

## ***Akut lösemilerde moleküler genetik ve prognoz***

*Prof. Dr. Uğur Özbek,  
İstanbul Üniversitesi,  
Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE),  
Genetik Anabilim Dalı Başkanı.*

Lösemilerin moleküler genetiği tekrarlayıcı kromozom anomalilerinin bu hastalıkta tanımlanmaları ile başlamıştır. Translokasyonlar sonucu fonksiyonu değişen/bozulan genlerin incelenmesi hematopoetik hücrelerin ana kontrol yollarının tespitini ve bozulduklarında lökomogeneze nasıl yol açtıklarının anlaşılmasını sağlamıştır. Translokasyonlar sonucu ya karşılıklı 2 kromozomun yan yana gelmesi burada bulunan genlerin birleşerek yeni bir onkojenik özellikli füzyon genin oluşmasına neden olabilir, ya karşılıklı yer değişim bir taraftaki genin fonksiyonunun artarak onkojenik özellik kazanmasına, yada mevcut olan baskılayıcı özelliğini kaybederek hücreyi lökomogenez sürecine sokacak kazanımlara karşı engelleyememesine neden olabilir.

### **Akut Myeloid Lösemi:**

Akut myeloid lösemi (AML) fenotipik olduğu kadar, genotipik olarak da heterojenite gösteren kompleks bir hastalıktır. 100'den fazla sitogenetik aberasyon ve çeşitli genlerdeki mutasyonlar bu hastalıkta tanımlanmıştır. Örneğin, AML'de t(8:21) translokasyonu yada inv(16) varlığı iyi prognozlu hastaları tanımlarken, t(9;22) translokasyonu varlığı kötü gidişli hastalıkla birlikte. Ailevi AML çeşitli klinik sendromların bir bulgusu olarak ortaya çıkabilmekle beraber, AML olgularının çoğu hematopoetik progenitör hücrede olan sporadik mutasyonlar sonucu gelişmektedir. Kromozomal translokasyonlarda yer alan genlerin klonlanması ile AML gelişiminde rolü olan genlerin tanımlanması sağlanmıştır. Bunlar arasında CBF (core binding factor, RARA (retinoik asit reseptör alfa), HOX gen ailesi, MLL proteini ve bazı transkripsiyon aktivatörleri, CBP, MOZ, TIF2 gibi, bulunmaktadır. Bunların yanı sıra olguların yüksek bir bölümünde çeşitli genlerdeki nokta mutasyonları bu sürece katkıda bulunmaktadır. Bunlar arasında Flt3 ve KIT gibi reseptör tirozin kinaz genlerindeki yada RAS gen ailesindeki aktive edici mutasyonlar sayılabilir. Ayrıca, çeşitli hematopoetik

transkripsiyon faktörlerinin, AML1, CEBPalfa, GATA1 gibi, fonksiyonlarını bozucu nokta mutasyonları da AML etyolojisinde sayılması gereken genetik değişimlerdendir.

### **1. AML'de kromozomal tranlokasyonlar:**

AML'de görülen translokasyonların çoğu kimerik füzyon gen ürünü oluşturur.

**1.1 CBF-core binding faktör:** 20'ye yakın transkolasyon CBF genini hedef alır.CBF gurubundaki genler bir çok dokunun farklılaşmasında rol oynayan çeşitli hedef genlerle heterodimer kompleksi oluşturarak işlev görür. DNA'ya bağlanarak işlev gören alfa ve DNA'ya bağlanmadan transkripsiyonel aktiviteyi artıran beta alt üniteleri vardır. Öncelikle t(8;21), AML1-ETO tranlokasyonu tespit edilmiş olup, buradaki AML1 geni CBF'nin DNA'ya bağlanarak transkripsiyonu başlatma özelliğine sahip alfa1 alt grup üyesidir. 16. kromozomun inversiyonu-inv(16) sonucu fonksiyonu değişen diğer bir CBF'de, CBF betadır. Burada CBFB-MYH11 füzyonu söz konusudur. Her 2 translokasyon da hematopoezi bozsalar da tek başlarına AML başlatmaya yeterli değildirler. AML1-ETO ve CBFA-MYH11 translokasyonları AML'li olguların yaklaşık olarak sırasıyla % 2-12 ve % 1-5 kadarında görülür ve her ikisi de iyi prognozla birliktelik gösterir. Bu nedenle hastalık tanısı ve takibinde kullanılan markerlardır.

**1.2 RARA-Retinoik asit reseptör alfa:** t(15;17) ve t(11;17) translokasyonları sonucu 17. kromozomda bulunan RARA ile 15. kromozomda lokalize PML geni yada 11. kromozomda lokalize PLZF geni füzyonu oluşur. Her iki durum da retinoik asit tarafından sağlanan transaktivasyonu dominant negatif olarak inhibe eder. Bu durum fenotipik olarak gelişimin promyelositik safhasında durmasına neden olur. Tedavide kullanılan ATRA'nın etkisi, ilacın PML-RARA füzyon proteinine bağlanarak hematopetik farklılaşmada olan bu blokajı kısmen kaldırmasıyla olur. Ancak yine CBF mutasyonları gibi, RARA mutasyonlarının da lösemi gelişimi için başka mutasyonların da katkısına gereksinimleri vardır. t(15;17) translokasyonu AML 3 alt gurubuna özgün olup, olguların % 95'inde tanı sırasında pozitifler.

**1.3 MLL geni translokasyonları:** 11q23 bölgesini içeren translokasyonlar AML yanında ALL'de de görülür. 30'dan fazla partner gen bu bölgede bulunan MLL geni ile translokasyon yapar. Bu durum 1 yaş altı infant lösemilerinde en sık görülen genetik

değişikliklerdir. Ayrıca yine tedaviye bağlı sekonder lösemilerde de 11q23 abersayonlarına sıklıkla rastlanır. MLL geninin lösemi gelişimindeki katkısı tam olarak aydınlanmamıştır, bunun bir nedeni de çeşitli translokasyonlarda sabit bir motifinin partner olarak yer almamasıdır. MLL partner genlerinin protein-protein etkileşimlerindeki özgünlük, bu genin lösemi yapıcı fonksiyonunun doğasına açıklık getirebilir. Ancak MLL ile ilişkili lösemilerin fenotipik benzerlikleri ve özellikle M1-M2 tipi olmaları transformasyona yol açan olayın MLL'nin partnerlerinden çok kendisi olduğunu düşündürmektedir. MLL geninin yer aldığı t(4;11) translokasyonunun tüm akut lösemiler için kötü prognostik özellikte olduğu kabul görülürken, diğer translokasyonları aynı kategoriye sokabilecek yeterli takip verisi henüz bulunmamaktadır.

**1.4 Homeotik genler\*HOX ve CDX ailesi:** HOX gen ailesine ait genler omurga gelişimi ve ayrıca normal hematopoezde önemli rol oynarlar. HOX genlerinin ekspresyon sırası hematopoezde çok sıkı olarak kontrol edilmektedir. AML'de HOX genleri, çeşitli tipleriyle MLL geni ile translokasyon yapmaktadır. Burada HOX genlerindeki sorun, normal hematopoezi regüle edici fonksiyonunu kaybetmeleri tarzında olmaktadır. Bunun dışında HOX genlerini hedefleyen kromozomal translokasyonlar arasında t(7;11) NUP98-HOXA9 ve t(2;11) NUP98-HOXD13 sayılabilir. Son çalışmalar bu translokasyonların hematopoetik progenitörün fonksiyonunu kısmen bozduğunu ancak lösemi gelişimi için tek başına yeterli olmadığını göstermiştir.

## **2.AML'de görülen nokta mutasyonları**

**2.1 RAS gen ailesi mutasyonları:** Onkogenik RAS mutasyonları AML ve MDS'de görülür. Tipik olarak N- ve K-RAS genlerinin 12, 13, yada 61. kodonlarında olur. Bu mutasyonların sıklığı farklı çalışmalarda değişmekler beraber % 25-44 arasındadır. Yapılan çalışmalarda aktive edici mutasyon varlığının kötü prognozla birlikte olduğunu göstermiştir. RAS aktivasyonuna karşı inhibe edici küçük moleküllerin geliştirilmesi yönündeki çalışmalar devam etmektedir.

**2.2 Reseptör tirozin kinazları aktive edici mutasyonlar:** AML olgularının oldukça yaygın bir bölümünde FLT3 ve c-KIT geninde aktive edici mutasyonların varlığı gösterilmiştir. BCRABL pozitif olgularda ABL-tirozin kinaza karşı geliştirilen moleküler hedef tedavisindeki başarı sonrası, AML için de yukarıdaki hedefler kullanılarak benzer tedavi

stratejilerinin oluşturulması için çalışmalar sürdürülmektedir. FLT3, bugün için AML'de en sık mutasyona uğrayan gendir (yaklaşık %30-35). Olguların yaklaşık % 20-25'inde genin bir bölgesinin (juxtamembrane domain) duplikasyonu (internal tandem duplication-ITD) genin aktive olmasına neden olur. Bu mutasyonla genin otoihibitör bölgesinin hasara uğradığı ve kinaz aktivitesinin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Olguların yaklaşık % 5-10'unda ise genin D835. pozisyonunda "aktive edici loop" bölgesinde oluşan nokta mutasyonu yine tirozin aktivitesine neden olabilmektedir. Hem pediatrik, hem de erişkin gurubunda yapılan çalışmalar FLT3 mutasyonlarının AML hastalarında kötü prognozla birliktelik gösterdiğini bildirmektedir. FLT3 mutasyonları önceki bölümde bildirilen diğer kromozomal translokasyonlarla birlikte aynı olguda görülebilmektedir.

AML olgularının yaklaşık % 5'inde c-KIT geninin D816 pozisyonu mutasyonları bildirilmektedir. Bu mutasyon da yine genin aktive edici loop bölgesinde olup genin kinaz aktivitesini artırmaktadır.

FLT3, KIT ve RAS mutasyonlarının tümü AML olgularının yaklaşık % 50'sinde görülmektedirler. Hastaların diğer kısmında da sinyal iletim sisteminin aktive olmasını sağlayacak başka genlerin mutasyonlarının varlığı olasıdır.

### 2.3 AML1, CEBPA, GATA1 mutasyonları.

AML1 geni lösemilerde sıklıkla transloke olmakla birlikte, bazı kalıtsal AML olgularında da genin fonksiyon kaybına neden olan mutasyonları gösterilmiştir. Bunun yanında olguların % 3-5'lik bir bölümünde AML1 mutasyonları da tespit edilmiştir. Bunlar daha çok AML1 ve trizomi 21 ile birlikte görülen AML yada MDS olgularıdır.

CEBPalfa geni normal myeloid gelişim için gerekli bir transkripsiyon faktörüdür. Birçok translokasyon yanında, yine bu genin de fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar görülmektedir. Bu mutasyonlar daha çok M2 alt tipindeki olgularda bildirilmiştir ve son çalışmalar mutasyonun iyi prognozla birlikteliğini göstermiştir.

GATA1 gen mutasyonları akut megakaryoblastik lösemiler (M7), ve özellikle trizomi 21-Down sendromunda gelişen lösemilerde görülmektedir. Bu mutasyonla GATA1 geninde fonksiyon kaybı olmaktadır.

| FAB alt tipi          | Sitogenetik değişim         | Moleküler değişim                                                       |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| M0, M1 ve ALL         | t(10;11)                    | <i>CALM-AF10</i>                                                        |
| M1                    | Trizomi 11                  | <i>MLL</i> duplikasyonu                                                 |
| M1                    | t(8;21)                     | <i>AML1-ETO</i>                                                         |
| M3                    | t(15;17), t(11;17), t(5;17) | <i>PML-RARA</i> , <i>PLZF-RARA</i> ,<br><i>NPM-RARA</i>                 |
| M4eo                  | inv(16)                     | <i>CBFB-MYH11</i>                                                       |
| M4 ve eritrofagositoz | t(8;16)                     | <i>MOZ-CBP</i>                                                          |
| M5                    | 11q23 translokasyonları     | <i>MLL</i> diğer partner genleri ile<br>karşılıklı füzyon gen oluşturur |
| M6                    | t(3;5)                      | <i>NPM-MLP1</i>                                                         |
| M1,M2, M4,MDS         | t(6;9)                      | <i>DEK-CAN</i>                                                          |
| M2, M4, KML           | t(7;11)                     | <i>NUP98-HOXA9</i>                                                      |

Tablo 1: AML'de morfolojik alt tipler ve genetik deęiřimler arasındaki iliřki

### 3. Genetik değişiklikler ve AML'de prognoz

Heterojen bir hastalık gurubu olan AML'de görülen genetik değişiklikler de hastalığın bu karakterini yansıtır. Klasik kitaplarda yer alan genetik prognostik faktörler şunlardır:

- Kötü prognoz için;
  - o 5, 7, 8. kromozom anomalileri
  - o Klonal kompleks karyotipik anomaliler
  - o t(9;22)
  - o t(6;9)
- iyi prognoz için:
  - o Normal karyotip varlığı
  - o inv(16), t(15;17), t(8;21)

AML'nin güncel tedavisi ile 60 yaş altı hastaların yaklaşık % 80'inin tam remisyonu sağlanabilmektedir. Ancak yüksek orandaki hasta gurubunda ilk 4 yılda ciddi oranda lösemi nüksü görülmektedir. Hasta yaşı ve löseminin genetik profili AML'de bugün için en önemli tedavi yanıt kriterleridir. Örneğin, iyi prognostik genetik profili olan olguların tam remisyona girme şansları % 90 ve sonrasında hastalıksız sağ kalımları % 70 iken, aynı yaş gurubunda kötü prognostik genetik profili olan olgular için tam remisyon oranı

% 60 ve nüks olasılığı ise % 70'dir. Benzer olarak 60 yaş üstü hastaların tedaviye tam yanıt oranı % 50 ve 4 yıllık sağ kalım olasılıkları ise % 10 civarındadır.

Ancak AML'li olguların yaklaşık yarısında klonal kromozom anomalisi yoktur. Bu olgular orta prognozlu gurubu oluşturmakla beraber, bunların sadece % 40'ının uzun dönem sağ kalımı mümkün olabilmektedir. Bu yüzden hastaların prognozlarının takibi, nüks öngörüsü ve uzun süreli takipleri için moleküler markerlara ihtiyaç vardır. Son yıllarda risk kategorilerini daraltacak yeni moleküler prognostik markerlar listelere eklenmektedir. Bunlar arasında FLT3 mutasyonları yukarda belirtildiği gibi AML'de en sık görülen anomali olarak karşımıza çıkmaktadır. FLT3 anomalisi olan hastalar daha yüksek nüks riski ve düşük sağ kalım olasılığına sahiptirler. Ayrıca yapılan çalışmalar kantitatif olarak yapılan takiplerle mutant/normal FLT3 oranlarının da sağ kalım için takip kriteri olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bunun yanında p53, Bcl-2, tümör baskılayıcı gen değişiklikleri ve Evi-1 ve WT-1 genlerindeki ekspresyon artışları AML'de kötü prognozlu olgularla birliktelik gösteren genetik değişikliklerdir.

| Çalışılan olgu sayısı | FLT3-ITD mutasyon % | Tam remisyon oranı<br>Mutant / normal |
|-----------------------|---------------------|---------------------------------------|
| 201                   | 23                  | Takip sonucu yok                      |
| 64                    | 11                  | % 43 / % 93                           |
| 81                    | 22                  | % 47 / % 80                           |
| 106                   | 13                  | Takip sonucu yok                      |
| 854                   | 27                  | % 78 / % 80                           |
| 1003                  | 20                  | % 67 / % 70                           |
| 979                   | 20                  | % 52 / % 67                           |

Tablo2 AML'de FLT3-ITD mutasyonu olan ve olmayan olguların prognostik karşılaştırımı

### **Akut Lenfblastik Lösemi**

Normal lenfoid hücre topluluğu, immünglobin ve T hücre reseptörü genlerinin farklı ve klonal yeniden yapılanma sürecini geçirerek, B ve T hücrelerine prolifer olma ve farklılaşma sürecini tamamlar. Bu sürecin herhangi bir safhasında meydana gelen somatik genetik değişiklikler proliferasyonun bozulmasına, klonal olarak hücre

popölasyonunda artışa ve ALL'ye neden olur. Somatik olarak meydana gelen çoklu genetik değışiklikler bu sürece neden olmaktadır. ALL'lerin yaklaşık % 75'inde kromozomal translokasyonlar mevcuttur. Bu translokasyonlardan yola çıkarak yapılan moleküler çalışmalar transkripsiyon faktör genlerinin özellikle partner olarak transloke olan bölgelerde yer aldığını göstermiştir (şekil 1).

| Gen ailesi                                | Translokasyon | İlgili gen      | Hastalık                         |
|-------------------------------------------|---------------|-----------------|----------------------------------|
| Basic helix-loop*helix proteinleri        | t(8;14)       | <i>MYC</i>      | Burkitt lenfoma ve B hücreli ALL |
|                                           | t(2;8)        | <i>MYC</i>      |                                  |
|                                           | t(8;22)       | <i>MYC</i>      |                                  |
|                                           | t(8;14)       | <i>MYC</i>      | T hücreli ALL                    |
|                                           | t(7;19)       | <i>LYL1</i>     | T hücreli ALL                    |
|                                           | t(1;14)       | <i>TAL1</i>     | T hücreli ALL                    |
|                                           | t(7;9)        | <i>TAL2</i>     | T hücreli ALL                    |
| Sisteinden zengin (LIM) proteinler        | t(14;21)      | <i>BHLHB1</i>   | T hücreli ALL                    |
|                                           | t(11;14)      | <i>LMO1</i>     | T hücreli ALL                    |
|                                           | t(11;14)      | <i>LMO2</i>     | T hücreli ALL                    |
|                                           | t(7;11)       | <i>LMO2</i>     | T hücreli ALL                    |
| Homeodomein (HOX) proteinleri             | t(10;14)      | <i>HOX11</i>    | T hücreli ALL                    |
|                                           | t(7;10)       | <i>HOX11</i>    | T hücreli ALL                    |
|                                           | t(5;14)       | <i>HOX11L2</i>  | T hücreli ALL                    |
| AT hook minor groove bağlanma proteinleri | t(1;19)       | <i>E2A-PBX1</i> | T hücreli ALL                    |
|                                           | t(4;11)       | <i>MLL-AF4</i>  | Erken B hücreli ALL              |
| ETS benzeri proteinler                    | t(11;19)      | <i>MLL-ENL</i>  | ALL yada AML                     |
|                                           | t(12;21)      | <i>TEL-AML1</i> | B hücreli ALL                    |

Tablo 3. ALL'de kromozomal translokasyonlar sonucu etkilenen transkripsiyon faktör genleri

Lösemi tedavisindeki son yıllardaki gelişmelere karşın, nüksün varlığı hala ciddi bir sorun olarak sürmektedir. Hastaya uygulanan tedaviden (radyoterapi, kemoterapi, kemik iliğı nakli) kaçan ve nükse neden olan hücrelerin varlığı “minimal rezidüel hastalık-MRH” tanımlamasını gündeme getirmektedir. Tedaviden kaçan bu rezidüel hücrelerin saptanması ve varlığının klinik önemi konusunda giderek yeni teknolojilerin de eklenmesiyle önemli gelişmeler olmuştur.

ALL'de hastalıksız yaşam süresi rezidüel hastalığın kontrol altında tutulmasına bağlıdır. Bu nedenle minimal rezidüel hastalık (MRH) çalışmaları önem kazanmaktadır. Bu çalışmalar sayesinde MRH için eşik belirlenmesi, düzenli bakılan MRH'nın tedavi şemaları içinde nasıl bir yer alması gerektiği gibi konular netlik kazanacaktır. Örneğin, MRH (+), nüks riski yüksek hastalarda transplantasyon seçkin tedavi olarak kabul edilirken, MRH saptanmayan hastalarda uzun süreli sitotoksik tedavi yapılmasının gereksiz olabileceği tartışılmaktadır.

### **Akut lenfoblastik lösemi ve MRH**

Her lösemide en azından bir ve hastalık için spesifik, "klonal" bir gen yeniden düzenlenmesi vardır ve hastalık izleminde marker olarak kullanılabilir. T yada B hücre kaynaklı ALL'de MRH tespiti için 2 tip lösemi spesifik markerla analiz imkanı vardır. Birincisi anormal kromozomal rekombinasyon sonucu gelişen özgün füzyon bölgelerinin tespiti, diğeri ise hastada hastalık spesifik olarak ortaya çıkan immünoglobulin yada T-hücre reseptör (THR) genlerinin yeniden yapılanmalarının tespiti şeklindedir. Klinik çalışmaların çoğu hasta spesifik Ig yada T-hücre reseptörü kullanılarak yapılmıştır. Genellikle IgH geni bağlaç bölgesi, ve THR gamma ve delta düzenlenmeleri PCR la, MRH takibi için hedef bölge olarak seçilirler. MRH saptanması için hedef bölgelerin izlem sırasında sabit kalması gerekir. Örneğin B-ALL'lerin %40'ında poliklonal IgH gen düzenlenmeleri vardır, bu durum T-ALL'lerde THR leri açısından farklı oranlardadır (Tablo 3).

Cavé ve arkadaşları tarafından yapılan 246 pediatrik vakalık bir çalışmada indüksiyon tedavisi sırasında  $>1/100$  oranında MRH (+)'liği olan hastalarda artmış oranda nüks gözlenmiştir (relatif risk=16). Konsolidasyon yada ara tedaviler sırasında  $1/1000$  den çok MR hücre varlığı ise relatif riski 7-9 kez artırmaktadır. MRH varlığının, artmış nüks riski olması hastalık için diğer bilinen risk faktörlerinden (yaş, lökosit sayısı, immüfenotip vb.) bağımsız bir faktördür. Yine Van Dongen ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 2 farklı dönemde MRH durumları analiz edilen (indüksiyon tedavisi sonrası ve konsolidasyon tedavisi öncesi) hastaları nüks açısından 3 ayrı risk gurubuna ayırmışlardır. MRH açısından her iki dönemde de  $10^{-3}$  den daha fazla yükü olanlar daha kötü gidişli ve % 79 oranında nüks gösterirken, her 2 dönemde de MRH negatif olanların nüks oranı % 2 idi. Bu limitlerin arasında kalan hastalarda ise nüks oranı %23 idi. Bu bulgular MRH varlığının sadece nüks olasılığı öngörüsü yapmaya olanak vermekten öte,

aynı zamanda hasta grubunu nüks riski açısından farklı kategorilere ayırma imkanı sağladığını da göstermektedir. Ancak bununla birlikte yapılan çalışmalar MRH açısından uzun izlemlerde farklı deneyimleri de göstermişlerdir. Tedavi sonrası on yıldan fazla yaşayan, 1134 çocuğun takibinde sadece 12'sinin (%1) nüksünün olduğunu ve DNA'sı analiz edilebilen 8'inin tanı ve geç nüks dönemlerindeki Ig ve T hücre reseptörü yeniden yapılanmalarının aynı olduğunu göstermiştir.

Erişkin ALL'de kötü prognoz göstergesi olan sitogenetik aberasyonlar t(9;22)(q34;q11), trizomi 8, t(4;11)(q21;q23), monozomi 7, t(1;19)(q23;p13) ve haploidi olarak bulunmuştur. Bu grupta 3 yıllık hastalıksız yaşam oranı  $\leq$  % 25'tir ve hastalar artmış risk nedeniyle denenen daha yoğun kemoterapi şemalarından yarar görmemektedirler. Orta dereceli prognoz işaret eden kromozomal bulgular normal veya hiperdiploid karyotipi , trizomi 21, del(9p) veya t(9p) ve del(6q) olarak sıralanmaktadır. % 26-50 arasında 3 yıllık hastalıksız yaşam oranları olan bu grup yoğun kemoterapi şemalarından fayda görmüştür. Literatürde del(12p) veya t(12p), t(14q11-q13) aberasyonlarının iyi prognoz göstergesi olduğu yönünde bulgular mevcuttur. Bu hastalarda beklenen hastalıksız yaşam süresi ve kalıcı tam remisyon oranları yüksektir. ALL tedavisinde başarısızlık, remisyon sağlanamamasından değil, remisyonun kalıcı olmamasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle nüks riski yüksek hasta grubunun erken tanınması ve uygun tedavilerle olası nüksün engellenmesi günümüz ALL tedavi stratejilerinin temelini oluşturur.

| Risk gurubu     | Özellikler                         | Etkilenmiş hasta oranı |
|-----------------|------------------------------------|------------------------|
| Düşük risk      | Hiperdiploid                       | % 20                   |
|                 | <i>TEL-AML1</i> füzyonu            | % 20                   |
| Orta risk       | Standart riskte yaş/lökosit sayısı | % 15                   |
|                 | <i>E2A-PBX1</i> füzyonu            | % 6                    |
| Yüksek risk     | T hücreli ALL                      | % 15                   |
|                 | Yüksek riskte yaş/lökosit sayısı   | % 15                   |
|                 | <i>BCR-ABL</i> füzyonu             | % 3                    |
| Çok yüksek risk | MLL gen değişimi                   | % 3                    |
|                 | İndüksiyon olmaması                | % 2                    |

Tablo 4. Çocukluk çağı ALL'sinde klinik risk ayrımı

## KAYNAKLAR:

1. Stock W, Estrov Z. Studies of minimal residual disease in acute lymphocytic leukemia. Clin North Am Hematol 2000;14:1289
2. Wetzler M, Dodge RK, Mrozek K, et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: The cancer and leukemia group B experience. Blood 1999;93:383
3. Secker-Walcker LM, Prentice HG, Durrant J, et al. On behalf of the MRC Adult leukemia working party: cytogenetics add independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukemia on MRC trial UKALL XA. Br J Haematol 1997;96:601
4. Heid CA, Steven J, Livak KJ, et al. Real time quantitative PCR. Genome Res 1996;6:986
5. Radich JP, Kopecky KJ, Boldt DH, et al. Detection of bcr-abl fusion genes in adult acute lymphoblastic leukemia by PCR. Leukemia 1994;9:1668
6. Cave H, van der Werft Bosch J, Suci S, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. N Eng J Med 1998;339:591
7. Hoelzer D, Gökbuget N, Reutzel R. Multizentrische intensivierte Therapiestudie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen (GMALL) 05/93
8. Pongers-Willems MJ, Seriu T, Stolz F, d'Aniello E, Gameiro P, Pisa P, Gonzalez M, Bartram CR, Panzer-Grümayer ER, Biondi A, San Miguel JF, van Dongen JJM. Primers and protocols for standardized detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia using immunoglobulin and T cell receptor gene rearrangements and TAL1 deletions as PCR targets. Report of The BIOMED-1 CONCERTED ACTION: Investigation of minimal residual disease in acute leukemia. Leukemia. 1999;13:110

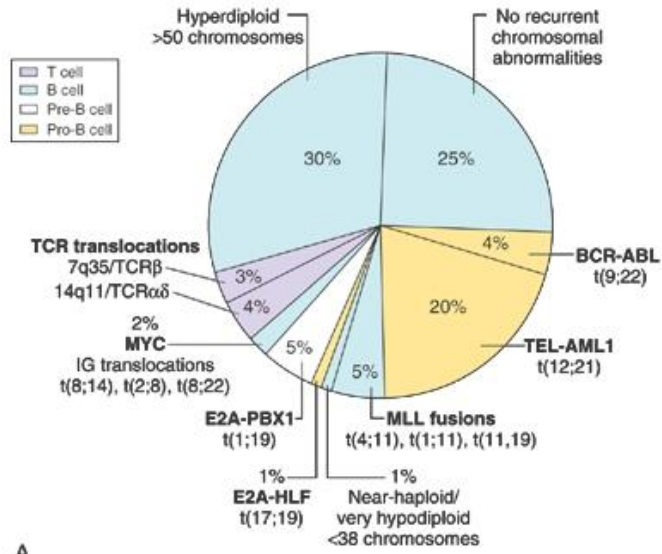
9. Van Dongen JJM, Macintyre EA, Gabert JA, Delabesse E, Rossi V, Saglio G, Gottardi E, Rambaldi A, Dotti G, Griesinger, Parreira A, Gameiro P, Gonzalez-Diaz M, Malec M, Langerak AW, San Miguel JF, Biondi A. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Leukemia. 1999;13:1901
10. Van Dongen JJM, Seriu T, Panzer-Grumayer ER et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia in childhood. Lancet 1998; 352:1731.
11. Vora A, Frost L, Godeve A et al. Late relapsing childhood lymphoblastic leukemia. Blood 1998; 92:2334.
12. Diverio D, Rossi V, Avvisti G et al. Early detection of relaps by prospective reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis of the PML/RARalpha fusion gene in patients with acute promyeloblastic leukemia enrolled in the GIMEMA-AIEOP multicenter trial. Blood 1998; 92:784.
13. Hoffmann et al. Hematology. Basic Principles and practice. Elsevier Churchill Livingstone. Philadelphia, 2005..

| Hastalık | Yöntem              | Duyarlılık            | Uygulanabilirlik             |
|----------|---------------------|-----------------------|------------------------------|
| ALL      | Sitogenetik         | $10^{-1}$ - $10^{-2}$ |                              |
|          | Akım sitometrisi    | $10^{-3}$ - $10^{-3}$ | %60-95 BALL,<br>%90-95 TALL  |
|          | PCR (Ig/TCR)        | $10^{-4}$ - $10^{-5}$ | %85-90 BALL,<br>%90-95 TALL  |
|          | PCR (translokasyon) | $10^{-4}$ - $10^{-6}$ | % 40-45 BALL<br>% 35-45 TALL |
| AML      | Sitogenetik         | $10^{-1}$ - $10^{-2}$ |                              |
|          | Akım sitometrisi    | $10^{-3}$ - $10^{-3}$ |                              |
|          | PCR (traslokasyon)  | $10^{-4}$ - $10^{-6}$ |                              |
| KML      | Sitogenetik         | $10^{-1}$ - $10^{-2}$ |                              |
|          | PCR (traslokasyon)  | $10^{-4}$ - $10^{-6}$ |                              |

Tablo 5. Genetik takipte kullanılan yöntemler ve duyarlılıkları

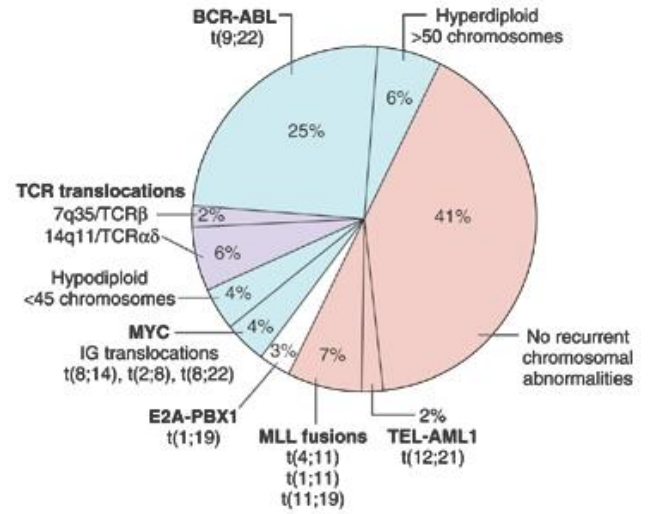
| <b>Hastalık</b> | <b>Translokasyon<br/>ve füzyon gen</b> | <b>Sıklığı(%)</b>    |                |
|-----------------|----------------------------------------|----------------------|----------------|
|                 |                                        | <b>Çocukluk çağı</b> | <b>Erişkin</b> |
| B hücreli ALL   | t(9;22) BCR/ABL                        | 4-6                  | 25-40          |
|                 | t(1;19) E2A/PBX1                       | 5-6                  | 2-3            |
|                 | t(4;11) MLL/AF4                        | 2                    | 5              |
|                 | t(5;14) IL3/IGH                        | <1                   | <1             |
|                 | t(11;19) MLL/ENL                       | <1                   | <1             |
|                 | t(9;11) MLL/AF9                        | <1                   | <1             |
|                 | t(17;19) E2A/HLF                       | <1                   | <1             |
|                 | t(8;14) MYC/IgH                        | 1-2                  | 4-5            |
|                 | t(12;21) TEL/AML1                      | 20-30                | 1-2            |
|                 | TAL1 delesyonu                         | 20-30                | 10-30          |
| T hücreli ALL   | t(11;14) RHOM2/TCRD                    | 5-10                 | 5-10           |
|                 | t(1;14) TAL1/TCRalfa                   | 1-3                  | 1-3            |
|                 | t(10;14) HOX11/TCRalfa                 | 1-3                  | 1-3            |
|                 | t(8;21) AML1/ETO                       | 5-10                 | 5-10           |
| AML             | t(15;17) PML/RARalfa                   | 5-10                 | 5-10           |
|                 | inv(16) CBFB/MYH11                     | 5-10                 | 5-10           |
|                 | t(9;11) MLL/AF9                        | 5-10                 | 1-5            |
|                 | t(9;22) BCR/ABL                        | <1                   | 1-3            |
|                 | t(6;9) DEK/CAN                         | <1                   | <1             |

Tablo 6. ALL ve AML'de genetik değişiklikler sonucu oluşan füzyon genleri ve sıklıkları  
t(15;17)



A

Copyright © 2005 Elsevier Inc. (USA) All rights reserved.



B

Resim 1. ALL'de görülen kromozomal translokasyonlar ve sıklıkları (A. Çocukluk çağı, B. Erişkin yaş gurubu)