p13.3;q13.1) içeren AML, t(3;3)(q21.3;q26) içeren AML ve inv(3)(q21.3;q6) içeren AML dışlandıktan sonra kemik iliğinde %20 veya daha fazla blast hücrenin en az %50'sini megakaryoblastların oluşturduğu myeloid lösemidir.

Kan ve kemik iliği yaymalarında, megakaryoblastlar genellikle orta/büyük hücreler olup yüksek nükleus/sitoplazma oranına sahiptir. Nükleer kromatin yoğun ve homojendir. Nükleoller değişken derecede belirgindir. Az/orta derecede sitoplazma ve vakuolizasyon görülebilir. Sitoplazmik sınır genelde belirgin olmayıp trombositleri andıran projeksiyonlar gösterebilir. Bazen lösemik hücrelerin çoğunluğu küçük lenfoid benzeri blastlardan oluşabilir. Miyelofibrozinin sık görülmesi nedeniyle kemik iliği aspiratı elde etmek zor olabilir.

Flow sitometri ile megakaryoblastlar MPO (-), CD45 (-), CD34 (-), HLA-DR (-), CD13 (+/-), CD33 (+/-), CD7 (+/-) olup CD41 ve CD61 pozitifliği tanısaldır (Jaffe E.S. et al., 2017).

### **Akut Bazofilik Lösemi**

Bazofilik diferansiyasyon gösteren kemik iliğinde %20 veya daha fazla blastik hücre bulunan son derece nadir bir AML'dir (Shvidel et al., n.d.).

Blastlar, MPO ve Sudan black negatifliği nedeniyle diferansiyasyon göstermeyen AML'yi andırabilir. Flow sitometri ile, CD117 (-), CD34 (-/+), HLA-DR (-/+), CD13 (+/-), CD33 (+/-), CD123 (+/-), CD11b (+/-)'tir. CD203c ve CD117'nin olmaması bazofilik seri için oldukça özgüdür (Staal-Viliare et al., 2007).

Çoğu vakada belirgin kromozomal anormallik görülmemektedir. Fakat erkek bebeklerde tekrarlayan t(X;6)(p11.2;q23.3) MYB-GATA1 mutasyonları görülebilmektedir (Quelen et al., 2011). Ayrıca t(3;6)(q21;p21) ve 12. kromozomun kısa kolunda anormallikler görülebilmektedir.

Bazofili ile seyreden; t(6;9) (p23;q34.1) ilişkili AML, BCR-ABL1 mutasyonu gösteren AML, KML'nin blastik dönüşümü dışlanmalıdır (Jaffe E.S. et al., 2017).

### **2.2.5.2.3 Myeloid Sarkom**

Myeloid blastların kemik iliği dışındaki aşırı çoğalmasdır (Jaffe E.S. et al., 2017). Yetişkinlerde, myeloid sarkomların yaklaşık üçte biri eş zamanlı myeloid hastalıkla (AML, MDS, MPN ve MDS/MPN dahil) ortaya çıkar ve üçte birinin önceki bir myeloid neoplazma geçmişi vardır. Önceden tedavi edilen hastada nüksün habercisi veya yeni tanı akut lösemiye dair ilk belirti olabilir.

En sık etkilenen bölge cilt olup bunu müköz membranlar, merkezi sinir sistemi, lenf nodları, kemikler, gonadlar ve diğer iç organlar izler (Jaffe E.S. et al., 2017). Pediatrik AML vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (Dusenbery et al., 2003).

Myeloid sarkomun sitogenetik ve immunofenotipik sınıflandırılması, kemik iliğindeki AML gibi yapılmalıdır. Eşzamanlı kemik iliği veya periferik kan tutulumu olan hastalarda bu sınıflandırma basittir. De novo hastalığı myeloid sarkomla sınırlı olan hastalarda doğru sınıflandırma zor olabilir.

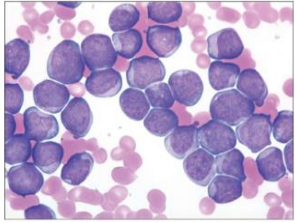
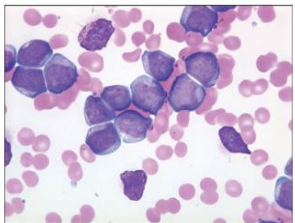
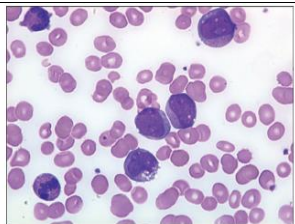
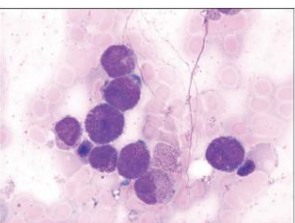
Blast hücreleri; olgunlaşan granüositler, eritroid prekürsörler, megakaryositlerle karışmış olabilir; bu, olgunlaşmamış hücre popülasyonunun myeloid kökenine dair ipuçlarıdır. Eozinofilik miyelositler, genellikle myeloblast hücre popülasyonu ile yüksek oranda ilişkilendirilen en kolay tanınan olgunlaşan hücre popülasyonudur. Blastlar genellikle yuvarlak, katlanmış nükleuslu genellikle büyük B hücreli lenfomada tipik olarak görülenlere kıyasla daha belirgin kromatine sahiptir.

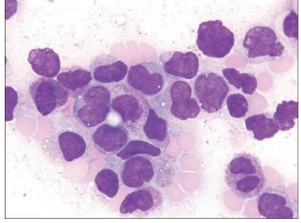
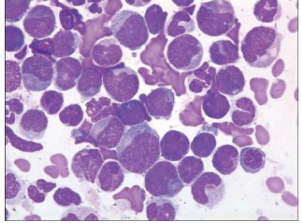
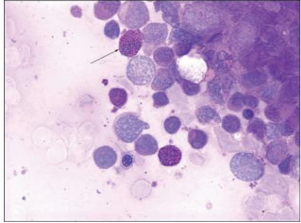
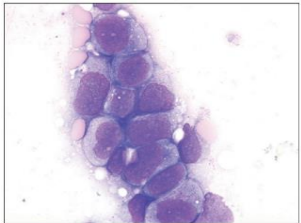
Sitometrik immünfenotipleme genellikle çizgiden özgü B veya T hücre belirteçlerinin eksik olduğunu ve CD13, CD33, MPO, CD14 veya CD64 gibi myeloid veya miyelomonositik belirteçleri eksprese eder. Ancak doğru köken belirlenmesi için geniş bir antikor paneli gereklidir. Parafin kesitlerde karakterizasyon için daha az antikor bulunsa da, MPO, CD163 ekspresyonu ile birlikte B veya T hücre markerlarının eksikliği myeloid sarkoma oldukça özgüdür. CD34 %50 (+) iken, CD117 ekspresyonu daha yüksek oranlarda görülür (Klco et al., 2011). Nadir vakalar CD30, sitokeratin eksprese edebilir.

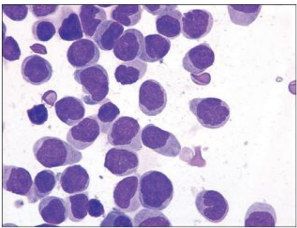
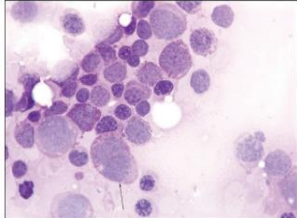
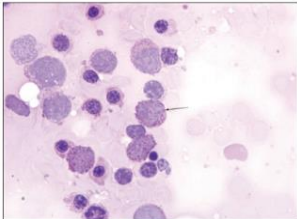
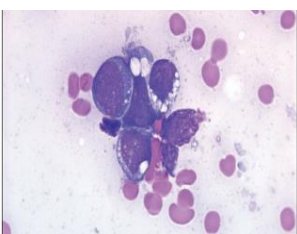
Doğru teşhis için immünfenotipleme esastır. B ve T hücre markerlarına sahip olmayan yalnızca CD43 (+) şüpheli lenfoma vakalarında mutlaka myeloid sarkom açısından da değerlendirilmelidir. t(8;21)(q22;q22.1) içeren AML vakalarında CD19 ve PAX5 pozitifliği yanırlılıkla B hücreli lenfoma teşhisine yol açabilir. CD7 ve CD56, myeloid sarkomda sıkça ekspresyon göstermekte olup T hücre veya NK hücreli neoplazmları tanımlamak için kullanılmamalıdır

Myeloid sarkoma tanısı, yer kaplayan ve doku mimarisini bozan tümörlere sınırlı olmalıdır. AML'li hastaların normal doku mimarisini bozmayan çoklu dokularda lösemik infiltrasyonları olabilir ve bu tür vakalar myeloid sarkom olarak değerlendirilmemelidir (Jaffe E.S. et al., 2017)

**Tablo 2. 13: Farklılaşmalarına Göre Tanımlanan AML Çeşitleri (WHO 2022)/ FAB Klasifikasyonu ve Sitomorfolojik, Histokimyasal, İmmunhistokimyasal Özellikleri (McKenzie et al., 2020) (Anderson Young S. C. & Poulsen K. B, 2021)**

FAB SINIFLAMASI	MORFOLOJİ	PERİFERİK YAYMA	KEMİK İLİĞİ	HİSTOKİMYA	İMMUNHİSTOKİMYA
<b>M0 (Minimal Differansiyasyon Gösteren AML)</b>		*Blastlar agranülerdir.	*%≥30 blast hücresi mevcut olup ≥%20'si tip I Myeloblasttır. *Auer rods görülmez.	*Blastların <%3'ü MPO ve Sudan black (+)	HLA- DR (+), CD117 (+++), CD34 (++) , CD13(+), CD33(+), CD11b (-), CD14(-), Glikoforin A (-), CD7 (+), CD38(+), TdT %10-20(+)
<b>M1 (Maturasyon Göstermeyen AML)</b>		*Blastlar tip I myeloblasttır. *Az miktarda auer rod içerebilirler.	* ≥%30 blast hücresi bulunur ve ≥%90'ı non eritroid miyeloblasttan oluşmaktadır. *<10% promiyelosit veya matür granülositer seri hücrelidir.	*Blast hücrelerinin ≥%3'ü MPO ve sudan black (+)'tir. *Nonspesifik esteraz (-)'tir.	HLA- DR (+), CD117 (+++), CD34 (+), CD13 (++) , CD33 (+), CD11b (+/-), CD14 (+), Glikoforin A (-), CD7 (+), Lizozim (+)
<b>M2 (Maturasyon Gösteren AML)</b>		*Tip II Myeloblast baskın olup auer rod tipiktir.	* ≥%30 blast hücresi bulunur ve ≥%30'ı noneritroid miyeloblasttır. *Blastlar genelde tip II ve tip III myeloblastlardır. *≥%10 promiyelosit veya matür granülositer hücrelerdir.	*Blast hücrelerinin ≥%3'ü MPO ve sudan black (+)'tir.	HLA- DR (+/-), CD117 (++) , CD34 (+/-), CD 13(++), CD33 (+++), CD11b (-), CD14 (-), Glikoforin A (-), CD4 (+), CD15 (+), CD19 (+), Lizozim (+)
<b>M3 (Akut Promiyelositik Lösemi- Hipergranüler)</b>		*Blast ve promiyelositler granüler olup multiple (hücre başına 10-20) auer rod içerirler. *WBC genellikle azalmıştır (<5.0 × 10^9/L) fakat 3.0–15.0 × 10^9/L'de olabilir.	*Hücrelerin çoğu güçlü azurofilik granül içeren promiyelositlerdir. *Promiyelositlerde multiple auer rod mevcuttur.		

<b>M3v (Akut Promyelositik Lösemi- Mikrogranüler varyant)</b>		<p>*Promiyelositler genellikle iki loblu olup sitoplazmada çok az sayıda granül içerir. *WBC belirgin şekilde artmıştır.</p>	<p>*Azurofilik granüller küçük olup zor görülür. *Promiyelositler büyük olup N/S oranları düşüktür. Nükleus lobüle, düzensiz, bilobe veya monositoid olabilir.</p>	<p>*Sudan black ve MPO (+)'tir.</p>	
<b>M4 (Akut Myelomonositik Lösemi)</b>		<p>*Hem miyelositik hem de monositik diferansiyasyon gösterir. *<math>\geq 5 \times 10^9</math> /L monosit ve öncülleri bulunur. *Auer rods görülebilir.</p>	<p>*Tip I ve tip II myeloblast, monoblast ve promonosit görülür. *Kİ'de &lt;20% monositik komponent mevcutsa PY'de monositoz (monosit ve öncülerinde artış) olmalıdır.</p>	<p>*Myeloblastlar MPO ve Sudan black (+), Nonspesifik esterez (-) *Monoblast ve promonositler MPO (-/+) ve sudan black (-)</p>	<p>HLA- DR (-), CD117 (+), CD34 (-), CD 13(++), CD33 (+++), CD11b (+), CD14 (+/-), Glikoforin A (-), CD4 (+), CD11c (+), CD64 (+), CD68 (+), Lizozim (+)</p>
<b>M4eo (Akut Myelomonositik Lösemi, Kİ'de artmış eozinofil ile)</b>		<p>*WBC <math>30 \times 10^9</math> /L ile <math>100 \times 10^9</math> /L aralığındadır. *Anormal eozinofil bulunmaz. Myeloblastlar ve monoblast mevcuttur.</p>	<p>*Anormal eozinofillerde pseudo pelger huet ve anormal bazofilik granül içerir. *<math>\geq 5\%</math> ve &lt;30% anormal eozinofil mevcuttur.</p>	<p>*Anormal eozinofiller PAS (+)'tir.</p>	
<b>M5a (Akut Monoblastik Lösemi)</b>		<p>*Blast morfolojisi değişken olup auer rod genellikle bulunmaz.</p>	<p>*<math>\geq 80\%</math> tipik olarak monoblastlardan oluşur. *Auer rod genellikle bulunmaz.</p>	<p>*<math>&lt; 20\%</math> MPO (+), <math>\geq 80\%</math> Nonspesifik esterez (+)</p>	<p>HLA- DR (+), CD117 (+), CD34 (-), CD 13(+), CD33 (+++), CD11b (+), CD14 (+), Glikoforin A (-), CD4 (+), CD11c (+), CD64 (+), CD15 (+), Lizozim (+), CD41 (+/-)</p>

<b>M5b (Akut Monositik Lösemi)</b>		<p>*Monositoz mevcut olup baskın hücre promonositir.</p>	<p>*≥%80 immatür monositik komponent (promonosit baskın) *&lt;20 granülositik komponent</p>	<p>*&lt;%20 MPO (+), ≥%80 Nonspesifik esteraz (+) *Promonositik hücrelerde MPO zayıf (+), Sudan Black (-)</p>	<p>HLA- DR (+), CD117 (+), CD34 (-), CD 13(+), CD33 (+++), CD11b (+), CD14 (+), Glikoforin A (-), CD4 (+), CD11c (+), CD64 (+), CD15 (+), Lizozim (+), CD41 (+/-)</p>
<b>M6a (Akut Eritrolösemi)</b>		<p>*Normokrom normositer veya Normokrom makrositer anemi *Anizositoz, poikilositoz, bazofilik stippling</p>	<p>*Eritroid ve miyeloid öncülerin akut ve anormal proliferasyonu. *≥%50 çekirdekli eritroblast, ≥%30% tip I ve tip II miyeloblast</p>	<p>*Erken eritroid öncülerde PAS(+), *Mieloblastlarda ≥%3 MPO ve sudan black (+)</p>	
<b>M6b (Saf Eritroid Lösemi)</b>		<p>*Saf eritroid tutulum mevcut olup myeloid tutulum görülmez.</p>	<p>*Hücrelerin ≥%80'i eritroid seri h.si olup ≥%30'u proeritroblasttır.</p>	<p>*Sudan black, MPO, Nonspesifik esteraz (-)'tir. *PAS (+)'tir.</p>	<p>HLA- DR (+/-), CD117 (+), CD34 (-), CD 13(+), CD33 (+++), CD11b (-), CD14 (-), Glikoforin A (+)</p>
<b>M7 (Akut Megakaryoblastik Lösemi)</b>		<p>*WBC genellikle azalmıştır. *Plateletler bizaar ve atipik görünümündedir.</p>	<p>* ≥%50 megakaryoblast, promegakaryosit ve megakaryosit içerir. *Megakaryoblastlar çok pleomorfiktir.</p>	<p>*Sudan black, MPO (-), PAS (+), Nonspesifik esteraz asetat (+), Nonspesifik esteraz bütirat (-)</p>	<p>HLA- DR (+), CD117 (+), CD34 (+), CD 13(-), CD33 (+), CD11b (-), CD14 (-), Glikoforin A (-), CD41 (+/-)</p>

## **2.2.6. Tedavi**

### **2.2.6.1. ALL Tedavisi**

ALL için kemoterapi birkaç aşamaya ayrılmıştır. İlk indüksiyon aşaması olup hastalığı tam remisyona (lösemik blastları yok etme) indirgemek için planlanmıştır.

Santral sinir sistemi(SSS) lösemisi çocuklarda remisyonun erken döneminde en yaygın nüks şekli olması nedeniyle ikinci aşama SSS profilaksisidir. Bu aşamada kraniyum ışınlanması ve/veya intratekal kemoterapi uygulanmaktadır. Fakat kraniyal ışınlama, nörokognitif bozukluk, endokrinopati ve sekonder kanser oluşumuna neden olabilmektedir.

Üçüncü aşama ise sitoredüktif tedavi/remisyon konsolidasyon tedavisidir. Bu aşama nüksü önlemek ve remisyon süresini uzatmak amacıyla düzenlenmektedir (McKenzie et al., 2020).

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) ise tartışmalıdır. Şu anda, çoğu klinisyen, bazı yüksek riskli yetişkin hastalar için faydalı olduğunu düşünmekte ve KMTA2 gen rearanjmanlarına sahip bebeklerde umut vaat etmektedir. Tedavi sırasında veya sadece kısa bir remisyon sonrası nüks eden hastalar genellikle HSCT adayı olarak kabul edilir (McKenzie et al., 2020).

### **Hedefe Yönelik Tedavi**

Geleneksel tedavi yöntemleriyle tam remisyon oranı %85-90 olup uzun dönem sağ kalım oranları %30-50'dir (Jabbour et al., 2015). Nüks önemli bir problem olmaya devam etmektedir (Tavernier et al., 2007). Bu nedenle son yıllarda ALL patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla da yeni hedefe yönelik tedavi seçenekleri geliştirilmeye başlanmıştır (J. H. Park, 2021).

### **Tirozin Kinaz İnhibitörleri**

Ph kromozomu t(9;22) dengeli translokasyon sonucunda oluşan BCR-ABL1 füzyon genini meydana getirir, bu da aşırı miktarda tirozin kinaz aktivitesine yol açar. Tirozin kinazlar, hücre çoğalmasında rol oynayan sinyal iletiminde görev alır ve ATP'den fosfor transferi yaparak işlev görür. Bu fazla üretilen enzimlerin, ALL dahil birçok kanser gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ'ler), tirozin kinazların ATP'ye bağlandığı bölgeye bağlanarak yarışmalı inhibisyon yaparlar. Böylece hücre çoğalması için gerekli sinyal iletimini engellerler (Aslan Candır B. & Dal M.S., 2021).

TKİ kullanılmayan dönemlerde, Ph kromozomu pozitifliği gösteren B-ALL hastalarının uzun vadeli sağkalım oranları genellikle %20'nin altında seyrederken, TKİ kullanımı bu oranları önemli ölçüde artırmıştır (Samra et al., 2020).

İmatinib, nilotinib, dasatinib ve ponatinib gibi TKİ ilaçları, ALL hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tedavi rejimi Ph pozitif ALL hastalarında, induksiyon,

konsolidasyon ve idame aşamalarında kullanılır. Tedavinin amacı, hastada tam yanıt (TY) ve tam moleküler yanıt (TMY) elde etmektir. TMY elde edilen hastalarda, uzun vadeli sağkalım oranlarında anlamlı bir artış gözlemlenmektedir. TKİ kullanım süresine dair kesin veriler olmamakla birlikte, direnç geliştiğinde (farklı bir TKİ'ye geçilerek) veya yan etkiler tolere edilemez hale geldiğinde kullanımına son verilene kadar devam ettirilmesi önerilmektedir (Samra et al., 2020).

Yoğun kemoterapi rejimlerini tolere edemeyecek, >65 yaş fit olmayan hastalarda tedavi toksisitesini azaltmak için düşük yoğunluklu rejimler kullanılmaktadır. Bu düşük yoğunluklu kemoterapi rejimlerine dasatinib eklenmesi ile %96 TY ve %65 TMY elde edilmiştir. Fakat bu hastalarda 5 yıllık sağ kalım %36 olarak bildirilmiştir (Rousselot et al., 2016). Dasatinib yerine nilotinib eklenerek %94 tam yanıt elde edilmiş olup 4 yıllık sağ kalım %47'dir (Rousselot et al., 2016).

Genç hastalarda düşük yoğunluklu kemoterapi rejimlerine TKİ eklenmesi ile toksisitenin azaltılması amaçlı çalışmalar yapılmış olup 5 yıllık sağ kalımlar arasında fark saptanmamıştır. Fakat düşük yoğunluklu rejim alanlarda toksisite daha az gözlenmiştir (Chalandon et al., 2015).

Steroide dasatinib eklenmesi ile özellikle yaşlı hastalarda tam yanıt oranları artmış ve toksisite azalmıştır, ancak moleküler tam yanıtı ulaşılamamış ve tam yanıt süreleri de kısa saptanmıştır (Chiaretti et al., 2015).

### **Anti CD22**

Inotuzumab ozogamisın (InO), sitotoksik antibiyotik olan ozogamisın ile konjuge edilmiş anti CD22 monoklonal antikordur. CD22 pozitif lenfoblastları tanıyarak apoptozise neden olur. En önemli yan etkisi hepatositlerde hasara yol açarak sinüzoidal obstruksiyon sendromudur (Jain et al., 2014).

Ph negatif B-ALL hastalarında monoterapi ve düşük yoğunluklu kemoterapi rejimleri ile kombine edilerek hem yeni tanı hastalarda hem de relaps refrakter (R/R) vakalarda etkinliği gösterilmiş bir ajandır. R/R hastalarda standart kemoterapilerle TY ve uzun dönem sağ kalım oranları düşük olup bu hasta grubunda InO tek ajan olarak kullanıldığında etkili ve güvenli bulunmuştur. R/R B-ALL hastalarında tek ajan olarak kullanıldığında standart tedavi rejimine kıyasla sağ kalımda artış, toplam sağ kalım süresinde yaklaşık 4 ay uzama, remisyon süresinde 1 ay uzama tespit edilmiştir. 2 yıllık sağ kalım ise %23 bulunmuştur (Kantarjian et al., 2019).

Ph pozitif B-ALL hastalarında monoterapide etkinliği ve güvenliği gösterilmiştir (D. Thomas et al., 2012). TKİ ile kombinasyon tedavileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Fakat ponatinib ile kullanımında hepatik toksisitenin artacağı düşüncesi nedeniyle bu kombinasyondan kaçınılmaktadır. R/R, T3151 mutasyonu göstermeyen, Ph pozitif B-ALL

hastalarında bosutinibe InO'in eklendiği kombinasyon çalışmasında; %79 tam yanıt, %55 tam moleküler yanıt izlenmiştir. Toplam sağ kalım süresi 8.2 ay bulunmuştur (Jain et al., 2017).

### **Bispesifik CD3/CD19**

Bispesifik CD3/CD19 monoklonal antikorunu blinatumomab'dır. CD19 pozitif blast hücreleri ile CD3 pozitif sitotoksik T hücrelerinin birbirini tanımasını sağlar. T hücre aktivitesi ile sitotoksikiteye ve blastik hücrenin apoptozisine neden olur. En önemli yan etkileri sitokin salınım sendromu ve nörotoksisitedir. Kombine edilerek hem yeni tanılarda hem de R/R vakalarda etkinliği gösterilmiştir (Topp et al., 2015).

Ph negatif R/R B-ALL hastalarında yapılan çalışmadan tam yanıt %34 olup ortalama sağ kalım süresi standart tedavi uygulananlardan yaklaşık 3 ay daha uzun bulunmuştur. Blinatumomab; standart tedaviden tam yanıt, minimal rezidüel hastalık negatifliği ve sağ kalım süresi olarak üstün bulunmuştur. Yaşlı ve daha önce tedavi almamış hastalarda yapılan çalışmada mini HyperCVD tedavisinin 3 yıllık toplam sağ kalım (%34) oranlarından yüksek olduğu görülmektedir. Blinatumomab tedavisinin, genç hasta grubunda da ilk basamakta kullanıldığı çalışmalar devam etmektedir (Aslan Candır B. & Dal M.S., 2021).

Ph pozitif B- ALL hastalarında ilk tanıda TKİ ve steroid tedavisine kombine edildiği çalışmalar devam etmektedir. Daha önce çoklu kemoterapi rejimleri almış, R/R hastalarında ise monoterapi olarak blinatumomab kullanılanlarda; tam yanıt %36 ve minimal rezidüel hastalık negatifliği %88 bulunmuştur. T1351 mutasyonu olan hastalarda da blinatumomab monoterapisi etkili bulunmuştur (Martinelli et al., 2017).

### **CAR-T Hücre Tedavileri**

Hastadan toplanan otolog T lenfositlerin, genetik olarak CD19 duyarlılığı artırılarak tekrar verilmesi şeklinde uygulanan bir tedavi modelidir. Genetik olarak değiştirilerek CD19 için duyarlılaştırılmış bu CAR-T hücreleri kazanılmış ve edinilmiş immun sistemi aktive ederek tümör hücrelerinde sitotoksik etkiye neden olur. En önemli yan etkileri sitokin salınım sendromu ve nörotoksisitedir.

CAR-T hücre tedavisi, R/R B-ALL hastalarında tek doz infüzyon sonrasında %81 tam yanıt ve tamamında minimal rezidüel hastalık negatifliği saptanmıştır. Bu hücreler hücrelerinin 20 ay boyunca kanda bulunabildiğinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur.

Kemik iliğinde yüksek blast oranı veya ekstramedüller hastalık gibi tümör yükü yüksek olan hastalarda yanıtlar daha kötü olup bu hasta grubunda sitokin salınım sendromu ve nörotoksisite daha sık izlenmektedir.

Yanıt oranlarını ve sağ kalımı artırırken yan etkiyi azaltmak amacıyla blinatumomab veya InO tedavileri ile kombine verilmesi planlanmış ve bu kombinasyonlar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (Aslan Candır B. & Dal M.S., 2021).

## **Anti CD20**

Prekursör B-ALL hastalarında %30-50 oranında CD20 ekspresyonu görülmektedir. Anti CD20 monoklonal antikörlerin standart kemoterapilere eklenmesinin tam yanıt ve sağ kalım oranlarını artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Rituximab anti CD20 monoklonal antikör olup, CD20 pozitif (%20) prekürsör B-ALL hastalarında HyperCVAD kemoterapisine eklenmesinde tam yanıtta yaklaşık %27 artış ve 3 yıllık sağ kalımda %32'lik artış saptanmıştır. Ancak 60 yaş üzeri hasta grubunda myelosupresyon ilişkili ölümlerde artış saptanmıştır.

60 yaş altı hastalar anti CD20 kombinasyonundan yarar görürken 60 yaş üstü hasta grubunda bu yarar gözlenmemiştir. 60 yaş altı CD20 pozitif B-ALL hastalarında rituximab etkinliğini inceleyen randomize kontrollü çalışmada yan etkilerde anlamlı bir fark izlenmemiştir.

İkinci nesil anti CD20 monoklonal antikör olan ofatumomab tedavisinin HyperCVAD rejimine eklenmesinin incelendiği çalışmada hastalısız sağ kalım ve toplam sağ kalım oranlarının CD 20 ekspresyon düzeyi arasında anlamlı fark gözlenmezken, bu sonuçların önceki rituksimab/HyperCVAD çalışma sonuçlarına benzer olduğu görülmüştür (Aslan Candır B. & Dal M.S., 2021).

### **2.2.6.2. AML Tedavisi**

1970'lerin sonlarına doğru geliştirilen ve yakın zamana kadar standart kabul edilen tedavi; sitarabin ve antrasiklini içeren yoğun kemoterapi ve hipometile edici ajanlarla sınırlıydı. Bu 3+7 rejimi (3 gün daunorobisin veya idarubisin ve 7 gün sitarabin) olarak yaygın kullanılmıştır. Ancak bu rejimin 5 yıllık sağ kalım oranları 60 yaşın altındaki hastalarda %30-35, 60 yaşın üstündeki hastalarda ise %10-15'tir (Fernandez H.F et al., 2009).

AML, çeşitli prognozlara sahip bir dizi alt tipe sahiptir ve hasta yaşına, komorbiditelere ve hastanın hedeflerine bağlı olarak çeşitli tedavi düzenlemelerini gerektirir. Örneğin, APL, kemoterapi içermeyen bir rejim olan ATRA ve arsenik trioksit kombinasyonu ile %80'in üzerinde kür elde edebilir (Ravandi et al., 2009). Ancak, geleneksel tedavi yöntemleri sadece AML blast hücrelerini hedeflemez, aynı zamanda normal hücrelere de zarar vererek toksisiteye yol açar (H. Liu, 2021).

Allojenik veya otojenik kemik iliği nakli şu anda AML'li çoğu hastada uzun süreli (10 yılın üzerinde) hastalısız bir sağkalım potansiyeli sunan tek terapötik seçenektir (McKenzie et al., 2020).

### **Hedefe Yönelik Tedavi**

Yoğun kemoterapinin üstünlüğünün eksik olduğu durumları gösteren retrospektif analizler mevcuttur. Bu nedenle yaşlı hastalarda uygulanan düşük yoğunluklu tedavi rejimlerinin genç hastalara da sunulması istenmektedir.

Son yıllarda, yaygın AML mutasyonları için yapılan genom profillemeye çeşitli AML formlarında kritik olan hücresel sinyal yollarını hedefleyen molekülleri tanımlamıştır. Ancak bu ajanlar tek başına kullanıldıklarında orta antilösemik etki göstermektedir. Fakat hipometile edici ajanlar veya non intensif/intensif tedavi ile birleştirildiklerinde anlamlı bir iyileşme mevcuttur. Bu yeni terapiler, tedaviye yeterince yanıt verebilecek hastaların daha erken tespitini sağlayıp AML tedavisinin geleceğini daha umut verici kılmaktadır (Jaramillo & Schlenk, 2023).

### **FLT-3 inhibitörleri**

AML'li hastalarda FLT3 mutasyonları, genellikle daha genç hastalarda daha sık görülen genetik anormalliklerdir. Bu mutasyonlar iki ana türde olup ITD ve TKD mutasyonlarıdır. ITD mutasyonu, hastaların %10-25'inde görülen ve nükleotid dizilerinin farklı uzunluklarda ve eklenme yerlerinde çoğalmasına neden olan mutasyonlardır. Daha yüksek allelik oranlarına sahip hastalarda klinik sonuçlar daha kötüdür (Schlenk & Kayser, 2018). Tirozin kinaz tek nükleotid varyantları ise hastaların %5-10'unda görülür; bunlar, özellikle NPM1 mutasyonları veya core-binding ile birlikte meydana geldiklerinde daha olumlu bir prognozla ilişkilidir (Jaramillo & Schlenk, 2023).

Tip 1 inhibitörler; midostaurin, gilteritinib ve crenolanib gibi daha az seçici tirozin kinaz inhibitörleridir, oysa tip 2 FLT3 inhibitörü olan quizartinib, FLT3'e ve özellikle FLT3-ITD'ye karşı yüksek özgüllük gösterir (Aikawa T et al., 2020). Midostaurin şu anda, FLT3 mutasyonlu yeni tanı konmuş AML'li hastalarda, standart yoğun tedaviye kıyasla tüm sağkalım sonuçları için üstün sonuçlar göstermiş tek tirozin kinaz inhibitörüdür. Ancak midostaurin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık dörtte biri, yoğun indüksiyon tedavisi ile refrakter olmuş, konsolidasyon ve bakım tedavisi uygulanmasına rağmen 2 yıl içinde nüks oranı %40'ı aşmıştır. Bu nedenle, yeni tedavi seçeneklerine acil bir ihtiyaç vardır. (Jaramillo & Schlenk, 2023). Ayrıca yaşlı hastalarda gençlerden daha sık vasküler komplikasyonlar (%21), metabolizma ve beslenme bozuklukları (%38) görülmüştür (Döhner et al., 2022).

Gilteritinib ile tedaviye bağlı ciddi advers olaylar ve ilacın kesilmesine neden olan advers olaylar mevcuttur. Ve özellikle 65 yaşın üzerindeki hastalarda daha sık görülmüştür. Bu nedenle gilteritinib ve yoğun kemoterapi rejimleri ile tedavi edilen yaşlı hastalarda özel önlemler alınmalıdır (Erba et al., 2023).

Quizartinib, yüksek potensli ve seçici ancak tersine dönebilen bir tip 2 FLT3 inhibitörüdür. FLT3 kinaz aktivitesini engelleyerek reseptörün otofosforilasyonunu önler,

FLT3-ITD'ye bağılı hücre çoğalmasını bloke eder ve FLT3-ITD mutasyonlu kök hücrelerin olgun dolaşan hücrelere farklılaşmasını artırır (Daver et al., 2019). Tedavi edilen yüksek allel frekanslı yüksek riskli hastalarda sadece %20'lik bir risk azalması mevcut olup yaklaşık %47'lik bir terapötik fayda elde ettiği gösterilmiştir (Jaramillo & Schlenk, 2023).

### **IDH inhibitörleri**

IDH1 ve IDH2, isositratın alfa-ketoglutarata oksidatif dekarboksilasyonunu katalize eden ve dolayısıyla Krebs döngüsünün önemli bileşenleri olan NADP+ bağımlı enzimlerdir ve yeni tanı konmuş AML hastalarının yaklaşık %20'sinde bulunmaktadır (Jaramillo & Schlenk, 2023).

Ivosidenib, mutasyona uğramış IDH1'in oral küçük molekül inhibitörüdür. Relaps veya refrakter AML'li yetişkin hastaların tedavisi için onaylanmış olup yanıt oranı %39,1 yeni tanı konmuş AML'de ise %55,9'dur (DiNardo et al., 2018).

Enasidenib, mutasyona uğramış IDH2'nin oral, selektif bir inhibitörüdür ve FDA tarafından relaps veya refrakter IDH2-mutasyonlu AML'li yetişkin hastaların tedavisi için onaylanmış olup yanıt oranı %40,3'dür.

Yeni tanı konmuş IDH1 veya IDH2 mutasyonlu AML'li hastalara ivosidenib/enasidenib ile kombinasyon halinde indüksiyon tedavisi uygulandığında yanıt oranı IDH-1 mutasyonlularda %72, IDH-2 mutasyonlularda ise %63 idi. Daha yaşlı hasta popülasyonda tedavi iyi tolere edildi ve ilk klinik sonuçlar cesaret verici (Stein EM et al., 2021) olup daha fazla değerlendirmeye ihtiyaç duyulmaktadır. IDH inhibitörleri ile azasitidin çalışmalarının sonuçları da olumlu olmuş olup yanıt oranı %53 ile yoğun tedavi ile görülen orandan daha düşüktü (Montesinos et al., 2022).

### **Anti CD33**

İnsan immünoglobulin G4 antikoru (GO), CD33'e karşı yönlendirilmiş ve hidrolizlenebilir bir bağlayıcı aracılığıyla DNA toksini kalikemiasin ile bağlanır. GO/CD33 kompleksleri lizozomlara internalize edilir, kalikemiasin salınır ve tek ve çift sarmal DNA kırıklarını teşvik ederek hücresele ölümü destekler.

NPM-1 mutasyonlu AML vakalarında indüksiyon tedavisi ve GO karşılaştırıldığında sağkalımda anlamlı farklılık saptanmadı. Fakat indüksiyon tedavisine eklenmesiyle relaps oranlarında azalma izlendi. Ancak GO özellikle yaşlı hastalarda geniş bir toksisite spektrumuna sahiptir. Yaşlı nüfusta tedaviye GO eklenmesi sağkalım ve relapsa hiçbir fayda sağlamamış olup 30 ve 60 günlük mortalite oranları daha yüksek olmuştur (Jaramillo & Schlenk, 2023).

## **NPM-1**

Nükleus-sitoplazmik geçiş yoluyla epigenetik hücrenel düzenlemeye dahil olan bir nükleer fosfoproteindir.

NPM1 genindeki mutasyonlar, AML hastalarının %30'unda meydana gelir ve standart yoğun kemoterapiye olumlu bir yanıtla ilişkilidir. NPM1 mutasyonu taşıyan hastalar için tedaviye yanıt oranı %93 ve 2 yıllık sağ kalım %75 ve yaşlı uyumsuz hasta grubunda 30 günlük erken mortalite ise %3'tür. Ayrıca non intensif (aza-ven) tedaviye eklendiğinde intensif kemoterapiye eşdeğer veya hatta üstün olabileceği olasılığını ortaya koymaktadır. Ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Jaramillo & Schlenk, 2023).

### **2.3. İmmun Kontrol Noktası Reseptörleri**

Kanser hücrelerinde normal hücrelerde bulunmayan tümör neoantijenlerinin ekspresyonu görülür. İdeal durumda, bağışıklık hücreleri bu yeni antijenleri tanır ve öldürür. Bu süreç Chen ve Mellman tarafından açıklanmış olup kanser-bağışıklık döngüsü olarak birkaç adımda anlatılmaktadır.

İlk olarak, kanser neoantijenlerinin tümör mikroçevresine (TME) dağılımı kanser hücre ölümünü takiben gerçekleşir. Ardından, salınan kanser neoantijenleri dendritik hücreler tarafından yakalanır ve işlenir, işlenmiş neoantijenler MHC I veya II molekülleri ile bir kompleks olarak sunulur. Sonrasında T lenfositlerin kanser neoantijenlerine karşı uyarılması ve aktivasyonu gerçekleşir. Bu olay antijen sunucu hücrelerin lenfoid organlarda daha yoğun olması nedeniyle periferik lenfoid organlarda gerçekleşir. Uyarılma ve aktivasyonun ardından, etkinleştirilmiş etkin T hücreler, kan damarları aracılığıyla tümör bölgesine göç eder. Tümör bölgesinin yakınına geldiğinde, endotelden geçip TME'e sızar ve MHC I molekülünde sunulan neoantijenleri tanıyarak kanser hücrelerine bağlanır ve sitotoksik moleküller, granzim veya perforin gibi enzimler ile kanser hücrelerinin apoptozunu indükler. Fakat kanser hücreleri ve TME'deki immünsüpresif hücreler, etkin T hücrelerinin uygun şekilde işlev görmesini engellemek için bağışıklık inhibisyon sinyallerine neden olur. Kanser-bağışıklık döngüsü bağlamında, immün kontrol noktası inhibitörleri disfonksiyonel T hücrelerini işlevsel hale getirip tümör hücrelerinin apoptozunu indüklemeyi amaçlar (Ok & Young, 2017).

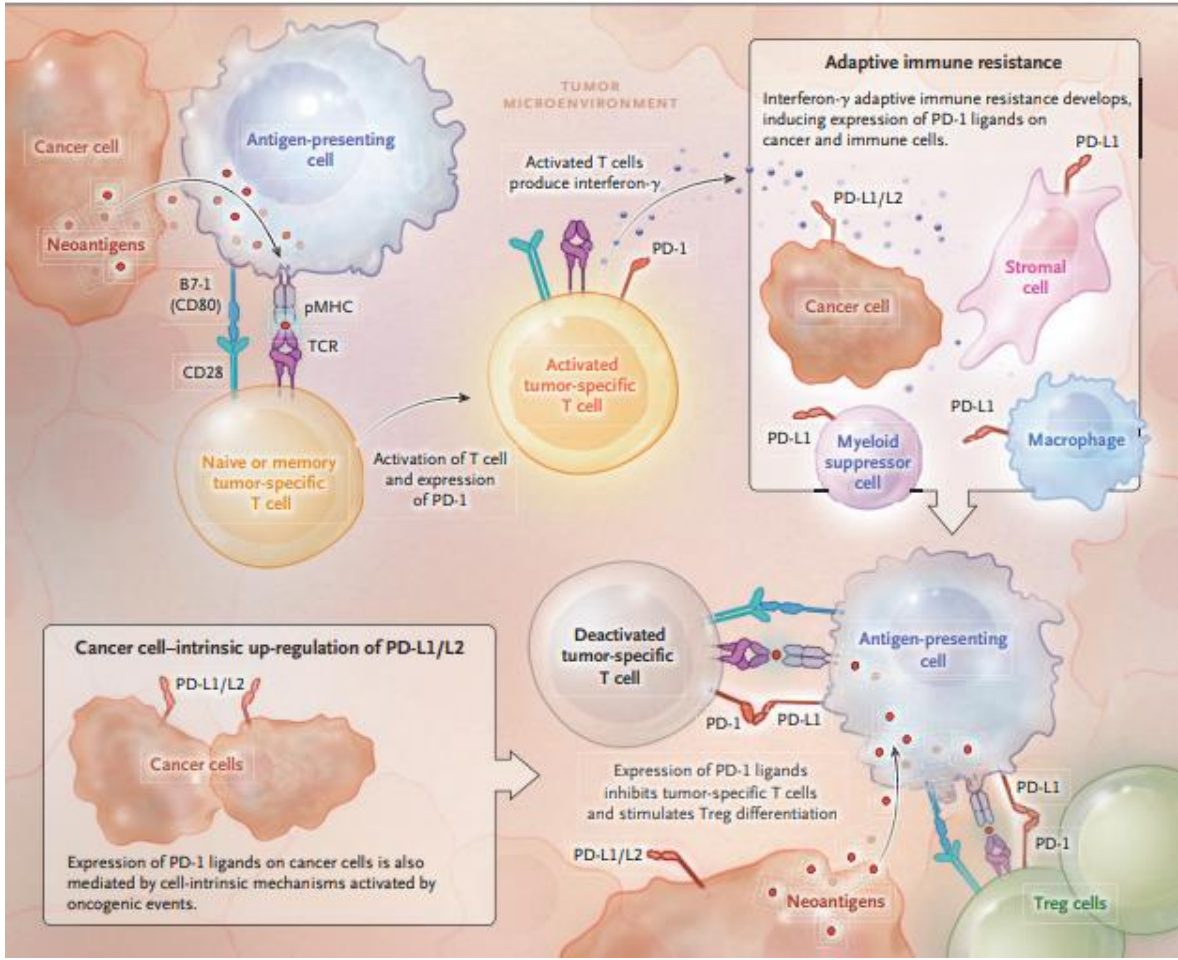
İmmün kontrol noktası reseptörü olan PD-1, kromozom 2q37.3 üzerinde bulunan PDCD1 geni tarafından kodlanır. Ishida ve arkadaşları tarafından apoptozu indükleyen gen araştırmaları esnasında bulunmuştur. Başlıca naiv ve aktive B lenfositler, efektör T lenfositler, regülatuar T lenfositler, NK hücreleri ve myeloid dendritik hücreler üzerinde bulunur. Az miktarda monositler üzerinde de mevcut olmakla birlikte istirahatteki T hücrelerinde bulunmaz. Fakat bu hücrelerin aktivasyonu sonrasında eksprese edilebilirler (Ishida et al., 1992).

1999-2000 yıllarında bulunan PD-L1 (B7-H1, CD274) ve 2001 yılında bulunan PD-L2 (B7-DC, CD273); PD-1'in ligandlarıdır (Freeman et al., 2000). CD274 geni kromozom 9p 24.1 üzerinde bulunup PD-L1'i kodlarken yine aynı bölgede bulunan CD273 (PDCD1LG2 geni) ise PD-L2'yi kodlar (Messal et al., 2011). PD-L1 ve PD-L2; aktive T helper, T sitotoksik, monosit, myeloid dentritik hücreler, endoteller ve plasental sinsityotrofoblastlarda bulunur (Latchman et al., 2001). Hematopoetik hücrelerde, PD-L2'nin interlökin-4 uyarımı ile dendritik hücrelerde ve makrofajlarda indüklenebileceği ve aktive T hücrelerinde, Th-2 hücrelerinde ve belirli B hücre alt tiplerinde eksprese edildiği bildirilmiştir (Messal et al., 2011).

İmmun sistem hemostazı hücre reseptörleri ve onların ligandlarının etkileşimi sonucu oluşan stimulatuar ve inhibitör uyarılar ile düzenlenir. T hücrelerinin antijene bağımlı uyarımı TCR ve MHC proteinleri ile antijenden bağımsız uyarımı ise kostimulatuar ve koinhibitör proteinler aracılığı ile gelişir. Başlıca rol oynayan kostimulatuar protein CD 28, inhibitör proteinler ise T hücre immunglobulin, TIM-3, LAG-3, PD-1, CTLA-4'dür (Ok & Young, 2017).

İmmun sistemden kaçış; tümör hücresi üzerinde artmış PD-L1/PD-L2 reseptörü ile aktive T hücreleri üzerinde eksprese edilen inhibitör reseptörler (TIM-3, LAG-3, PD-1, CTLA-4) arasındaki etkileşim ile olmaktadır. Tümör hücresindeki PD-L1/PD-L2 T lenfositteki PD-1'e bağlanması ile T hücrelerini fonksiyonel olarak baskılar. Böylece T lenfositlerin proliferasyonu ve sitotoksik etkileri inhibe edilir (Ok & Young, 2017).

T lenfositlerin aktivitelerini yeniden kazanması için PD-1 ile PD-L1/PD-L2 arasındaki etkileşimin ortadan kaldırılması gereklidir. Bu amaç ile PD-1 ve PD-L1'e karşı monoklonal antikorlar geliştirilmiştir. PD-1 ve PD-L1 etkileşiminin monoklonal antikorlar ile ortadan kaldırılması ile T hücrelerinin sitotoksik aktivitelerini ve sitokin salgılama özelliklerini yeniden kazandırır. Günümüzde PD-1'e karşı geliştirilen monoklonal antikorlar nivolumab, pembroluzumab ve cemiplimab olup PD-L1'e karşı ise avelumab, durvalumab ve atezolizumab monoklonal antikorları geliştirilmiştir (Bolaman A.Z., 2020).



**Şekil 2. 6: Tümör Mikroçevresinde PD-1 ve Ligantlarının Ekspresyonuyla Tümör-Spesifik T Hücresi Fonksiyonunun İnhibisyonu (Boussiotis, 2016)**

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Olguların Belirlenmesi, Hazırlanması ve Histomorfolojik inceleme

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarında 2017-2023 yıllarında tanı almış, ek hastalığı (romatolojik ve otoimmün hastalıklar) ve non-hematolojik malignite nedeniyle anti PD-1/anti PD-L1 ajan kullanan vakalar dışlandıktan sonra 41 Akut Lenfoblastik Lösemi ve 55 Akut Myeloid Lösemi hastasının ilk tanı aldıkları kemik iliği biyopsisi blokları ve lamaları, kemik iliği aspiratları, imprintleri ve periferik yaymaları arşivden çıkartılarak histopatolojik olarak tekrar gözden geçirildi.

Kemik iliği biyopsi materyalleri %10'luk formaldehit tespiti sonrası distile su ile hazırlanmış %10'luk formik asit ile doku hacminin en az 50 katı olacak şekilde yaklaşık 24 saatlik maruziyet ile dekalsifiye edildi. Olympus CX43 markalı ışık mikroskopu ile rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar yeniden değerlendirildi. Hastane otomasyon sisteminden hastalara ait genetik, laboratuvar ve klinik bulgular elde edildi. Arşiv preparatlarının incelenmesi ile kemik iliği selülaritesi ve blastik hücre oranı belirlendi.

Çalışmada kullanılan parametreler aşağıdaki şekilde sınıflandırılarak değerlendirildi.

**Yaş:** Çalışmaya 18 yaş üzeri hastalar dahil edildi.

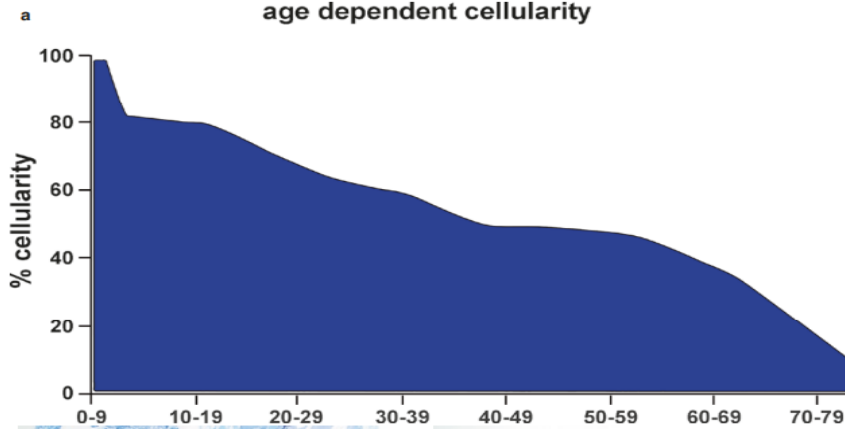
**Cinsiyet:** Kadın ve erkek olarak 2 gruba ayrıldı.

**Histomorfolojik Bulgular:** Vakalar AML ve ALL olarak ikiye ayrıldı. Her vaka için kemik iliği selülaritesi (Şekil 3.1) yüzdesel (%) ve hiposelüler-normoselüler-hiperselüler olarak değerlendirildi. Blastik hücre oranı yüzdesel olarak değerlendirildi.

**Laboratuvar Bulguları:** İlk tanı anındaki hemoglobin (Hb), WBC ve Plt sayısı, LDH, Ürik asit, potasyum (K), kalsiyum (Ca), Ferritin, CRP değerleri kaydedildi.

**Flow Sitometri Bulguları:** FAB sınıflamasına göre sınıflandırıldı.

**Genetik Bulgular:** İlk tanı sırasında alınan kemik iliği aspiratından FISH ile değerlendirilen CBF/MYH11, AML1/ETO, 5qdel, 53 del, 7q del, PML/RARA, BCR/ABL, MLL, CYP21A2, 20q del, p16 del, IGH, TEL/AML1, c-myc, 13q14.3 del'ları var/yok olarak sınıflandırıldı.



**Şekil 3. 1: Yaşa Göre Kemik İliği Selülarite Değerlendirmesi**

**Risk Grubu:** AML için ELN 2022 risk sınıflaması (Tablo 3.1) kullanılarak düşük, orta ve yüksek risk olarak sınıflandırıldı. ALL için ise farklı çalışma grupları risk faktörlerini birbirinden küçük farklılıklarla tanımlamış olması nedeniyle Türk Hematoloji Derneğinin 2018 Akut Lösemiler Tanı ve Tedavi Kılavuzundaki sınıflama (Tablo 3.2) kullanılarak düşük ve yüksek risk olarak sınıflandırıldı.

**Relaps/Refrakter vaka:** Hastaların tanı anından sonra alınan kemik iliği biyopsi ve aspirasyon materyalleri ile değerlendirme yapıldı. Relaps veya refrakter ise 1 değil ise 0 olarak sınıflandırıldı.

**Takip süresi:** Ölen hastalar için; hastanın ilk tanı tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre, yaşayan hastalar için ise ilk tanı tarihi ile son kontrol tarihi gün-ay-yıl olarak kaydedildi ve aradaki süre hesaplandı.

**Sağ kalım süresi:** Ölen hastalar için; hastanın ilk tanı tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre gün-ay-yıl olarak kaydedilerek hesaplandı. Yaşayan hastalar için ise ilk tanı tarihi ile 29.02.2024 tarihi arasındaki süre hesaplandı.

**Tablo 3. 1: AML'de ELN 2022 Risk Sınıflaması (Shimony et al., 2023)**

<b>RİSK SINIFLAMASI</b>	<b>GENETİK</b>
<b>Düşük Risk</b>	<p>*t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1a *inv(16)(p13.1q22) ya da t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB:: MYH11 * FLT3-ITD içermeyen NPM1 mutasyonu *Bi-allel veya monoallel olmasına bakılmaksızın bzip bölgesini etkileyen CEBPA mutasyonu</p>
<b>Orta Risk</b>	<p>*FLT-ITD (allele ve NPM1 mutasyonu bakılmaksızın) *t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A *Düşük risk veya yüksek risk olarak sınıflandırılmayan sitogenetik ve/veya moleküler anormallikler</p>
<b>Yüksek Risk</b>	<p>*t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214 *t(v;11q23.3)/KMT2A rearranjmanı (KMT2A-PTD hariç) *t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 *(8;16)(p11;p13)/KAT6A::CREBBP *inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) *t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1) rearranjmanı *-5 veya del(5q); -7, -17/abn(17p) *Kompleks karyotip (3 ve daha fazla kromozomal anomali) *ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, veya ZRSR2f Mutasyonu *TP53 mutasyonu (Varyant Allel ≥10%)</p>

**Tablo 3. 2: ALL'de Yüksek Risk Faktörleri (Türk Hematoloji Derneği, 2018)**

<b>Yaş</b>	>40/55/65
<b>Lökosit (x10<sup>9</sup>/L)</b>	>30 (B-dizisi için)/>100 (T-dizisi için)
<b>İmmünofenotipik özellikler</b>	Pro-B/erken ve olgun T Sitogenetik (karyotip)
<b>Sitogenetik (karyotip)</b>	Ph+/t(4;11)+/diğer kötü risk sitogenetikler
<b>Genetik</b>	BCR-ABL1+/MLL+/PBX-E2A+
<b>Diğer</b>	Merkezi Sinir Sistemi tutulumu
<b><u>Yanıt kriterleri</u></b>	
<b>Tam Yanıt ulaşma zamanı (kür sayısı)</b>	>1 kür (geç tam yanıt)
<b>Minimal rezidüel hastalık (moleküler/lösemi ile ilişkili fenotip)</b>	Minimal rezidüel hastalık+post-indüksiyon (≥%0,01, tedavinin 3.-6. ayında)

### 3.2. İmmunhistokimyasal İnceleme

Seçilen vakaların blokları immünohistokimyasal çalışma için arşivden çıkarıldı. Pozitif şarjlı lamlara daha fazla vakada antikor çalışılabilmesi için 3-4 farklı dokudan her lama birer kesit (ortalama 3 mikron kalınlığında) olmak üzere izinli lama alındı.

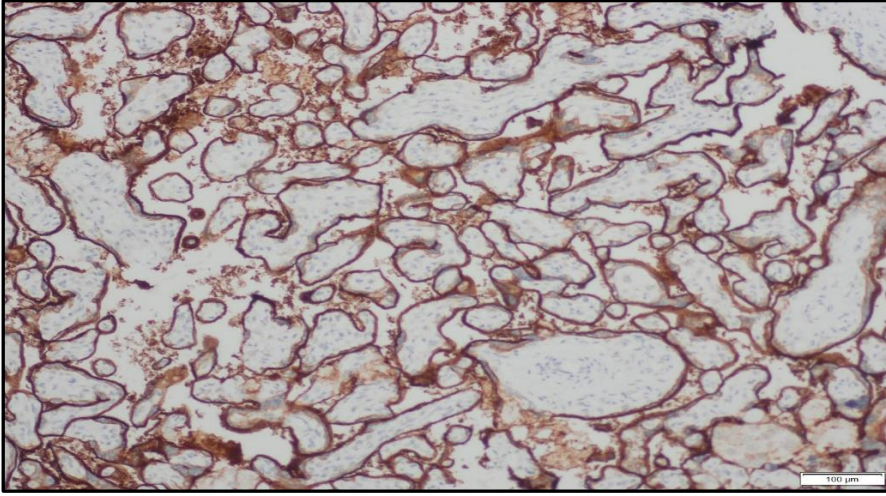
Temizleme ajanı ile 25°C'de 1 dakika ve deiyonize su ile 5 saniye yıkama ile deparafinizasyon sağlanmıştır. 30 dakika sitrat buffer inkübasyonu 97°C'de uygulanmıştır. İmmunhistokimyasal boyama için Dako Omnis otomatik immünohistokimya cihazına alınmıştır. PD-L1 (klon 22C3, Dako Denmark) ve PD-L2 (Dako Denmark) için 30 dakika antikor süresi ile boyama gerçekleştirilmiştir. Lamlar kurutulup ksilol bazlı kapatıcı ile kapatıldı. İmmunhistokimyasal antikorların özellikleri (Tablo 3.3) aşağıda belirtilmiştir.

**Tablo 3. 3: İmmunhistokimyasal PD-L1 ve PD-L2 boya özellikleri**

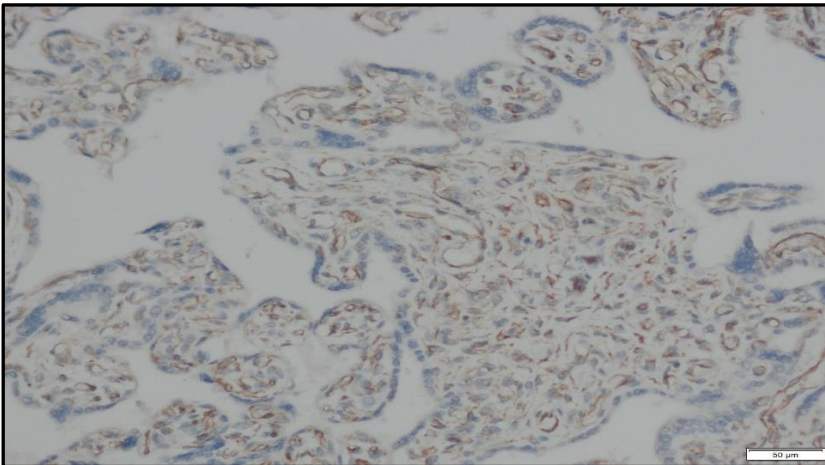
<b>Antikor</b>	<b>PD-L1</b>	<b>PD-L2</b>
<b>Antijen açığa çıkarma yöntemi / süresi</b>	Sitrat ile 97°C/30 dk	Sitrat ile 97°C/30 dk
<b>Konak</b>	Fare	Tavşan
<b>Klonalite</b>	Monoklonal	Poliklonal
<b>Klon</b>	22C3	-
<b>İzotip</b>	IgG1	IgG
<b>Dış kontrol</b>	Plasental sinsityotrofoblast	Plasental sinsityotrofoblast
<b>İç kontrol</b>	Endotel	Endotel
<b>Boyama yeri</b>	Sitoplazmik granüler/membranöz	Sitoplazmik granüler/membranöz
<b>Dilüsyon</b>	1:50	1:500

Hazırlanan kesitler ışık mikroskobu (Olympus CX43, Tokyo, Japan) altında değerlendirildi. PD-L1 (Şekil 3.2) ve PD-L2 (Şekil 3.3) için plasental sinsityotrofoblastlar kontrol olarak kullanıldı. Kemik iliği biyopsilerinde ise endotellerdeki boyanma iç kontrol olarak kabul edildi. Membranöz ve/veya sitoplazmik granüler boyanmalar pozitif olarak değerlendirildi. Blastik hücrelerdeki PD-L1 ve PD-L2'nin boyanma oranları yüzdesel olarak belirlendi ve yüzde oranlarına göre sınıflandırıldı.

PD-L1;  $\leq$ %1 olan olgular PD-L1 negatif,  $>$ %1 olan olgular ise PD-L1 pozitif kabul edildi. PD-L2 ekspresyonları ise  $<$ %10 negatif, %10-50 düşük pozitif  $\geq$ %50 ise yüksek pozitif kabul edilmek üzere 3 grupta değerlendirildi.



**Şekil 3. 2: İmmunhistokimyasal PD-L1'in plasental sinsityotrofoblastlardaki membranöz ekspresyonu**



**Şekil 3. 3: İmmunhistokimyasal PD-L2'nin endotellerde sitoplazmik granüler/membranöz boyanması**

### 3.3. Etik Kurul Kararı ve Finansal Destek

Çalışmamız 20 Ocak 2023 tarihli, 168 sayılı T.C. Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Etik Kurulunun 2023/4147 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Proje masrafları; Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinatörlüğü tarafından 23TU18008 numaralı proje olarak karşılanmıştır.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın istatistiksel analizi International Business Machines (IBM) Statistical Product and Service Solutions (SPSS) Statistics yazılım programı 24.0 versiyonu ile yapıldı. Sayısal verilerin dağılım özellikleri Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İki grup karşılaştırmaları Bağımsız Örneklem T ve Mann Whitney U testleri; ikiden fazla grup karşılaştırması ise Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde (%) ile tanımlandı ve ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Cutt-of değeri, sensivite ve spesifite belirlemek için Receiver Operator Characteristik (ROC) eğrisi kullanıldı. Korelasyon analizi normal dağılan veriler için Pearson, normal dağılmayan ve kategorik veriler için Spearman korelasyon testi uygulandı. Spearman korelasyon katsayısı ( $\rho$ ) 0,2-0,4; zayıf, 0,4-0,6; orta, 0,6-0,8; güçlü, 0,8-1,0; çok güçlü ilişkili olarak yorumlandı.

Sağ kalım Kaplan Meier yöntemiyle hesaplandı ve grupların sağ kalıma etkisi long rank testi ile değerlendirildi. Sağ kalımı etkileyen faktörlerin değerlendirmesi için tek değişkenli Cox Regresyon analizi kullanıldı.

P değerinin  $\leq 0,05$  olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2017-2023 yıllarında ALL ve AML tanısı konulan 96 hasta dahil edildi. Bu hastaların 41 (%42,7)'i ALL, 55 (%57,3)'i ise AML tanılıydı. ALL tanılı hastaların 7 (%17,1)'si, AML'lilerin ise 10 (%18,2)'u R/R idi (Tablo 4.1).

Tüm hastaların 44 (%45,8)'ü kadın, 52 (%54,2)'si erkek ve yaş ortalaması  $53,7 \pm 19,2$  yılıydı. ALL hastalarının 21 (%51,2)'i kadın, 20 (%48,8)'i erkek; AML hastalarının ise 23 (%41,8)'ü kadın, 32 (%58,2)'si erkekti. ALL hastalarının yaş ortalaması AML hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla  $44,6 \pm 17,2$  ve  $57,1 \pm 18,1$  yıl,  $p:0,001$ ) (Tablo 4.1).

İki hastalık arasında cinsiyet dağılımları benzer olup kendi içlerinde de kadın erkek oranı yaklaşık olarak eşitti (Tablo 4.1).

Tanı anındaki blast oranı ALL hastalarında daha yüksek oranda bulundu (Sırasıyla %80 ve %70  $p:<0,001$ ). Kemik iliği selülaritesi değerlendirildiğinde ALL hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Sırasıyla %95 ve %90,  $p:0,003$ ). Hastaların tanı anında periferik kanda bakılan LDH değeri ALL hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu ( $654$  ve  $428$ ,  $p:0,39$ ) (Tablo 4.1).

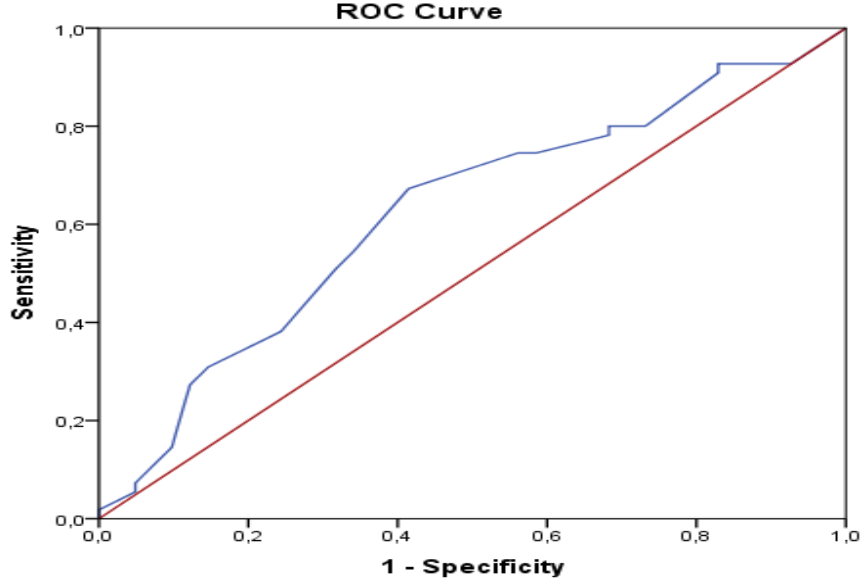
Diğer bakılan cinsiyet, R/R'lik durumu, WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ), Hb (g/dL), PLT ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ), ürik asit (g/dL), K (mEq/L), Ca (mg/dL), ferritin (ng/mL), CRP laboratuvar bulguları ile AML ve ALL arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.1).

PD-1 ligand ekspresyonlarına yüzdesel olarak bakıldığında PD-L1 ekspresyonu AML ve ALL hastaları arasında benzerken, PD-L2 ekspresyonu AML hastalarında anlamlı olarak yüksek saptandı (Sırasıyla %30 ve %15,  $p:0,04$ ).

ALL ve AML hastalarında PD-L2 ekspresyon düzeylerinin AML lehine yüksek bulunması üzerine optimal Cut-off değeri belirlemek için ROC analizi yapıldı. Buna göre optimal Cut-off değeri %17,5 bulundu (Sensivite %68, spesifite %59, AUC: 0,623, %95 GA:0,509-0,736,  $p:0,04$ ). ROC analizi grafiği şekil 4.1'de gösterildi.

**Tablo 4. 1: Hastaların Epidemiyolojik, Tanısal ve Temel Laboratuvar Bulguları**

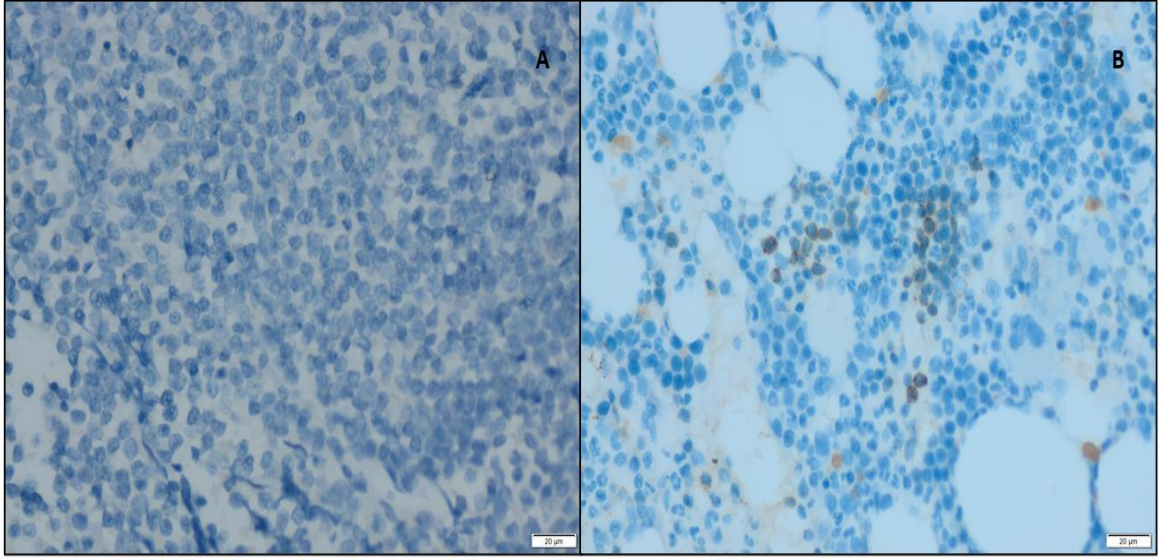
Parametre	Tüm Hastalar (N:96)	ALL (n:41)	AML (n:55)	P*
<b>Cinsiyet, n (%)</b>				0,360 <sup>a</sup>
<b>Kadın</b>	44 (45,8)	21 (51,2)	23 (41,8)	
<b>Erkek</b>	52 (54,2)	20 (48,8)	32 (58,2)	
<b>Yaş, ortalama (St.Sapma)</b>	<b>53,7±19,2</b>	<b>44,6±17,2</b>	<b>57,1±18,1</b>	<b>0,001<sup>b</sup></b>
<b>Relaps/Refrakter, n (%)</b>				0,888 <sup>a</sup>
<b>Var</b>	17 (17,7)	7 (17,1)	10 (18,2)	
<b>Yok</b>	79 (82,3)	34 (82,9)	45 (81,8)	
<b>Blast oranı (%), medyan (En küçük-En büyük)</b>	<b>80 (20-95)</b>	<b>80 (20-98)</b>	<b>70 (12-95)</b>	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>
<b>PD-L1 (%), medyan (En küçük-En büyük )</b>	2 (0-40)	2 (0-40)	0 (0-40)	0,445 <sup>c</sup>
<b>PD-L2 (%), medyan (En küçük-En büyük)</b>	<b>25 (0-90)</b>	<b>15 (0-80)</b>	<b>30 (0-90)</b>	<b>0,040<sup>c</sup></b>
<b>Selülarite (%), medyan (En küçük-En büyük)</b>	<b>90 (20-100)</b>	<b>95 (65-99)</b>	<b>90 (20-100)</b>	<b>0,003<sup>c</sup></b>
<b>Selülarite, n (%)</b>				-
<b>Hiposellüler</b>	4 (4,2)	0	4 (7,3)	
<b>Normosellüler</b>	7 (7,3)	2 (4,9)	5 (9,1)	
<b>Hipersellüler</b>	85 (88,5)	39 (95,1)	46 (83,6)	
<b>WBC (x10<sup>3</sup>/µL)</b>	11,6 (0,6-261)	14,2 (1,7-261)	11,3 (0,6-256)	0,432 <sup>c</sup>
<b>Hb (g/dL)</b>	9,1 (5,4±14,9)	10,1±2,8	9,5±2,6	0,316 <sup>b</sup>
<b>PLT (x10<sup>3</sup>/µL)</b>	64,5±47,7	91±87	75,1±72,6	0,333 <sup>b</sup>
<b>LDH (IU)</b>	<b>573(169-13346)</b>	<b>654(169-13346)</b>	<b>428 (165-2866)</b>	<b>0,039<sup>c</sup></b>
<b>Ürik asit (g/dL)</b>	6,6 (2,7-57,3)	7 (3,3-36,3)	5,9 (2,7-57,3)	0,055 <sup>c</sup>
<b>K (mEq/L)</b>	4,0±0,4	4,2±0,4	4,0±0,6	0,332 <sup>b</sup>
<b>Ca (mg/dL)</b>	8,7±0,7	9±0,7	8,7±0,6	0,073 <sup>b</sup>
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	511 (39-4593)	363 (39-2066)	596 (99-4593)	0,167 <sup>c</sup>
<b>CRP</b>	20 (0-1511)	21 (0,8-429)	20 (0,8-1511)	0,937 <sup>c</sup>
*P değerleri, ALL ve AML gruplarının karşılaştırılması sonucudur.				
<sup>a</sup> Pearson Ki-kare Testi				
<sup>b</sup> Bağımsız Örneklem T Testi				
<sup>c</sup> Mann Whitney U Testi				



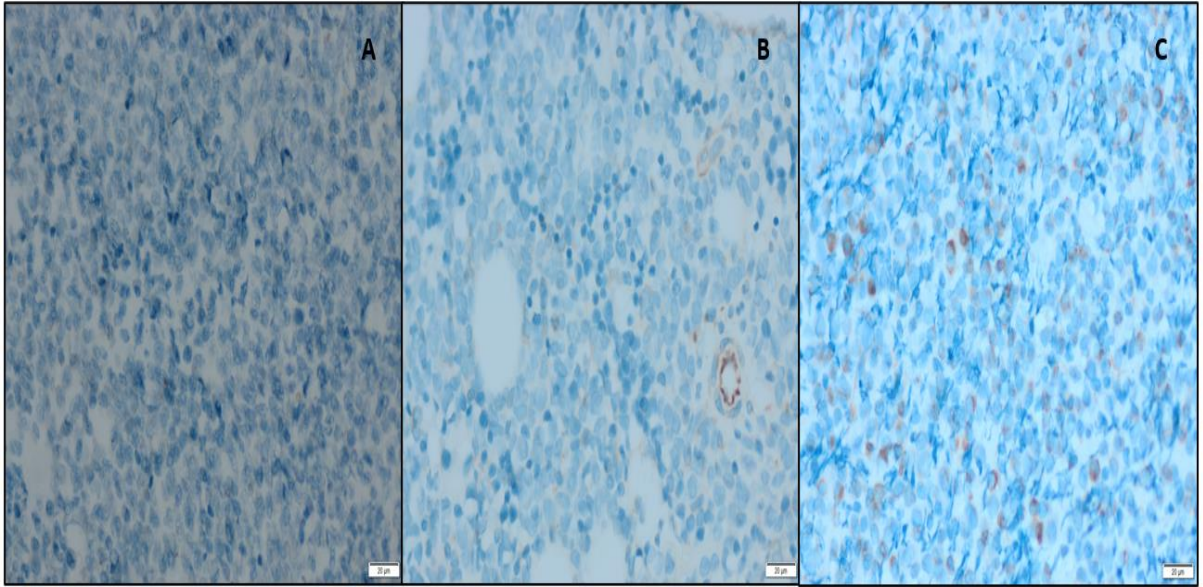
**Şekil 4. 1: ALL ve AML için PD-L2 ekspresyonunun ROC analizi ile cut-off değeri**

PD-L1 ekspresyonu açısından hastalar 2 grupta değerlendirilmiş olup boyanma paterni blastik hücrelerde  $\geq 1$  olan hastalar PD-L1 pozitif,  $< 1$  olan ise PD-L1 negatif kabul edildi. PD-L1 ekspresyonu ALL ve AML hastalarının 23 (sırasıyla %56,1 ve %58,2-istatistiksel olarak benzer)'ünde negatif; ALL hastalarının 18 (%43,9)'inde pozitif AML'lilerin ise 23 (%58,2)'ünde pozitif (Tablo 4.2).

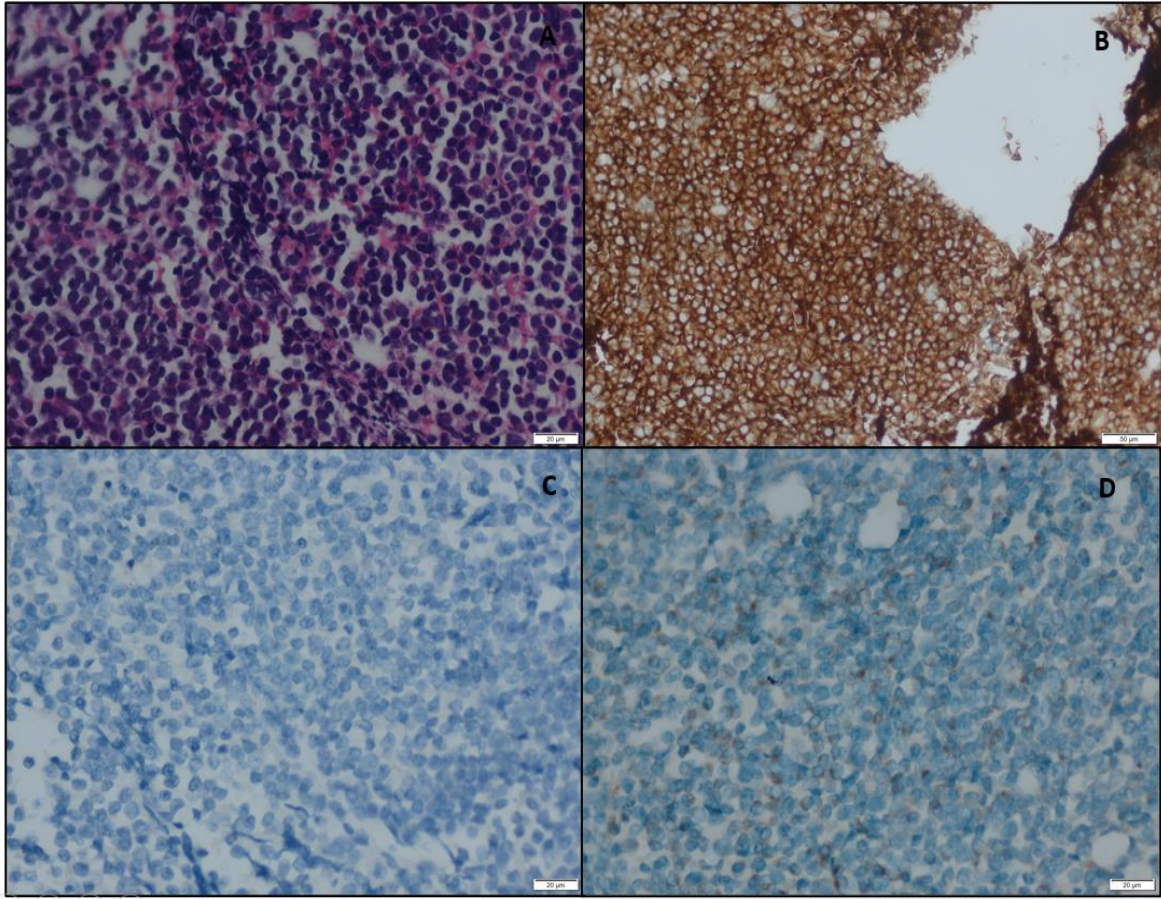
PD-L2 ekspresyonları blastik hücrelerde değerlendirilmiş olup  $< 10$  negatif, %10-50 düşük pozitif  $\geq 50$  ise yüksek pozitif kabul edilmek üzere 3 grupta değerlendirildi. Dağılımları Tablo 4.2'de verilmiştir. PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonlarını gruplandırdığımızda oluşturulan gruplar ile AML ve ALL sıklıkları açısından benzer özellikte bulundu.



**Şekil 4. 2: Blastik hücrelerde PD-L1 ekspresyon düzeyleri**  
(A: PD-L1 negatif, B: PD-L1 pozitif)



**Şekil 4. 3: Blastik hücrelerde PD-L2 ekspresyon düzeyleri**  
A: PD-L2 negatif (0), B: PD-L2 düşük pozitif (1+) ve endotelde iç kontrol, C: PD-L2 yüksek pozitif (2+)



**Şekil 4. 4: Bir olgunun H&E kesiti, CD33, PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonu**

**A: Blastik hücrelerin H&E görüntüsü, B: İmmunhistokimyasal (İHK) CD33 ekspresyonu, C: İHK'sal PD-L1 negatifliği, D: İHK'sal PD-L2'nin yüksek pozitif (2+) ekspresyonu**

**Tablo 4. 2: AML ve ALL'de PD-L1 VE PD-L2 ekspresyonlarının dağılımı**

	ALL (n:41)	AML (n:55)	P*
<b>PD-L1 ekspresyonu,n (%)</b>			0,166
<b>Negatif (&lt;%1)</b>	23 (56,1)	23 (58,2)	
<b>Pozitif (≥%1)</b>	18 (43,9)	32 (41,8)	
<b>PD-L2 ekspresyonu,n (%)</b>			0,161
<b>Negatif (&lt;%10)</b>	11 (26,8)	14 (25,5)	
<b>Düşük pozitif (1+) (%10-%50)</b>	24 (58,5)	14 (43,6)	
<b>Yüksek Pozitif (2+) (≥%50)</b>	6 (14,6)	17 (30,9)	
* Pearson Ki-kare Testi			

Spearman korelasyon analiziyle PD-L1 ve PD-L2 ekspresyon düzeyleri diğer parametrelerle karşılaştırıldı ve tablo 4.3'de verildi. Buna göre PD-L1 ile cinsiyet arasında erkek cinsiyet lehine zayıf korelasyon ( $\rho:0,266$ ,  $p:0,009$ ) ve ferritin ile de pozitif yönde zayıf korelasyon ( $\rho: 0,290$ ,  $p: 0,035$ ) saptandı. PD-L2 ekspresyonu ile lösemi tipi arasında AML yönünde, yaş ve selülarite ile pozitif yönde korelasyon izlendi (Sırasıyla  $\rho:0,211$ ,  $p:0,039$ ,  $\rho:0,302$ ,  $p:0,003$  ve  $\rho:0,207$ ,  $p:0,043$ ) (Tablo 4.3)

Hastaların klinik risk dağılımlarına bakıldığında, ALL hastalarından 20 (%48,8)'si kötü prognostik özellikleri taşıyor, 21 (%51,2)'i taşııyordu. AML hastalarında ise iyi risk, standart risk ve kötü risk grubunda yer alan hasta sayısı sırasıyla; 6 (%10,9), 40 (%72,7) ve 9 (%16,4) bulundu.

Klinik risk gruplarına göre PD-L1 ekspresyonu değerlendirildiğinde; erkek AML hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulundu (medyan 2'ye karşın 0,  $p: 0,003$ ). AML hastalarında; risk grupları, R/R'lik durumu ve selülarite ile PD-L1 ekspresyon değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ALL hastalarında da kötü prognostik faktörler, R/R'lik durumu, cinsiyet ve selülarite ile PD-L1 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.4). Hastaların risk grupları ile PD-L2 ekspresyon paternleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.5). Ancak selülarite değerlendirmesinde hipersellüler hastalar ile hiposellüler ve normosellüler karşılaştırıldığında, hipersellüler hastalarda istatistiksel anlamlı olmasa da PD-L2 ekspresyonu yüksek bulundu [Medyan 20 (0-90)'ye karşın, 5 (0-70),  $p:0,05$ ]. ALL ve AML hastaları ayrı ayrı değerlendirildiğinde de anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.5).

**Tablo 4. 3: PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonlarının diğer parametrelerle korelasyonu**

	PD-L1			PD-L2	
Parametre	Rho katsayısı	P*		Rho katsayısı	P*
Yaş	0,111	0,266		<b>0,302</b>	<b>0,003</b>
Cinsiyet	<b>0,266</b>	<b>0,009</b>		0,141	0,171
Lösemi Tipi	-0,78	0,448		<b>0,211</b>	<b>0,039</b>
Relaps/Refrakter	0,118	0,252		-0,009	0,931
Selülarite (%)	0,086	0,404		0,025	0,810
Selülarite (Kategori)	0,140	0,178		<b>0,207</b>	<b>0,043</b>
Risk grubu	0,010	0,922		0,145	0,158
WBC	0,036	0,729		0,007	0,944
Hb	-0,189	0,065		-0,196	0,056
PLT	0,017	0,710		0,034	0,742
LDH	-0,01	0,933		-0,024	0,818
Ürik Asit	-0,019	0,855		0,122	0,242
K	-0,030	0,773		-0,055	0,592
Ca	-0,86	0,407		-0,143	0,166
Ferritin	<b>0,290</b>	<b>0,035</b>		-0,036	0,800
CRP	0,287	0,05		-0,041	0,695
Ek Malignite	0,058	0,572		0,072	0,483
*Spearman korelasyon analizi					

**Tablo 4. 4: Klinik Risk Durumuna Göre PD-L1 Ekspresyon Düzeyleri**

ALL (n:41)	PD-L1 ekspresyonu (%)	p	AML (n:55)	PD-L1 ekspresyonu (%)	p
<b>Kötü prognostik risk özellikleri</b> Var (n:20) Yok (n:21)	2 (0-20) 0 (0-40)	0,306 <sup>a</sup>	<b>Risk Grubu</b> İyi (n:6) Standart (n:40) Kötü (n:9)	2 (0-5) 0 (0-40) 0 (0-2)	0,213 <sup>b</sup>
<b>Relaps/Refrakter</b> Var (n:7) Yok (n:34)	5 (0-40) 0 (0-25)	0,060 <sup>a</sup>	<b>Relaps/Refrakter</b> Var (n:10) Yok (n:45)	1 (0-3) 0 (0-40)	0,902 <sup>a</sup>
<b>Cinsiyet</b> Kadın (n:21) Erkek (n:20)	0 (0-25) 2 (0-40)	0,474 <sup>a</sup>	<b>Cinsiyet</b> Kadın (n:23) Erkek (n:32)	0 (0-10) 2 (0-40)	<b>0,003</b> <sup>a</sup>
<b>Selülarite</b> Hiper (n:39) Normo-Hipo (n:2)	2 (0-40) 0 (0-0)	0,172 <sup>a</sup>	<b>Selülarite</b> Hiper (n:46) Normo-Hipo (n:9)	0 (0-40) 0 (0-35)	0,482 <sup>a</sup>
<sup>a</sup> Mann Whitney U Testi <sup>b</sup> Kruskal Wallis Testi					

**Tablo 4. 5: Klinik Risk Durumuna Göre PD-L2 Ekspresyon Düzeyleri**

ALL (n:41)	PD-L2 ekspresyonu (%)	p	AML (n:55)	PD-L2 ekspresyonu (%)	p
<b>Kötü prognostik risk özellikleri</b> Var (n:20) Yok (n:21)	20 (0-80) 12 (0,80)	0,212 <sup>a</sup>	<b>Risk Grubu</b> İyi (n:6) Standart (n:40) Kötü (n:9)	12,5 (3-75) 30 (0-90) 30 (5-40)	0,315 <sup>b</sup>
<b>Relaps/Refrakter</b> Var (n:7) Yok (n:34)	10 (2-30) 15 (0-80)	0,623 <sup>a</sup>	<b>Relaps/Refrakter</b> Var (n:10) Yok (n:45)	35 (5-70) 25 (0-90)	0,701 <sup>a</sup>
<b>Cinsiyet</b> Kadın (n:21) Erkek (n:20)	15 (0-70) 15 (0-80)	0,425 <sup>a</sup>	<b>Cinsiyet</b> Kadın (n:23) Erkek (n:32)	20 (0-70) 30 (0-90)	0,332 <sup>a</sup>
<b>Selülarite</b> Hiper (n:39) Normo-Hipo (n:2)	15 (0-80) 3,5 (2-5)	0,108 <sup>a</sup>	<b>Selülarite</b> Hiper (n:46) Normo-Hipo (n:9)	30 (0-90) 15 (0-70)	0,068 <sup>a</sup>
<sup>a</sup> Mann Whitney U Testi <sup>b</sup> Kruskal Wallis Testi					

AML hastalarının 6 (%10,9)'sında klinik takipleri sürecinde sekonder malignite geliştiği gözlemlendi. Sekonder malignite gelişen AML hastalarında PD-L2 ekspresyon düzeyi medyan %37,5 (0-75), gelişmeyenlerde ise medyan %25 (0-90) olup benzer değerlerde bulundu (p: 0,703).

Genetik anomaliler yönünden hastalar değerlendirildiğinde, 31 (%75,6) ALL hastasında ve 23 (41,8) AML hastasında, herhangi bir genetik anomali saptanmadı. ALL hastalarında en sık görülen anomali BCR-ABL olup 11 (%26,4) hastada; AML hastalarında ise en sık anomali AML1/ETO pozitifliği olup 9 (%16,4) hastada tespit edildi. Görülen genetik anomaliler ve sıklıkları Tablo 4.6'da gösterildi.

Genetik anomali sıklığı ile PD-L2 ekspresyonu incelendiğinde ALL hastalarında herhangi bir genetik anomali taşıyanlarda taşımayanlara göre, AML hastalarında ise taşımayanlarda taşıyanlara göre PD-L2 ekspresyon medyan değeri yüksek olsa da istatistiksel farklılık bulunmadı. En sık görülen genetik anomalileri taşıyan ve taşımayan hastalarda da PD-L2 ekspresyon düzeyleri benzerdi (Tablo 4.7).

**Tablo 4. 6: Genetik Anomali Sıklığı**

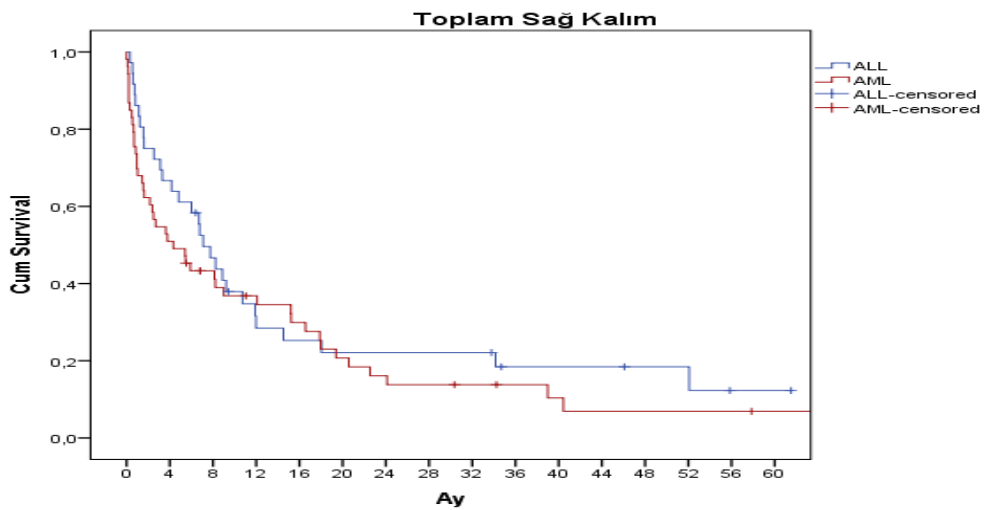
Genetik Anomali	ALL (n:41)		AML (n:55)	
	n	%	n	%
CFB/MHY11	1	2,4	6	10,9
AML1/ETO	4	9,8	9	16,4
del5q	2	4,9	2	3,6
del17p/TP53	1	2,4	4	7,3
del7q	3	7,3	1	1,8
PML-RARA	-	-	5	9,1
BCR-ABL	11	26,8	3	5,5
MLL	4	9,8	2	3,6
del20q	1	2,4	2	3,6
del16p	9	22	-	-
IGH mutasyonu	8	19,5	-	-
c-MYC	2	7,3	-	-
del13q14.3	1	2,4	-	-

**Tablo 4. 7: Genetik Anomali Varlığına Göre PD-L2 Ekspresyon Düzeyleri**

ALL (n:41)	PD-L2 ekspresyonu (%)	p	AML (n:55)	PD-L2 ekspresyonu (%)	p
<b>Herhangi Bir Genetik Anomali Var (n:31)</b>	15 (0-80)	0,170 <sup>a</sup>	<b>Herhangi Bir Genetik Anomali Var (n:23)</b>	12,5 (3-75)	0,451 <sup>a</sup>
<b>Yok (n:10)</b>	10 (1-80)		<b>Yok (n:32)</b>	30 (0-90)	
<b>BCR-ABL Var (n:11)</b>	20 (0-70)	0,400 <sup>a</sup>	<b>AML1/ETO Var (n:9)</b>	20 (0-70)	0,479 <sup>a</sup>
<b>Yok (n:30)</b>	15 (0-80)		<b>Yok (n:46)</b>	30 (0-90)	
<b>del16p Var (n:9)</b>	15 (0-70)	0,850 <sup>a</sup>			
<b>Yok (n:32)</b>	15 (0-80)				

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi

Sağ kalım analizine merkezimizde takip edilen ve sağ kalım bilgilerine ulaşılabilen 89 hasta (36 ALL hastası ve 53 AML hastası) dahil edildi. Medyan takip süresi tüm hastalarda 5,9 (0-67) ay, ALL hastalarında 6,9 (0-62) ay, AML hastalarında 4,3 (0-67) ay idi. Tahmini toplam sağ kalım ALL hastalarında 7 ay (%95 GA; 4,91-9,27), AML hastalarında 4,3 ay (%95 GA; 0,876-7,79), 1 yıllık sağ kalım oranı her iki hastalıkta yaklaşık %40 olup benzer bulundu (Long rank p: 0,335). Sağ kalım grafiği şekilde 4.2'de verilmiştir.

**Şekil 4. 5: AML ve ALL hastalarında Toplam Sağ Kalım Grafiği**

PD-L1 ve PD-L2 ekspresyon düzeylerinin sağ kalıma etkisi tek değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Sayısal ya da kategorik değer olarak PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonlarının sağ kalıma etkisi gösterilemedi (Tablo 4.8).

**Tablo 4. 8: PD-L1 ve PD-L2 ekspresyon düzeylerinin sağ kalıma etkisi**

Risk Faktörü	ALL (n:36)		AML (n:53)	
	Hazard Ratio (%95 GA)	p	Hazard Ratio (%95 GA)	p
PD-L1	1,020 (0,976-1,067)	0,382	1,014 (0,981-1,049)	0,409
PD-L1 kategorisi* Pozitif	0,513 (0,241-1,090)	0,083	1,690 (0,927-3,081)	0,087
PD-L2	1,010 (0,991-1,028)	0,305	1,001 (0,996-1,019)	0,192
PD-L2 Kategorisi* Şüpheli Pozitif	0,714 (0,320-1,594) 0,872 (0,271-2,804)	0,411 0,818	1,333 (0,626-2,839) 1,609 (0,733-3,531)	0,456 0,236
*Negatiflik referans alındı				

## 5.TARTIŞMA

Lösemi, nispeten yüksek görülme sıklığı ve çoğu zaman kötü prognoz nedeniyle modern toplumda önemli bir rol oynamaktadır (Kampen KR, 2012). Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı (IARC)'na göre 2020 yılında dünyadaki yeni tanı kanserler içerisinde 13, kansere bağlı ölümler arasında ise 10.sıradadır. 2020'de erkeklerdeki lösemi insidansı 100.000'de 6,3 iken kadınlarda 4,5'dur (Leukaemia, 2020). Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2017-2023 yıllarında tanı almış, 18 yaş üzeri ve ek hastalığı (anti PD-1/PD-L1 kullanmış non hematolojik malignite, romatolojik ve otoimmün hastalıklar) olan vakalar dışlandıktan sonra akut lösemi tanısı alan 96 hasta dahil edildi. Bu hastaların 44 (%45,8)'ü kadın, 52 (%54,2)'si erkek olup literatürü destekleyecek şekilde erkeklerde daha sık görüldü ve yaş ortalaması 53,7±19,2 idi.

Akut lösemiler hücre kökenine, moleküler özelliklerine, olgunlaşma derecesine ve hücresel şekline göre sınıflandırılır. Miyeloid kökenli neoplazmlar granülositleri (nötrofiller, eozinofiller, bazofiller), monositleri, eritrositleri, trombositleri (megakaryosit türevleri) ve mast hücrelerini içerebilir (Fujita et al., 2021) ve AML olarak isimlendirilir (Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.). Lenfoid kökenliler ise B, T lenfositleri ve NK hücrelerini içermekte olup (Fujita et al., 2021) ALL olarak adlandırılır (Beham-Schmid & Schmitt-Graee, n.d.).

ALL bimodal dağılıma sahip olup ilk pikini 20 yaş altı grupta (5 yaş civarı yaklaşık %54), ikinci pikini ise erişkinde yaklaşık 55 yaş civarında yapmakta olup erişkin lösemilerinin %20'sini oluşturur ve olguların %75'i B hücre kökenlidir (Özkocaman V., 2022). Genel popülasyonda ise AML daha yaygın olup tanı yaşı ortanca değeri 66'dır. Hastaların %54'ü 65 yaşından sonra ve %33'ü 75 yaşından sonra teşhis edilmiştir (Tebbi, 2021). Çalışmamızda ise 41 (%42,7) hasta ALL, 55 (%57,3) hasta AML olup ALL hastalarının yaş ortalaması 44,6±17,2 AML hastalarının ise 57,1±18'di. ALL hastalarımızın 8 (%19,5)'i T hücreli ALL, 33 (%80,5)'ü B hücreli ALL olup literatür ile benzerdi. Ayrıca çalışmamızda ALL hastalarının yaş ortalaması AML'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p:0,001).

Şahin ve ark.larının 163 AML tanılı hastada yaptıkları çalışmada hastaların 67'si (%41,1) kadın ve 96'sı (%58,9) erkekti (ŞAHİN et al., 2020). Çalışmamızda ise AML hastalarının 23 (%41,8)'ü kadın, 32 (58,2)'si erkek olup literatürdeki verilerle benzerdi. ALL hastalarımızın ise 21 (%51,2)'i kadın, 20 (%48,8)'i erkekti.

Yetişkin B hücreli ALL'de t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR-ABL1 translokasyonu %10-15 ile daha sık (Xing et al., 2012), AML'de ise t(8;21)(q22;q22.1), inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22)::(RUNX1/RUNX1T1), t(15;17)(q24.1;q21.2):: (PML/RARA) ve t(9;11)(p21.3;q23.3):: (KMT2A rearj.) en sık gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda da ALL hastalarında en sık görülen genetik anomali BCR-ABL1 olup 11 (%26,4) hastada; AML

hastalarında ise en sık anomali AML1/ETO (RUNX1/RUNX1T1) olup 9 (%16,4) hastada tespit edilmiştir ve literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Çocukluk çağındaki ALL'lerde yaşam oranı %80'lerde ve şifa oranı %98'in üzerinde olması ile yüksek başarıya sahiptir. Fakat erişkinde yaşam süresi ve tedavi cevabı özellikle 55 yaş ve üzeri grupta hala kötü olmaya devam etmektedir. Çalışmalarda 15-69 yaş ALL tanılı olgularda yaşam Almanya'da %43, Amerika'da %35 olarak bildirilmektedir. Beş yıllık sağ kalım oranı da %25'in altında bulunmaktadır. AML'li hastalarda ise toplam sağkalımı %28,3 iken, 65 yaş üzerinde bu oran %7,9'a düşmektedir (Özkocaman V., 2022). Çalışmamızda merkezimizde takip edilen ve sağ kalım bilgilerine ulaşılabilen 89 hasta (36 ALL hastası ve 53 AML hastası) tespit edilmiş olup AML hastalarında toplam sağ kalım %18, ALL hastalarında ise %29 bulundu. Medyan takip süresi tüm hastalarda 5,9 (0-67) ay, ALL hastalarında 6,9 (0-62) ay, AML hastalarında 4,3 (0-67) ay idi. Tahmini toplam sağ kalım ALL hastalarında 7 ay (%95 GA; 4,91-9,27), AML hastalarında 4,3 ay (%95 GA; 0,876-7,79), 1 yıllık sağ kalım oranı her ikisinde de yaklaşık %40 olup birbirine benzer bulundu (Long rank p: 0,335).

Son yıllarda malign tümör insidansının artması, kemoterapi ve radyoterapinin kanser hücrelerinin yanı sıra sağlıklı hücrelerin ölümüne yol açıp immun sistemi zayıflatarak ciddi yan etkilere yol açmasıyla immunoterapinin önemi artmıştır (Chalmers et al., 2017)

İmmun sistem hücrelerinde bulunan PD-1 immün kontrol noktası olup reseptörleri başlıca efektör ve regülatuar T lenfositler, aktive B lenfositler, NK hücreleri, myeloid dendritik hücreler üzerinde bulunur. PD-1'in ligandları ise PD-L1 ve PD-L2'dir.

Tümör hücrelerinde immün sistemden kaçış; tümör hücresi üzerinde artmış PD-L1/PD-L2 reseptörü ile aktive T hücreleri üzerinde ekspresse edilen inhibitör reseptörler (TIM-3, LAG-3, PD-1, CTLA-4) arasındaki etkileşim ile olmaktadır. Tümör hücresindeki PD-L1/PD-L2 T lenfositteki PD-1'e bağlanması ile T hücrelerini fonksiyonel olarak baskılar. Böylece T lenfositlerin proliferasyonu ve sitotoksik etkileri inhibe edilir (Ok & Young, 2017).

T lenfositlerin aktivitelerini yeniden kazanması için PD-1 ile PD-L1/PD-L2 arasındaki etkileşimin ortadan kaldırılması gereklidir. Bu amaç ile PD-1 ve PD-L1'e karşı monoklonal antikolar geliştirilmiştir. PD-1 ve PD-L1 etkileşiminin monoklonal antikolar ile ortadan kaldırılması ile T hücrelerinin proliferasyonlarını, sitotoksik aktivitelerini, sitokin salgılama özelliklerini yeniden kazandırır (Bolaman A.Z., 2020).

Günümüzde Anti-PD-1 ve anti-PD-L1 ilaçlar, nivolumab ve pembrolizumab dahil olmak üzere çeşitli solid tümörler ve melanom hastalarında başarıyla kullanılmıştır (Taube et al., 2014). Son zamanlarda, PD-1 blokajının, relaps/refrakter klasik HL ve KLL hastalarının sonuçlarını iyileştirmedeki başarısı (Ding et al., 2017), bu tedavi stratejisinin diğer hematolojik malignitelerde de umut vadetmesine neden olmuştur (Ansell et al., 2015).

Akut lösemilerde de kötü yaşam süreleri ve geleneksel kemoterapi rejimlerinin toksisiteleri nedeniyle tedavide yeni hedefe yönelik ilaçların kullanımı artmakta olup (Özkocaman V., 2022) immun kontrol noktası reseptörlerinin kullanımı da araştırılmaya devam etmektedir (Aslan Candır B. & Dal M.S., 2021).

Hematolojik malignitelerde PD-L1 ve PD-L2'nin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi için henüz standardize edilmiş bir skorlama sistemi bulunmamaktadır. Yang ve ark.larının 56 T-ALL tanısına sahip hastada yaptığı çalışmada PD-L1 ekspresyonları %1'in altı 0, %1-5 1(+), %5-10 2(+), >%10 3(+) olarak belirlenmiş olup <%5 negatif kabul edilmiştir. T- ALL'de PD-L1'in pozitif ekspresyonu %37.5 (21/56) saptanmış olup kontrol reaktif lenf noduyla kıyaslandığında anlamlı bulunmuştur (Yang et al., 2019). Panjwani ve ark.larının yaptığı çalışmada ise PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonları <%5 negatif, %5-20 hafif pozitif, >%20 ise güçlü pozitif olarak sınıflandırılmıştır (Panjwani et al., 2018). Korkmaz ve arkadaşlarının hematolojik malignitelerde yaptıkları çalışmada ise tümör hücrelerindeki PD-L2 ekspresyonu <%1 negatif, %1-20 ise 1(+), %20–50'si; 2+, ≥%50 ise 3(+) olarak değerlendirilmiştir (Korkmaz et al., 2019b). Hematolojik malignitelerde PD-L1 ve PD-L2 değerlendirilmesinde belirli bir cut-off olmaması nedeniyle biz de PD-L1 ile ≥%1 olan hastalar pozitif, <%1 olan ise PD-L1 negatif; PD-L2 ekspresyonları ise <%10 negatif(0), %10-50 düşük pozitif(1+) ≥%50 ise yüksek pozitif(2+) olarak kategorize ederek değerlendirdik.

Mahoney ve ark.larının yaptığı çalışmada western-blot'da PD-L1'in 9A11 klonu son derece duyarlı ve özgül iken flow sitometride E1L3N klonu daha anlamlıdır (Mahoney et al., 2015). Maule ve ark.larının yaptığı çalışmada ise 22C3 klonunun tümör hücresi ekspresyonu için en duyarlı immünohistokimyasal PD-L1 testi olduğunu ve bu testin, sırasıyla 28-8 ve SP-142'den daha sık pozitif olduğunu göstermişlerdir (Maule et al., 2022). Biz de çalışmamızda hem kliniğimizde sürekli kullanıldığı ve deneyimli bulunduğu, cihazımızın uyumlu oluşu ve immünohistokimyasal olarak diğer klonlardan daha duyarlı olması nedeniyle PD-L1'in 22C3 klonunu seçtik.

Son zamanlarda akut lösemi türlerinde PD-L1 ve PD-L2'nin flow sitometri yöntemiyle değerlendirildiği çalışmalar görülmektedir. Hamdan ve ark.ları 2018-2020 yıllarında tanı almış 140 primer akut lösemi hastasında yaptıkları çalışmada PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonlarını flow sitometrik olarak incelemiş olup PD-L1, AML'nin 34/70 (%49), B-ALL'nin 25/50 (%50)'sinde pozitif olup T-ALL'li hastaların hiçbirinde ekspresyon saptamadı. Bununla birlikte, PD-L2 sadece sekiz (%19) AML hastasında eksprese edildi (Hamdan et al., 2022). Gaber ve ark.larının yaptığı çalışmada yeni tanı konmuş B-ALL hastalarında flow sitometri ile blastik hücrelerindeki PDL-1 ekspresyonu değerlendirilmiş olup ortalama %16,28 (8,5 ile 70,45 arası) PDL-1 ekspresyonu ortaya konmuştur (Gaber et al., 2020).

Çalışmamızda ise PD-L1 ve PD-L2 immunhistokimyasal olarak uygulanmış olup PD-L1, AML de 23 (%58,2), ALL'de 18 (%43,9) hastada pozitif. PD-L2; AML de 31 (%74,5), ALL'de 30 (%73,1) hastada pozitif. Tüm vakalar içinde PD-L1 ekspresyonu negatif saptanan hastaların 31 (%32,2)'inde PD-L2 ekspresyonu mevcuttu.

Hamdan ve ark.larının yaptığı çalışmada PD-L1 ekspresyonu ile akut lösemi türüyle (AML yönünde  $p < 0,001$ ) ve yaş grubuyla (yetişkinler > çocuklar,  $p = 0,048$ ) istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ancak blast sayısı, immünofenotip veya sitogenetik mutasyonlarla ilişkili olmadığını gösterdi. PD-L1 için pozitiflik, AML'de daha kötü genel sağkalımla ilişkilidi, ancak B-ALL'de değildi (Hamdan et al., 2022).

Park ve ark.larının B-ALL tanılı hastaların kemik iliği aspiratlarında lösemik blastlardaki immün kontrol noktası ligandı ekspresyonlarının klinik durumuna göre kategorize edildiği çalışmada gruplar arasında PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmedi (S. H. Park et al., 2020).

Bizim çalışmamızda ise klinik risk gruplarına göre PD-L1 ekspresyonu değerlendirildiğinde; erkek AML hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p: 0,003$ ). PD-L2 ekspresyonu ile lösemi tipleri arasında AML ( $\rho:0,211$ ,  $p:0,039$ ) yönünde, yaş ( $\rho:0,302$ ,  $p:0,003$ ) ve selülarite ( $0,207$ ,  $p:0,043$ ) ile pozitif yönde korelasyon izlendi. Ayrıca çalışmamızda hem PD-L1 hem de PD-L2 için immünofenotip, sitogenetik mutasyonlar ve kötü genel sağkalımla ilişki saptanmadı.

Flow sitometri ve immunhistokimyanın (IHC) karşılaştırılmasında, bazı IHC yöntemlerinin kemik iliğindeki hematolojik malignitelerde PD-L1/PD-L2 yaygınlığını farklı hesaplayabileceğini göstermiş(Dail et al., 2016) olup biz de çıkan farklı sonuçların PD-L1 ve PD-L2 uygulama yöntemlerine (flow sitometrik ve immunhistokimyasal) bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Rodriguez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada küçük hücre dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda PD-1/PD-L1 yolak blokajına dayalı immünoterapinin bir süredir kullanılmakta olup hastalarının sağkalımını arttığı fakat cinsiyete bağlı olarak farklı yanıtlar gözlemlendiği ve erkeklerin kadınlardan daha iyi yanıt verdiği görülmüştür. Ayrıca, immünoterapinin yan etkileri kadınlarda daha sık gözlemlenmekteydi. Bazı hormon bağımlı kanser tiplerinde yapılan çalışmalar, cinsiyet hormonlarının antitümör yanıt, tümör mikroçevresi ve immün kaçınma üzerindeki rolünü ortaya koymuştur. Östrojenler, genellikle T hücre fonksiyonunu düzenleyerek ve tümör mikroçevresini değiştirerek immün toleransı teşvik ederken, androjenler antitümör immün yanıtları zayıflatır. Cinsiyet ve cinsiyet hormonlarının tümöre immün yanıtı nasıl düzenlediği, kanser hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunu nasıl değiştirebileceği ve immün kaçınmayı nasıl teşvik edebileceği kesin olarak bilinmemekle birlikte mevcut veriler, cinsiyet farklarının immünoterapi yanıtı ve

prognozu etkilediğini göstermektedir (Rodriguez-Lara et al., 2023). Bizim alışmamızda da PD-L1 ile cinsiyet arasında erkek lehine korelasyon ( $\rho:0,266$ ,  $p:0,009$ ) saptandı.

Tang ve ark.larının RUNX1/RUNX1T1'e sahip anti-PD-1 antikor ve azasitidin kombinasyonunun uygulandığı bir AML hastasında tedavi sonrası 95. günde, GVHD belirtileri olmadan, mükemmel bir ECOG skoru ile tam remisyon ve önemli bir hematolojik yanıt iyileşmesi ile başarıyla elde etmişlerdir (Tang et al., 2022). Çalışmamızda AML tanılı RUNX1/RUNX1T1 bulunan 9 hastanın 8 (%88)'sinde PD-L1 ve/veya PD-L2 immun ekspresyonu izlenmekteydi. 1 hastada yalnızca PD-L1 pozitif, 4 hastada sadece PD-L2 pozitif 3 hastada ise hem PD-L1 hem de PD-L2 pozitif immun ekspresyon göstermekteydi. Biz de alışmamızda RUNX1/RUNX1T1 bulunan ve %88 oranında PD-L1 ve/veya PD-L2 eksprese eden bu hasta grubunda anti PD-1 ajanlarının fayda sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamıza ALL ve AML tanısı konulan 18 yaşın üzerinde toplam 96 hasta dahil edildi. Bu hastaların 55 (%57,3)'i AML, 41 (%42,7)'i ise ALL'ydi ve ALL hastalarının 8 (%19,5)'i T hücreli ALL, 33 (%80,5)'ü B hücreli ALL'ydi.
- Hastaların 17'si R/R vaka olup bunlar ALL tanılı hastaların 7 (%17,1)'si, AML'lilerin ise 10 (%18,2)'unu oluşturmaktaydı.
- ALL hastalarının 21 (%51,2)'i kadın, 20 (%48,8)'si erkek; AML hastalarının ise 23 (%41,8)'ü kadın, 32 (58,2)'si erkekti. ALL hastalarının yaş ortalaması 44,6±17,2 AML hastalarının ise 57,1±18,1 yılıdır.
- 31 (%75,6) ALL ve 23 (%41,8) AML hastasında, herhangi bir genetik anomali saptanmadı. ALL hastalarında en sık görülen anomali BCR-ABL olup 11 (%26,4) hastada; AML hastalarında ise en sık anomali AML1/ETO pozitifliği olup 9 (%16,4) hastada tespit edildi.
- PD-L1 ekspresyonu <%1 olanlar negatif, ≥%1 olan hastalar ise pozitif kabul edildi. ALL'de PD-L1 ekspresyonu 18 (%43,9) hastada, AML de ise 23 (%58,2) hastada pozitif.
- PD-L2 ekspresyonlarında ise <%10 negatif, %10-50 düşük pozitif, ≥%50 ise yüksek pozitif kabul edildi. ALL'de PD-L2 ekspresyonu 30 (%73,1) hastada, AML de ise 31 (%74,5) hastada pozitif.
- PD-L1 ekspresyonu negatif saptanan hastaların 31 (%32,2)'inde PD-L2 ekspresyonu mevcuttu.
- PD-L1 ile cinsiyet arasında erkek cinsiyet lehine zayıf korelasyon (rho:0,266, p:0,009) ve ferritin ile de pozitif yönde zayıf korelasyon (rho: 0,290, p: 0,035) saptandı.
- PD-L2 ekspresyonu ile lösemi tipleri arasında AML (rho:0,211, p:0,039) yönünde, yaş (rho:0,302, p:0,003) ve selülarite (0,207, p:0,043) ile pozitif yönde korelasyon izlendi.
- PD-L2 ekspresyonu AML hastalarında ALL hastalarına göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Sırasıyla %30 ve %15, p:0,04).
- ALL ve AML hastalarında PD-L2 ekspresyon düzeylerinin AML lehine yüksek bulunması üzerine optimal Cut-off değeri belirlemek için ROC analizi yapıldı. Buna göre optimal cut-off değeri %17,5 bulundu (Sensivite %68, spesifite %59, p:0,04).
- Hastalar klinik risklerine göre ALL standart risk ve kötü risk olarak; AML ise iyi risk, standart risk ve kötü risk olmak üzere 3 gruba ayrıldı. ALL hastalarının 20 (%48,8)'si kötü prognostik özellikleri taşıyordu. AML hastalarında ise iyi risk 6 (%10,9), standart risk 40 (%72,7) ve kötü risk 9 (%16,4) grubunda yer almaktaydı.

- Klinik risk gruplarına göre PD-L1 ekspresyonu değerlendirildiğinde; erkek AML hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p: 0,003).
- Hastaların medyan takip süresi ALL'de 6,9 (0-62) ay, AML hastalarında 4,3 (0-67) ay idi. Tahmini toplam sağ kalım ALL'de 7 ay (%95 GA; 4,91-9,27), AML hastalarında 4,3 ay (%95 GA; 0,876-7,79), 1 yıllık sağ kalım oranı her ikisinde de yaklaşık %40 olup toplam sağ kalım AML'de %18, ALL'de ise %29 bulundu.
- Anti-PD-1 ve anti-PD-L1 ilaçlar çeşitli solid tümörler ve melanom hastalarında başarıyla kullanılmış olup son zamanlarda, PD-1 blokajının, relaps/refrakter klasik HL ve KLL hastalarının sonuçlarını iyileştirmedeki başarısı bu tedavi stratejisinin diğer hematolojik malignitelerde de umut vadetmesine neden olmuştur. Akut lösemilerde ise kötü yaşam süreleri ve geleneksel kemoterapi rejimlerinin toksisiteleri nedeniyle tedavide yeni ilaçların kullanımı amaçlanmaktadır.
- Yaptığımız çalışmada PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonunun R/R vakalarda, toplam sağ kalım ile ilişkisinde, kötü risk gruplarının ortaya konmasında anlamlı farklılık saptanmamış olup daha geniş vaka serilerinde, flow sitometri veya FISH ile değerlendirildiğinde farklı sonuçların ortaya çıkabileceğini düşünmekteyiz.
- ALL'de %43,9, AML'de %58,2 pozitif PD-L1 ekspresyonu ve ALL'de %73,1, AML de %74,5 hastada pozitif PD-L2 ekspresyonu olması nedeniyle tedavide anti PD-1 ve anti PD-L1 ajanlarının kullanımına yer verilebileceğini düşünmekteyiz.
- Ayrıca PD-L1 ekspresyonu negatif saptanan hastaların 31 (%32,2)'inde PD-L2 ekspresyonu mevcuttur. Bu nedenle PD-L1 negatif olgularda dahi PD-L2 pozitifliği nedeniyle anti PD-1 ajanların kullanım yolunun açılabilceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKÇA

- Abdel-Wahab, O., & Levine, R. L. (2013). Review Series EPIGENETICS IN HEMATOLOGY Mutations in epigenetic modifiers in the pathogenesis and therapy of acute myeloid leukemia. <https://doi.org/10.1182/blood>
- Acute Myeloid Leukemia in Adults. (n.d.). [www.LLS.org/Community](http://www.LLS.org/Community)
- Aikawa T, Togashi N, & Iwanaga K. (2020). Quizartinib, a selective FLT3 inhibitor, maintains antileukemic activity in preclinical models of RAS-mediated midostaurin-resistant acute myeloid leukemia cells. [www.oncotarget.com](http://www.oncotarget.com)
- Anderson Young S. C., & Poulsen K. B. (2021). Anderson's Atlas of Hematology.
- Ansell, S. M., Lesokhin, A. M., Borrello, I., Halwani, A., Scott, E. C., Gutierrez, M., Schuster, S. J., Millenson, M. M., Cattray, D., Freeman, G. J., Rodig, S. J., Chapuy, B., Ligon, A. H., Zhu, L., Grosso, J. F., Kim, S. Y., Timmerman, J. M., Shipp, M. A., & Armand, P. (2015). PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 372(4), 311–319. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1411087>
- Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M., & Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. In *Blood* (Vol. 127, Issue 20, pp. 2391–2405). American Society of Hematology. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- Arber, D. A., Stein, A. S., Carter, N. H., Ikle, D., Forman, S. J., & Slovak, M. L. (2003). Prognostic impact of acute myeloid leukemia classification: Importance of detection of recurring cytogenetic abnormalities and multilineage dysplasia on survival. *American Journal of Clinical Pathology*, 119(5), 672–680. <https://doi.org/10.1309/EM7KCQR4GLMHRCX4>
- Arber Daniel A., & Orazi Attilio. (2022). International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*, 140(11), 1200–1228. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>
- Armstrong, S. A., & Look, A. T. (2005). Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. In *Journal of Clinical Oncology* (Vol. 23, Issue 26, pp. 6306–6315). <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.047>
- Aslan Candır B., & Dal M.S. (2021). Akut Lenfoblastik Lösemide Hedefe Yönelik Tedaviler. *Türkiye Klinikleri - Hematolojik Kanserlerde Hedefe Yönelik Tedaviler*, 16–22.
- Aster J. C., Pozdnyakova O, & Kutok J. L. (2013). High Yield Pathology Hematopathology.
- Aurizio, M., Ricò, A., Aria, M., Razia, G., Alsecchi, V., Ruce, B., Amitta, C., Artin, M., Chrappe, S., Udith, J., Hessells, C., Ndré, A., Aruchel, B., Aynon, A. G., Ritta, G., Anka -S Chab, J., Hing -H On, C., Ui, P., & Asera, M. (2000). OUTCOME OF TREATMENT IN CHILDREN WITH PHILADELPHIA CHROMOSOME-POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA A BSTRACT Background Children with Philadelphia chromo.
- Bacanli, M., & Erdem, O. (2021). Immunotoxic effects of pesticides. In *Advances in Environmental Research* (Vol. 81, pp. 191–204). Nova Science Publishers, Inc. <https://doi.org/10.5336/pharmsci.2020-78665>
- Bacher, U., Schnittger, S., Maciejewski, K., Grossmann, V., Kohlmann, A., Alpermann, T., Kowarsch, A., Nadarajah, N., Kern, W., Haferlach, C., & Haferlach, T. (2012). Multilineage dysplasia does not influence prognosis in CEBPA-mutated AML, supporting the WHO proposal to classify these patients as a unique entity. *Blood*, 119(20), 4719–4722. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-395574>
- Bain, B. J., Chakravorty, S., & Ancliff, P. (2015). Congenital acute megakaryoblastic leukemia. *American Journal of Hematology*, 90(10), 963–963. <https://doi.org/10.1002/ajh.24109>
- Bain B. J., Clark D. M., & Wilkins B. S. (2019). Bone Marrow Pathology.
- Baron, M. H. (2003). Embryonic origins of mammalian hematopoiesis. In *Experimental Hematology* (Vol. 31).

- Beham-Schmid, C., & Schmitt-Graee, A. (n.d.). Essentials of Diagnostic Pathology Series Editor: Farid Moinfar Bone Marrow Biopsy Pathology A Practical Guide. <http://www.springer.com/series/8171>
- Belson, M., Kingsley, B., & Holmes, A. (2007). Risk factors for acute leukemia in children: A review. In *Environmental Health Perspectives* (Vol. 115, Issue 1, pp. 138–145). <https://doi.org/10.1289/ehp.9023>
- Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., G Galton, D. A., Gralnick, H. R., Sultan, C., & York, N. (n.d.). Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia A Report of the French-American-British Cooperative Group. <http://annals.org/>
- Bolaman A.Z. (2020). PD-1 İnhibitörleri. *Türkiye Klinikler - Hematolojik Malign Hastalıklarda İmmünoterapi*, 1, 28–32.
- Boussiotis, V. A. (2016). Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *New England Journal of Medicine*, 375(18), 1767–1778. <https://doi.org/10.1056/nejmra1514296>
- Chalandon, Y., Thomas, X., Hayette, S., Cayuela, J. M., Abbal, C., Huguet, F., Raffoux, E., Leguay, T., Rousselot, P., Lepretre, S., Escoffre-Barbe, M., Maury, S., Berthon, C., Tavernier, E., Lambert, J. F., Lafage-Pochitaloff, M., Lhéritier, V., Chevret, S., Ifrah, N., & Dombret, H. (2015). Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 125(24), 3711–3719. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-627935>
- Chalmers, Z. R., Connelly, C. F., Fabrizio, D., Gay, L., Ali, S. M., Ennis, R., Schrock, A., Campbell, B., Shlien, A., Chmielecki, J., Huang, F., He, Y., Sun, J., Tabori, U., Kennedy, M., Lieber, D. S., Roels, S., White, J., Otto, G. A., ... Frampton, G. M. (2017). Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Medicine*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0424-2>
- Chang, Y., Paige, C. J., & Wu, G. E. (1992). Enumeration and characterization of DJH structures in mouse fetal liver. *The EMBO Journal*, 11(5), 1891–1899. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05241.x>
- Chen, C., Liang, C., Wang, S., Chio, C. L., Zhang, Y., Zeng, C., Chen, S., Wang, C., & Li, Y. (2020). Expression patterns of immune checkpoints in acute myeloid leukemia. *Journal of Hematology and Oncology*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00853-x>
- Chen, C. Y., Chou, W. C., Tsay, W., Tang, J. L., Yao, M., Huang, S. Y., & Tien, H. F. (2013). Hierarchical cluster analysis of immunophenotype classify AML patients with NPM1 gene mutation into two groups with distinct prognosis. *BMC Cancer*, 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-107>
- Chi, Y., Lindgren, V., Quigley, S., & Gaitonde, S. (2008). AML With t(6;9) and Marrow Basophilia-Chi et al 1835. In *Arch Pathol Lab Med* (Vol. 132).
- Chiaretti, S., Vitale, A., Elia, L., Fedullo, A. L., Albino, S., Piciocchi, A., Fazi, P., Di Raimondo, F., Fornaro, A., Fabbiano, F., D'Arco, A. M., Martinelli, G., Ronco, F., Santoro, L. E., Cascavilla, N., Galieni, P., Tedeschi, A., Sica, S., Di Renzo, N., ... Foà, R. (2015). Multicenter Total Therapy Gimema LAL 1509 Protocol for De Novo Adult Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients. Updated Results and Refined Genetic-Based Prognostic Stratification. *Blood*, 126(23), 81–81. <https://doi.org/10.1182/blood.v126.23.81.81>
- Coustan-Smith, E., Mullighan, C. G., Onciu, M., Behm, F. G., Raimondi, S. C., Pei, D., Cheng, C., Su, X., Rey, J., Rubnitz, E., Basso, G., Biondi, A., Pui, C.-H., Downing, J. R., & Campana, D. (2009). Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncology*, 10, 147–156. <https://doi.org/10.1016/S1470>
- Dail, M., Yang, L., Green, C., Ma, C., Robert, A., Kadel, E. E., Koeppen, H., Adamkewicz, J., Byon, J., Woodard, J., Rodig, S. J., & Venstrom, J. M. (2016). Distinct Patterns of PD-L1 and PD-L2 Expression By Tumor and Non-Tumor Cells in Patients with MM, MDS and AML. *Blood*, 128(22), 1340–1340. <https://doi.org/10.1182/blood.v128.22.1340.1340>

- Daver, N., Schlenk, R. F., Russell, N. H., & Levis, M. J. (2019). Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. In *Leukemia* (Vol. 33, Issue 2, pp. 299–312). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0357-9>
- DeAngelo, D. J., Jabbour, E., & Advani, A. (2020). Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 40, 330–342. [https://doi.org/10.1200/edbk\\_280175](https://doi.org/10.1200/edbk_280175)
- DiNardo, C. D., Stein, E. M., de Botton, S., Roboz, G. J., Altman, J. K., Mims, A. S., Swords, R., Collins, R. H., Mannis, G. N., Pollyea, D. A., Donnellan, W., Fathi, A. T., Pigneux, A., Erba, H. P., Prince, G. T., Stein, A. S., Uy, G. L., Foran, J. M., Traer, E., ... Kantarjian, H. M. (2018). Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1 -Mutated Relapsed or Refractory AML. *New England Journal of Medicine*, 378(25), 2386–2398. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1716984>
- Ding, W., LaPlant, B. R., Call, T. G., Parikh, S. A., Leis, J. F., He, R., Shanafelt, T. D., Sinha, S., Le-Rademacher, J., Feldman, A. L., Habermann, T. M., Witzig, T. E., Wiseman, G. A., Lin, Y., Asmus, E., Nowakowski, G. S., Conte, M. J., Bowen, D. A., Aitken, C. N., ... Ansell, S. M. (2017). Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. *Blood*, 129(26), 3419–3427. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-765685>
- Döhner, H., Weber, D., Krzykalla, J., Fiedler, W., Wulf, G., Salih, H., Lübbert, M., Kühn, M. W. M., Schroeder, T., Salwender, H., Götze, K., Westermann, J., Fransecky, L., Mayer, K., Hertenstein, B., Ringhoffer, M., Tischler, H. J., Machherndl-Spandl, S., Schrade, A., ... Ganser, A. (2022). Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications. *Blood Advances*, 6(18), 5345–5355. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007223>
- Dusenbery, K. E., Howells, W. B., Arthur, D. C., Alonzo, T., Lee, J. W., Kobrin, N., Barnard, D. R., Wells, R. J., Buckley, J. D., Lange, B. J., & Woods, W. G. (2003). Extramedullary Leukemia in Children With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia A Report From the Children's Cancer Group.
- Erba, H. P., Montesinos, P., Kim, H. J., Patkowska, E., Vrhovac, R., Žák, P., Wang, P. N., Mitov, T., Hanyok, J., Kamel, Y. M., Rohrbach, J. E. C., Liu, L., Benzohra, A., Lesegretain, A., Cortes, J., Perl, A. E., Sekeres, M. A., Dombret, H., Amadori, S., ... Schlenk, R. F. (2023). Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 401(10388), 1571–1583. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00464-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00464-6)
- Falini, B., Mecucci, C., Tiacci, E., Alcalay, M., Rosati, R., Pasqualucci, L., Starza, R. La, Diverio, D., Colombo, E., Santucci, A., Bigerna, B., Pacini, R., Pucciarini, A., Liso, A., Vignetti, M., Fazi, P., Meani, N., Pettirossi, V., Saglio, G., ... Martelli, M. F. (2005). Cytoplasmic Nucleophosmin in Acute Myelogenous Leukemia with a Normal Karyotype. [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
- Falini, B., Nicoletti, I., Martelli, M. F., & Mecucci, C. (2007). Review in translational hematology Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc AML): biologic and clinical features. <https://doi.org/10.1182/blood>
- Fernandez H.F, Sun Z, Yao X, Litzow M.R, & Luger S.M. (2009). Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 361(13), 1249–1259.
- Freeman, G. J., Long, A. J., Iwai, Y., Bourque, K., Chernova, T., Nishimura, H., Fitz, L. J., Malenkovich, N., Okazaki, T., Byrne, M. C., Horton, H. F., Fouser, L., Carter, L., Ling, V., Bowman, M. R., Carreno, B. M., Collins, M., Wood, C. R., & Honjo, T. (2000). Engagement of the PD-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation. In *J. Exp. Med* (Vol. 192, Issue 7). <http://www.jem.org/cgi/content/full/192/7/1027>
- Fujita, T. C., Sousa-Pereira, N., Amarante, M. K., & Watanabe, M. A. E. (2021). Acute lymphoid leukemia etiopathogenesis. In *Molecular Biology Reports* (Vol. 48, Issue 1, pp.

- 817–822). Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06073-3>
- Fuka, G., Kauer, M., Kofler, R., Haas, O. A., & Panzer-Grümayer, R. (2011). The leukemia-specific fusion gene *etv6/runx1* perturbs distinct key biological functions primarily by gene repression. *PLoS ONE*, 6(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026348>
- Gaber, A., El Azeem, H. A., & Malek, Mohammed A. Y. A. (2020). Expression of programmed death ligand-1 in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Current Medical Research and Practice*, 5(3), 248. [https://doi.org/10.4103/jcmrp.jcmrp\\_159\\_19](https://doi.org/10.4103/jcmrp.jcmrp_159_19)
- Gatter, K., & Brown, D. (2015). *Bone Marrow Diagnosis An Illustrated Guide Third edition*. [www.wiley.com/wiley-blackwell](http://www.wiley.com/wiley-blackwell)
- Gavralidis, A., & Brunner, A. M. (2020). Novel Therapies in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. In *Current Hematologic Malignancy Reports* (Vol. 15, Issue 4, pp. 294–304). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00591-4>
- Gröschel, S., Sanders, M. A., Hoogenboezem, R., De Wit, E., Bouwman, B. A. M., Erpelinck, C., Van Der Velden, V. H. J., Havermans, M., Avellino, R., Van Lom, K., Rombouts, E. J., Van Duin, M., Döhner, K., Beverloo, H. B., Bradner, J. E., Döhner, H., Löwenberg, B., Valk, P. J. M., Bindels, E. M. J., ... Delwel, R. (2014). A single oncogenic enhancer rearrangement causes concomitant *EV11* and *GATA2* deregulation in Leukemia. *Cell*, 157(2), 369–381. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.019>
- Gröschel, S., Schlenk, R. F., Engelmann, J., Rockova, V., Teleanu, V., Kühn, M. W. M., Eiwien, K., Erpelinck, C., Havermans, M., Lübbert, M., Germing, U., Schmidt-Wolf, I. G. H., Beverloo, H. B., Schuurhuis, G. J., Ossenkuppele, G. J., Schlegelberger, B., Verdonck, L. F., Vellenga, E., Verhoef, G., ... Delwel, R. (2013). Deregulated expression of *EV11* defines a poor prognostic subset of *MLL*-rearranged acute myeloid leukemias: A study of the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group and the Dutch-Belgian-Swiss HOVON/SAKK Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*, 31(1), 95–103. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.5505>
- Hamdan, S. O. ;, Sughayer, M., Khader, M., Tbakhi, A., Khudirat, S., Hejazi, A., & Tariq N. (2022). Programmed Death Ligand-1 is Frequently Expressed in Primary Acute Myeloid Leukemia and B-Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Laboratory*, 68(4), 748. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.210701>
- Ho, P. A., Alonzo, T. A., Gerbing, R. B., Pollard, J., Stirewalt, D. L., Hurwitz, C., Heerema, N. A., Hirsch, B., Raimondi, S. C., Lange, B., Franklin, J. L., Radich, J. P., & Meshinchi, S. (2009). Prevalence and prognostic implications of *CEBPA* mutations in pediatric acute myeloid leukemia (AML): A report from the Children's Oncology Group. *Blood*, 113(26), 6558–6566. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-184747>
- Iriyama, N., Asou, N., Miyazaki, Y., Yamaguchi, S., Sato, S., Sakura, T., Maeda, T., Handa, H., Takahashi, M., Ohtake, S., Hatta, Y., Sakamaki, H., Honda, S., Taki, T., Taniwaki, M., Miyawaki, S., Ohnishi, K., Kobayashi, Y., & Naoe, T. (2014). Normal karyotype acute myeloid leukemia with the *CD7+ CD15+ CD34+ HLA-DR +* immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome. *Annals of Hematology*, 93(6), 957–963. <https://doi.org/10.1007/s00277-014-2013-4>
- Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., & Honjo, T. (1992). Induced expression of *PD-1*, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *The EMBO Journal*, 11(11), 3887–3895. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x>
- Jabbour, E., O'Brien, S., Konopleva, M., & Kantarjian, H. (2015). New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. In *Cancer* (Vol. 121, Issue 15, pp. 2517–2528). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/cncr.29383>
- Jaffe E.S., Arber D.A, Campo E., Harris N.L., & Martinez L.Q. (2017). Hematopathology. In *J. clin. Path (Second)*. <http://jcp.bmj.com/>
- Jain, N., Cortes, J. E., Ravandi, F., Konopleva, M., Alvarado, Y., Kadia, T., Wierda, W. G., Borthakur, G., Naqvi, K., Pemmaraju, N., Dinardo, C. D., Daver, N., Yilmaz, M., Patel, K., Linderman, D. B., Garris, R., Jabbour, E. J., & Kantarjian, H. M. (2017). Inotuzumab Ozogamicin in Combination with Bosutinib for Patients with Relapsed or Refractory Ph+

- ALL or CML in Lymphoid Blast Phase.  
[https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl\\_1.143.143](https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.143.143)
- Jain, N., O'Brien, S., Thomas, D., & Kantarjian, H. (2014). Inotuzumab Ozogamicin in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. In *Frontiers in Bioscience* (Vol. 6).
- Jaramillo, S., & Schlenk, R. F. (2023). Update on current treatments for adult acute myeloid leukemia: To treat acute myeloid leukemia intensively or non-intensively? That is the question. In *Haematologica* (Vol. 108, Issue 2, pp. 342–352). Ferrata Storti Foundation. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280802>
- Kantarjian, H. M., DeAngelo, D. J., Stelljes, M., Liedtke, M., Stock, W., Gökbuğet, N., O'Brien, S. M., Jabbour, E., Wang, T., Liang White, J., Sleight, B., Vandendries, E., & Advani, A. S. (2019). Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer*, 125(14), 2474–2487. <https://doi.org/10.1002/cncr.32116>
- Kato, M., Hasegawa, D., Koh, K., Kato, K., Takita, J., Inagaki, J., Yabe, H., Goto, H., Adachi, S., Hayakawa, A., Takeshita, Y., Sawada, A., Atsuta, Y., & Kato, K. (2014). Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for infant acute lymphoblastic leukaemia with KMT2A (MLL) rearrangements: A retrospective study from the paediatric acute lymphoblastic leukaemia working group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation. *British Journal of Haematology*, 168(4), 564–570. <https://doi.org/10.1111/bjh.13174>
- Khoury, J. D., Solary, E., Abla, O., Akkari, Y., Alaggio, R., Apperley, J. F., Bejar, R., Berti, E., Busque, L., Chan, J. K. C., Chen, W., Chen, X., Chng, W. J., Choi, J. K., Colmenero, I., Coupland, S. E., Cross, N. C. P., De Jong, D., Elghetany, M. T., ... Hochhaus, A. (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. In *Leukemia* (Vol. 36, Issue 7, pp. 1703–1719). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
- Klco, J. M., Welch, J. S., Nguyen, T. T., Hurley, M. Y., Kreisel, F. H., Hassan, A., Lind, A. C., & Frater, J. L. (2011). State of the art in myeloid sarcoma. In *International Journal of Laboratory Hematology* (Vol. 33, Issue 6, pp. 555–565). <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2011.01361.x>
- Konoplev, S., Yin, C. C., Kornblau, S. M., Kantarjian, H. M., Konopleva, M., Andreeff, M., Lu, G., Zuo, Z., Luthra, R., Medeiros, L. J., & Bueso-Ramos, C. E. (2013). Molecular characterization of de novo Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia. *Leukemia and Lymphoma*, 54(1), 138–144. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.701739>
- Korkmaz, S., Erdem, S., Akay, E., Taşdemir, E. A., Karaman, H., & Keklik, M. (2019a). Do pd-1 and pd-l2 expressions have prognostic impact in hematologic malignancies? *Turkish Journal of Medical Sciences*, 49(1), 265–271. <https://doi.org/10.3906/sag-1706-194>
- Korkmaz, S., Erdem, S., Akay, E., Taşdemir, E. A., Karaman, H., & Keklik, M. (2019b). Do pd-1 and pd-l2 expressions have prognostic impact in hematologic malignancies? *Turkish Journal of Medical Sciences*, 49(1), 265–271. <https://doi.org/10.3906/sag-1706-194>
- Koschmieder, S., Halmos, B., Levantini, E., & Tenen, D. G. (2009). Dysregulation of the C/EBP $\alpha$  differentiation pathway in human cancer. In *Journal of Clinical Oncology* (Vol. 27, Issue 4, pp. 619–628). <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.9812>
- Lahortiga, I., Vázquez, I., Agirre, X., Larrayoz, M. J., Vizmanos, J. L., Gozzeti, A., Calasanz, M. J., & Odero, M. D. (2004). Molecular heterogeneity in AML/MDS patients with 3q21q26 rearrangements. *Genes Chromosomes and Cancer*, 40(3), 179–189. <https://doi.org/10.1002/gcc.20033>
- Latchman, Y., Wood, C. R., Chernova, T., Chaudhary, D., Borde, M., Chernova, I., Iwai, Y., Long, A. J., Brown, J. A., Nunes, R., Greenfield, E. A., Bourque, K., Boussettis, V. A., Carter, L. L., Carreno, B. M., Malenkovich, N., Nishimura, H., Okazaki, T., Honjo, T., ... Freeman, G. J. (2001). PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. <http://immunol.nature.com>
- Leukaemia. (2020). <https://gco.iarc.fr/today>

- Lewis, R. E., Cruse, J. M., Sanders, C. M., Webb, R. N., Tillman, B. F., Beason, K. L., Lam, J., & Koehler, J. (2006). The immunophenotype of pre-TALL/LBL revisited. *Experimental and Molecular Pathology*, 81(2), 162–165. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2006.06.006>
- Lichtman, M. A. (2007). Cigarette smoking, cytogenetic abnormalities, and acute myelogenous leukemia. In *Leukemia* (Vol. 21, Issue 6, pp. 1137–1140). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404698>
- Liu, H. (2021). Emerging agents and regimens for AML. In *Journal of Hematology and Oncology* (Vol. 14, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01062-w>
- Liu, Y. R., Zhu, H. H., Ruan, G. R., Qin, Y. Z., Shi, H. X., Lai, Y. Y., Chang, Y., Wang, Y. Z., Lu, D., Hao, L., Li, J. L., Li, L. Di, Jiang, B., & Huang, X. J. (2013). NPM1-mutated acute myeloid leukemia of monocytic or myeloid origin exhibit distinct immunophenotypes. *Leukemia Research*, 37(7), 737–741. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.03.009>
- Mahoney, K. M., Sun, H., Liao, X., Hua, P., Callea, M., Greenfield, E. A., Hodi, F. S., Sharpe, A. H., Signoretti, S., Rodig, S. J., & Freeman, G. J. (2015). PD-L1 antibodies to its cytoplasmic domain most clearly delineate cell membranes in immunohistochemical staining of tumor cells. *Cancer Immunology Research*, 3(12), 1308–1315. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0116>
- marcos1994. (n.d.).
- Markovic, A., MacKenzie, K. L., & Lock, R. B. (2005). FLT-3: A new focus in the understanding of acute leukemia. In *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* (Vol. 37, Issue 6, pp. 1168–1172). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.12.005>
- Martinelli, G., Boissel, N., Chevallier, P., Ottmann, O., Gökbüget, N., Topp, M. S., Fielding, A. K., Rambaldi, A., Ritchie, E. K., Papayannidis, C., Sterling, L. R., Benjamin, J., & Stein, A. (2017). JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol*, 35, 1795–1802. <https://doi.org/10.1200/JCO>
- Matsuoka, M. (2003). Human T-cell leukemia virus type I and adult T-cell leukemia. In *Oncogene* (Vol. 22, Issue 33 REV. ISS. 2, pp. 5131–5140). <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206551>
- Maule, J. G., Clinton, L. K., Graf, R. P., Xiao, J., Oxnard, G. R., Ross, J. S., & Huang, R. S. P. (2022). Comparison of PD-L1 tumor cell expression with 22C3, 28-8, and SP142 IHC assays across multiple tumor types. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 10(10). <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005573>
- McKenzie, S. B., Landis-Piowar, K., & Williams, J. L. (2020). *Clinical Laboratory Hematology*.
- Mercher, T., Busson-Le Coniat, M., Monni, R., Mauchauffé, M., Khac, F. N., Gressin, L., Mugneret, F., Leblanc, T., Dastugue, N., Berger, R., Bernard, O. A., & Rowley, J. D. (2001). Involvement of a human gene related to the *Drosophila* spen gene in the recurrent t(1;22) translocation of acute megakaryocytic leukemia. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.101001498](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.101001498)
- Messal, N., Serriari, N. E., Pastor, S., Nunès, J. A., & Olive, D. (2011a). PD-L2 is expressed on activated human T cells and regulates their function. *Molecular Immunology*, 48(15–16), 2214–2219. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2011.06.436>
- Messal, N., Serriari, N. E., Pastor, S., Nunès, J. A., & Olive, D. (2011b). PD-L2 is expressed on activated human T cells and regulates their function. *Molecular Immunology*, 48(15–16), 2214–2219. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2011.06.436>
- Meyer, C., Hofmann, J., Burmeister, T., Gröger, D., Park, T. S., Emerenciano, M., Pombo De Oliveira, M., Renneville, A., Villarese, P., MacIntyre, E., Cavé, H., Clappier, E., Mass-Malo, K., Zuna, J., Trka, J., De Braekeleer, E., De Braekeleer, M., Oh, S. H., Tsaur, G., ... Marschalek, R. (2013). The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. *Leukemia*, 27(11), 2165–2176. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.135>

- Montesinos, P., Recher, C., Vives, S., Zarzycka, E., Wang, J., Bertani, G., Heuser, M., Calado, R. T., Schuh, A. C., Yeh, S.-P., Daigle, S. R., Hui, J., Pandya, S. S., Gianolio, D. A., de Botton, S., & Döhner, H. (2022). Ivosidenib and Azacitidine in IDH1 -Mutated Acute Myeloid Leukemia . *New England Journal of Medicine*, 386(16), 1519–1531. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2117344>
- Muñoz, L., Nomdedéu, J. F., Villamor, N., Guardia, R., Colomer, D., Ribera, J. M., Torres, J. P., Berlanga, J. J., Fernández, C., Llorente, A., Queipo de Llano, M. P., Sánchez, J. M., Brunet, S., Sierra, J., Aventín, A., Font, L., Esteve, J., Acebedo, G., Bueno, J., ... Vivancos, P. (2003). Acute myeloid leukemia with MLL rearrangements: Clinicobiological features, prognostic impact and value of flow cytometry in the detection of residual leukemic cells. *Leukemia*, 17(1), 76–82. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402708>
- Nacheva, E. P., Grace, C. D., Brazma, D., Gancheva, K., Howard-Reeves, J., Rai, L., Gale, R. E., Linch, D. C., Hills, R. K., Russell, N., Burnett, A. K., & Kottaridis, P. D. (2013). Does BCR/ABL1 positive Acute Myeloid Leukaemia Exist? *British Journal of Haematology*, 161(4), 541–550. <https://doi.org/10.1111/bjh.12301>
- Ney-Garcia, D. R., Liehr, T., Bhatt, S., De Souza, M. T., De Matos, R. R. C., Pimenta, G., Pulcheri, W., Ribeiro, R. C., Abdelhay, E., & Silva, M. L. M. E. (2012). Childhood B-cell progenitor acute lymphoblastic leukemia presenting a three-way t(11;12;21)(q14;p13;q22) with a RUNX1 gene signal on chromosome 11. In *International Journal of Hematology* (Vol. 95, Issue 1, pp. 112–114). <https://doi.org/10.1007/s12185-011-0981-x>
- Ng, A. P., & Alexander, W. S. (2017). Haematopoietic stem cells: Past, present and future. In *Cell Death Discovery* (Vol. 3). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2017.2>
- Nomdedeu, J., Bussaglia, E., Villamor, N., Martinez, C., Esteve, J., Tormo, M., Estivill, C., Queipo, M. P., Guardia, R., Carricondo, M., Hoyos, M., Llorente, A., Juncà, J., Gallart, M., Domingo, A., Bargay, J., Mascaró, M., Moraleda, J. M., Florensa, L., ... Sierra, J. (2011). Immunophenotype of acute myeloid leukemia with NPM mutations: Prognostic impact of the leukemic compartment size. *Leukemia Research*, 35(2), 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.05.015>
- Nucifora, G., Laricchia-Robbio, L., & Senyuk, V. (2006). EVI1 and hematopoietic disorders: History and perspectives. In *Gene* (Vol. 368, Issues 1–2, pp. 1–11). <https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.09.020>
- Ok, C. Y., & Young, K. H. (2017). Checkpoint inhibitors in hematological malignancies. In *Journal of Hematology and Oncology* (Vol. 10, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0474-3>
- Ottersbach, K., Smith, A., Wood, A., & Göttgens, B. (2010). Ontogeny of haematopoiesis: Recent advances and open questions. In *British Journal of Haematology* (Vol. 148, Issue 3, pp. 343–355). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07953.x>
- Özkocaman V. (2022). Akut Lösemilerde Riske Göre Uyarlanmış Tedavi Yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri-Akut Lösemiler*, 1, 16–25.
- Palis, J., & Yoder, M. C. (2001). Yolk-sac hematopoiesis: The first blood cells of mouse and man. In *Experimental Hematology* (Vol. 29).
- Panjwani, P. K., Charu, V., DeLisser, M., Molina-Kirsch, H., Natkunam, Y., & Zhao, S. (2018). Programmed death-1 ligands PD-L1 and PD-L2 show distinctive and restricted patterns of expression in lymphoma subtypes. *Human Pathology*, 71, 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.10.029>
- Park, J. H. (2021). Managing older adults with Ph-negative ALL: What is new? Recent advances in treating older adults with ALL. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 34(1), 101258. <https://doi.org/10.1016/J.BEHA.2021.101258>
- Park, S. H., You, E., Park, C. J., Cho, Y. U., Jang, S., Im, H. J., Seo, J. J., Park, H. S., & Lee, J. H. (2020). Increased expression of immune checkpoint programmed cell death protein-1 (PD-1) on T cell subsets of bone marrow aspirates in patients with B-Lymphoblastic leukemia, especially in relapse and at diagnosis. *Cytometry Part B - Clinical Cytometry*, 98(4), 336–347. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21879>

- Quelen, C., Lippert, E., Struski, S., Demur, C., Soler, G., Prade, N., Delabesse, E., Broccardo, C., Dastugue, N., Mahon, F. X., & Brousset, P. (2011). Identification of a transforming MYB-GATA1 fusion gene in acute basophilic leukemia: A new entity in male infants. *Blood*, 117(21), 5719–5722. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-333013>
- Raffel, G. D., Mercher, T., Shigematsu, H., Williams, I. R., Cullen, D. E., Akashi, K., Bernard, O. A., Gary Gilliland, D., & Rowley, J. D. (2007). Ott1(Rbm15) has pleiotropic roles in hematopoietic development. [www.pnas.org/cgi/content/full/](http://www.pnas.org/cgi/content/full/)
- Raya, J. M., Martín-Santos, T., Luño, E., Sanzo, C., Perez-Sirvent, M. L., Such, E., Navarro, J. T., Millá, F., Alonso, E., Domingo, A., Rozman, M., Díaz-Beva, M., Batlle, A., González-de-Villambrosia, S., Tuset, E., Vallespí, T., Ortega, M., Bermejo, A., Martín-Ramos, M., ... Florensa, L. (2015). Acute myeloid leukemia with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2): Clinical and biological features and comparison with other acute myeloid leukemias with cytogenetic aberrations involving long arm of chromosome 3. *Hematology (United Kingdom)*, 20(8), 435–441. <https://doi.org/10.1179/1607845415Y.0000000003>
- Rodriguez-Lara, V., Giovanny, S. C., Avila-Costa, M. R., Whaley, J. J. J. V., Rodriguez-Cid, J. R., Ordoñez-Librado, J. L., Rodriguez-Maldonado, E., & Heredia-Jara, N. A. (2023). Role of sex and sex hormones in PD-L1 expression in NSCLC: clinical and therapeutic implications. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 13). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1210297>
- Rousselot, P., Coudé, M. M., Gokbuget, N., Passerini, C. G., Hayette, S., Cayuela, J. M., Huguet, F., Leguay, T., Chevallier, P., Salanoubat, C., Bonmati, C., Alexis, M., Hunault, M., Glaisner, S., Agape, P., Berthou, C., Jourdan, E., Fernandes, J., Sutton, L., ... Ottmann, O. G. (2016). Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood*, 128(6), 774–782. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-700153>
- Rubnitz, J. E., Raimondi, S. C., Tong, X., Srivastava, D. K., Razzouk, B. I., Shurtleff, S. A., Downing, J. R., Pui, C.-H., Ribeiro, R. C., & Behm, F. G. (2002). Favorable Impact of the t(9;11) in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 20(9), 2302–2309. <https://doi.org/10.1200/jco.2002.08.023>
- ŞAHİN, D., BAŞÇI, S., TEMİZEL, A., BATĞI, H., UNCU ULU, B., BAYSAL, N. A., İSKENDER, D., KIZIL ÇAKIR, M., DAL, S., & ALTUNTAŞ, F. (2020). The relationship between blood groups and acute myeloid leukemia. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 3(3), 221–224. <https://doi.org/10.32322/jhsm.684289>
- Samra, B., Jabbour, E., Ravandi, F., Kantarjian, H., & Short, N. J. (2020). Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: State-of-the-art treatment and future directions. In *Journal of Hematology and Oncology* (Vol. 13, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00905-2>
- Sartor, M., & Bradstock, K. (1994). Detection of intracellular lymphoid differentiation antigens by flow cytometry in acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry*, 18(3), 119–122. <https://doi.org/10.1002/cyto.990180302>
- Scandura, J. M., Boccuni, P., Cammenga, J., & Nimer, S. D. (2002). Transcription factor fusions in acute leukemia: variations on a theme. *Oncogene*, 21, 3422–3444. <https://doi.org/10.1038/sj/onc/1205315>
- Schlenk, R. F., & Kayser, S. (2018). Midostaurin: A multiple tyrosine kinases inhibitor in acute myeloid leukemia and systemic mastocytosis. In *Recent Results in Cancer Research* (Vol. 212, pp. 199–214). Springer New York LLC. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-91439-8\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-319-91439-8_10)
- Shimony, S., Stahl, M., & Stone, R. M. (2023). Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 98(3), 502–526. <https://doi.org/10.1002/ajh.26822>
- Shvidel, L., Shaft, D., Stark, B., Shtalrid, M., Berrebi, A., & Resnitzky, P. (n.d.). Acute basophilic leukaemia: eight unsuspected new cases diagnosed by electron microscopy.

- Silva, F. P. G., Morolli, B., Storlazzi, C. T., Zagaria, A., Impera, L., Klein, B., Vrieling, H., Kluij-Nelemans, H. C., & Giphart-Gassler, M. (2008). ETV6 mutations and loss in AML-M0. *Leukemia*, 22(8), 1639–1643. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.34>
- Slovak, M. L., Gundacker, H., Bloomfield, C. D., Dewald, G., Appelbaum, F. R., Larson, R. A., Tallman, M. S., Bennett, J. M., Stirewalt, D. L., Meshinchi, S., Willman, C. L., Ravindranath, Y., Alonzo, T. A., Carroll, A. J., Raimondi, S. C., & Heerema, N. A. (2006). A retrospective study of 69 patients with t(6;9)(p23;q34) AML emphasizes the need for a prospective, multicenter initiative for rare “poor prognosis” myeloid malignancies [4]. In *Leukemia* (Vol. 20, Issue 7, pp. 1295–1297). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404233>
- Soupir, C. P., Vergilio, J. A., Dal Cin, P., Muzikansky, A., Kantarjian, H., Jones, D., & Hasserjian, R. P. (2007). Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia: A rare aggressive leukemia with clinicopathologic features distinct from chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *American Journal of Clinical Pathology*, 127(4), 642–650. <https://doi.org/10.1309/B4NVER1AJJ84CTUU>
- Staal-Viliare, A., Latger-Cannard, V., Didion, J., Grégoire, M. J., Lecompte, T., Jonveaux, P., & Rio, Y. (2007). CD203c+/CD117-, An useful phenotype profile for acute basophilic leukaemia diagnosis in cases of undifferentiated blasts [12]. In *Leukemia and Lymphoma* (Vol. 48, Issue 2, pp. 439–441). <https://doi.org/10.1080/10428190601072293>
- Stein EM, DiNardo CD, & Fathi AT. (2021). Ivosidenib or enasidenib combined with intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: a phase 1 study. *Blood*, 1792–1803.
- Stieglitz, E., & Loh, M. L. (2013). Genetic predispositions to childhood leukemia. *Therapeutic Advances in Hematology*, 4(4), 270–290. <https://doi.org/10.1177/2040620713498161>
- Sweet, K., & Lancet, J. E. (2014). Novel therapeutics in acute myeloid leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 9(2), 109–117. <https://doi.org/10.1007/s11899-014-0199-0>
- Swerdlow S.H., Campo E., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., & Thiele J. (2017). WHO Classification of Tumours of Haemopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th Edition).
- Tallman, M. S., Kim, H. T., Paietta, E., Bennett, J. M., Dewald, G., Cassileth, P. A., Wiernik, P. H., & Rowe, J. M. (2004). Acute monocytic leukemia (French-American-British classification M5) does not have a worse prognosis than other subtypes of acute myeloid leukemia: A report from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 22(7), 1276–1286. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.060>
- Tang, Y., Zhou, Z., Yan, H., & You, Y. (2022). Case Report: Preemptive Treatment With Low-Dose PD-1 Blockade and Azacitidine for Molecular Relapsed Acute Myeloid Leukemia With RUNX1-RUNX1T1 After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.810284>
- Tarlock, K., Alonzo, T. A., Moraleda, P. P., Gerbing, R. B., Raimondi, S. C., Hirsch, B. A., Ravindranath, Y., Lange, B., Woods, W. G., Gamis, A. S., & Meshinchi, S. (2014). Acute myeloid leukaemia (AML) with t(6;9)(p23;q34) is associated with poor outcome in childhood AML regardless of FLT3-ITD status: A report from the Children’s Oncology Group. *British Journal of Haematology*, 166(2), 254–259. <https://doi.org/10.1111/bjh.12852>
- Taube, J. M., Klein, A., Brahmer, J. R., Xu, H., Pan, X., Kim, J. H., Chen, L., Pardoll, D. M., Topalian, S. L., & Anders, R. A. (2014). Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clinical Cancer Research*, 20(19), 5064–5074. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3271>
- Tavernier, E., Boiron, J. M., Huguet, F., Bradstock, K., Vey, N., Kovacsovics, T., Delannoy, A., Fegueux, N., Fenaux, P., Stamatoullas, A., Tournilhac, O., Buzyn, A., Reman, O., Charrin, C., Boucheix, C., Gabert, J., Lhéritier, V., Vernant, J. P., Dombret, H., & Thomas, X. (2007). Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic

- leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia*, 21(9), 1907–1914. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404824>
- Tebbi, C. K. (2021). Etiology of acute leukemia: A review. In *Cancers* (Vol. 13, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cancers13092256>
- Tebbi, C. K., Badiga, A., Sahakian, E., Powers, J. J., Achille, A. N., Patel, S., & Migone, F. (2021). Exposure to a mycovirus containing *Aspergillus Flavus* reproduces acute lymphoblastic leukemia cell surface and genetic markers in cells from patients in remission and not controls. *Cancer Treatment and Research Communications*, 26, 100279. <https://doi.org/10.1016/J.CTARC.2020.100279>
- Tebbi, C. K., London, W. B., Friedman, D., Villaluna, D., De Alarcon, P. A., Constine, L. S., Mendenhall, N. P., Sposto, R., Chauvenet, A., & Schwartz, C. L. (2007). Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*, 25(5), 493–500. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.3879>
- Thomas, D., Jabbour, E., Rytting, M., Ravandi, F., Faderl, S., Rios, M. B., Cortes, J., O'Brien, S., Jorgensen, J., Wang, S. A., Kantarjian, H., Thomas, D., Rey Jorgensen, J., Jabbour, E., Kebriaei, P., Rytting, M., York, S., Ravandi, F., Kwari, M., ... O'Brien, S. (2012). Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Articles Lancet Oncol*, 13, 403–414. <https://doi.org/10.1016/S1470>
- Thomas, X., & Chelghoum, Y. (2004). Cigarette smoking and acute leukemia. In *Leukemia and Lymphoma* (Vol. 45, Issue 6, pp. 1103–1109). <https://doi.org/10.1080/10428190310001638904>
- Tiacci, E., Pileri, S., Orleth, A., Pacini, R., Tabarrini, A., Frenguelli, F., Liso, A., Diverio, D., Lo-Coco, F., & Falini, B. (2004). PAX5 Expression in Acute Leukemias: Higher B-Lineage Specificity Than CD79a and Selective Association with t(8;21)-Acute Myelogenous Leukemia. In *CANCER RESEARCH* (Vol. 64).
- Topp, M. S., Gökbuget, N., Stein, A. S., Zugmaier, G., O'Brien, S., Bargou, R. C., Dombret, H., Fielding, A. K., Heffner, L., Larson, R. A., Neumann, S., Foà, R., Litzow, M., Ribera, J. M., Rambaldi, A., Schiller, G., Brüggemann, M., Horst, H. A., Holland, C., ... Kantarjian, H. M. (2015). Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: A multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 16(1), 57–66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71170-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71170-2)
- Türk Hematoloji Derneği. (2018). Akut Lösemiler Tanı ve Tedavi Kılavuzu. [www.thd.org.tr](http://www.thd.org.tr)
- Tyner, J. W., Jemal, A. M., Thayer, M., Druker, B. J., & Chang, B. H. (2012). Targeting survivin and p53 in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 26(4), 623–632. <https://doi.org/10.1038/leu.2011.249>
- Verhaak, R. G. W., Goudswaard, C. S., Van Putten, W., Bijl, M. A., Sanders, M. A., Hagens, W., Uitterlinden, A. G., Erpelinck, C. A. J., Delwel, R., Löwenberg, B., & Valk, P. J. M. (2005). Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): Association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance. *Blood*, 106(12), 3747–3754. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-2168>
- Weir, E. G., Cowan, K., Lebeau, P., & Borowitz, M. J. (1999). A limited antibody panel can distinguish B-precursor acute lymphoblastic leukemia from normal B precursors with four color flow cytometry: implications for residual disease detection. In *Leukemia* (Vol. 13). <http://www.stockton-press.co.uk/leu>
- Wouters, B. J., Löwenberg, B., Erpelinck-Verschueren, C. A. J., Van Putten, W. L. J., Valk, P. J. M., & Delwel, R. (2009). Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome. *Blood*, 113(13), 3088–3091. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-179895>
- Xie, W., Raess, P. W., Dunlap, J., Hoyos, C. M., Li, H., Li, P., Swords, R., Olson, S. B., Yang, F., Anekpuritanang, T., Hu, S., Wiszniewska, J., Fan, G., Press, R. D., & Moore, S. R.

- (2022). Adult acute myeloid leukemia patients with NUP98 rearrangement have frequent cryptic translocations and unfavorable outcome. *Leukemia and Lymphoma*, 63(8), 1907–1916. <https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2047672>
- Xing, H., Yang, X., Liu, T., Lin, J., Chen, X., & Gong, Y. (2012). The study of resistant mechanisms and reversal in an imatinib resistant Ph+ acute lymphoblastic leukemia cell line. *Leukemia Research*, 36(4), 509–513. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2011.12.018>
- Yang, K., Xu, J., Liu, Q., Li, J., & Xi, Y. (2019). Expression and significance of CD47, PD1 and PDL1 in T-cell acute lymphoblastic lymphoma/leukemia. *Pathology Research and Practice*, 215(2), 265–271. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.10.021>
- Kampen KR. The discovery and early understanding of leukemia. *Leuk Res*. 2012 Jan;36(1):6-13. doi: 10.1016/j.leukres.2011.09.028. Epub 2011 Oct 26. PMID: 22033191.
- Zeeb H, Blettner M. Adult leukaemia: what is the role of currently known risk factors? *Radiat Environ Biophys*. 1998 Feb;36(4):217-28.217-28.
- Hauer J, Martín-Lorenzo A, Sánchez-García I. Infection causes childhood leukemia. *Aging (Albany NY)*. 2015 Sep;7(9):607-8. doi: 10.18632/aging.100815.
- Rodak B.F, Carr J.H, *Clinical Hematology Atlas*, 5th edition, 2017 Elsevier, Riverport, Lane St. Louis, Missouri