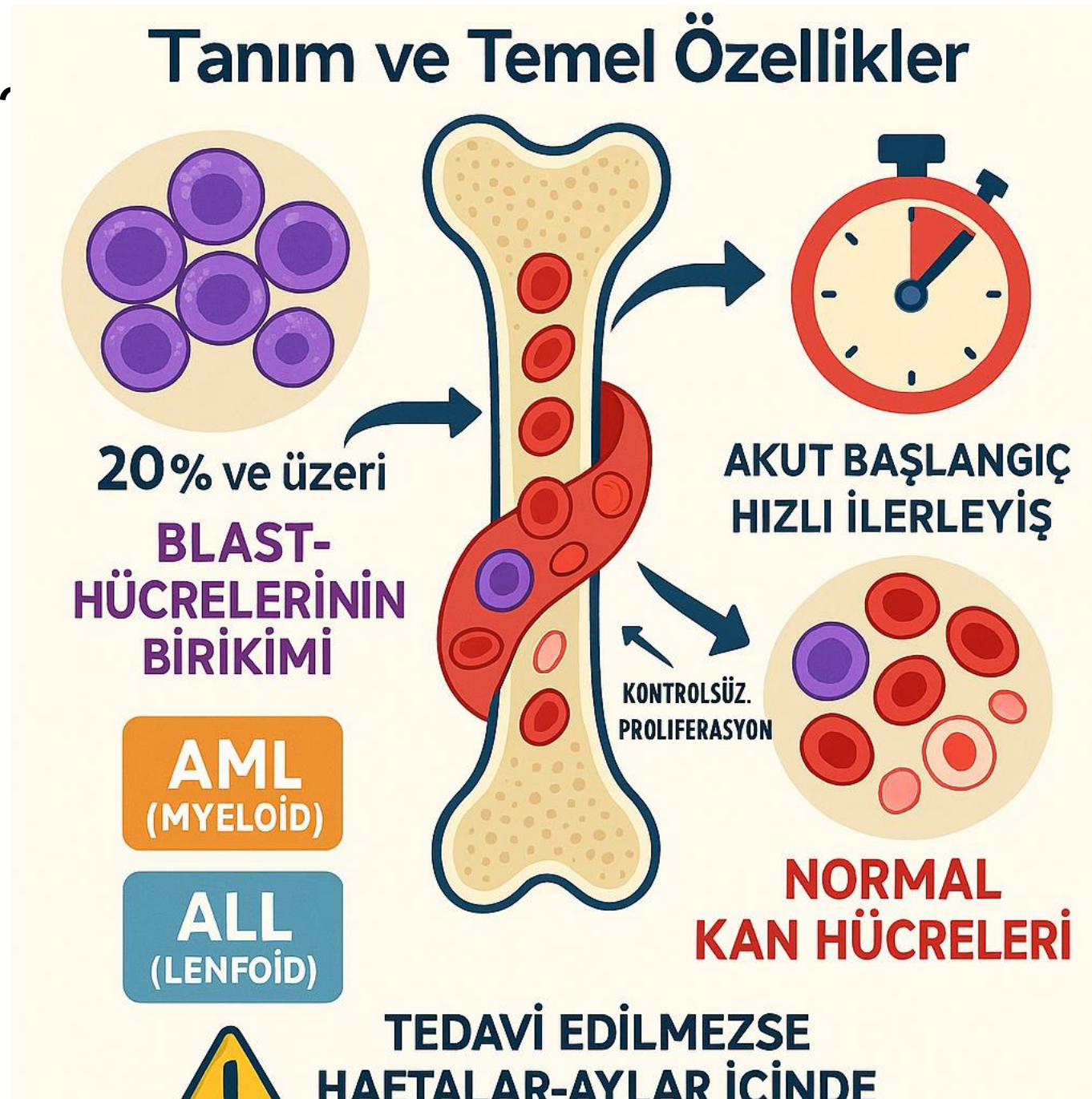




LÖSEMİLER

Prof Dr Engin Kelkitli

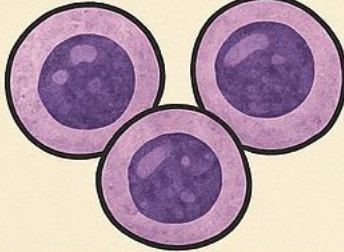
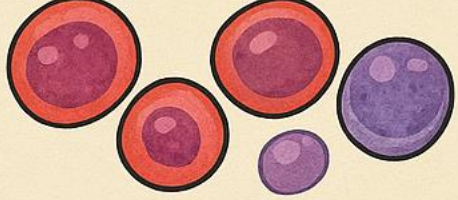
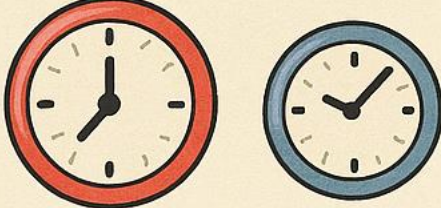
Akut Lösemi Nedir



Akut vs Kronik Lösemiler

Mesaj:

Akut → HEMATOLOJİK ACİL!

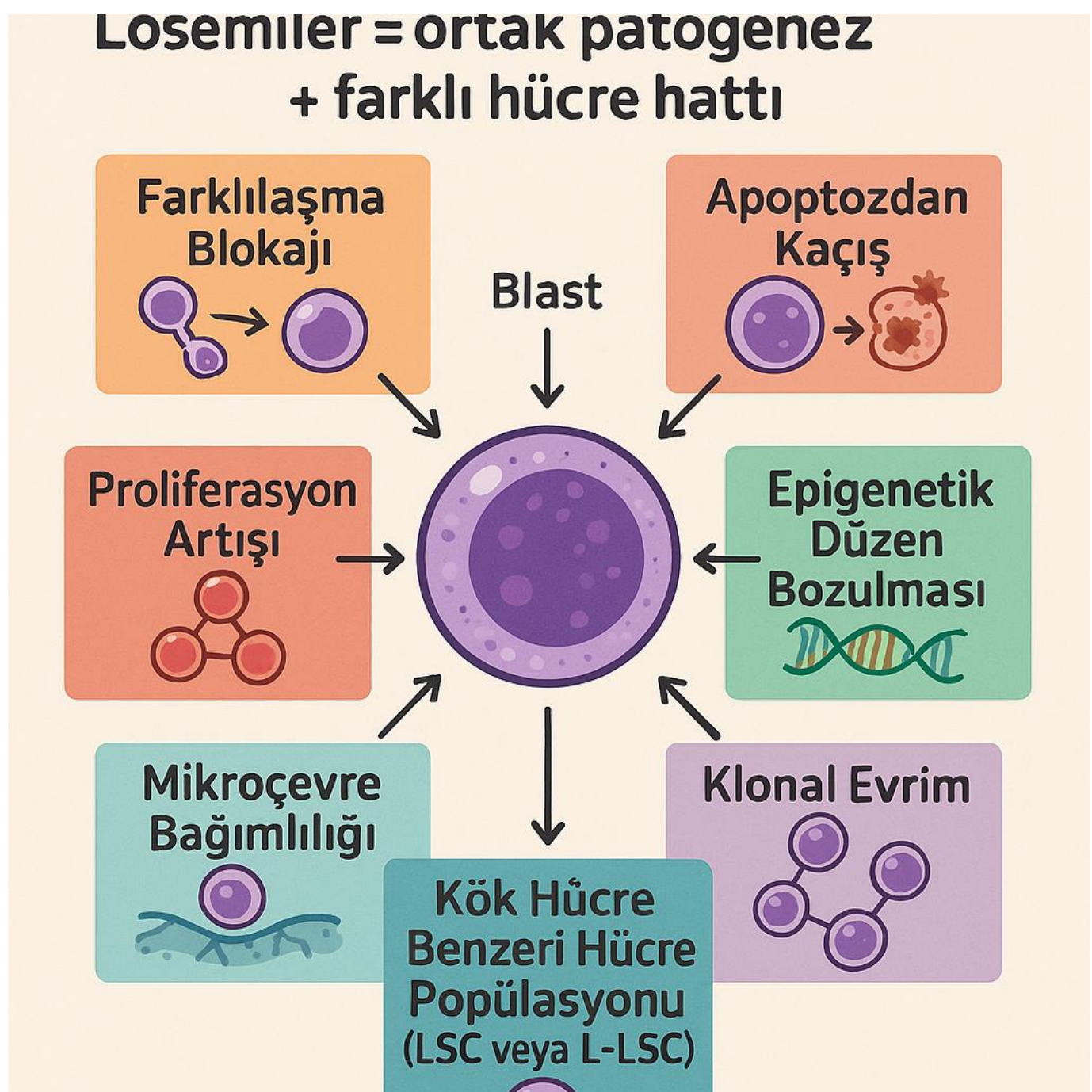
AKUT LÖSEMİLER	KRONİK LÖSEMİLER
HÜCRE TİPİ  OLGUNLAŞMAMIŞ (BLAST)	DAHA OLGUN HÜCRELER  YAVAŞ
PROGRESYON  HIZLI YAVAŞ	İZLENEBİLİR  İZLENEBİLİR
PROGNOZ 	DEĞİŞKEN 

AML vs ALL

	AML	ALL
 Hücre kökeni	Myeloid progenitör	Lenfoid progenitör
 Blast morfolojisi	Myeloblast./promiyelosit	Lenfoblast
 İmmün fenotip	CD13, CD33, MPO	CD19, CD22, CD3, TdT
 Yaş dağılımı	Yetişkin ağırlıklı	Çocuk ağırlıklı (B-ALL)

Akut Lösemilerin Ortak Biyolojisi

Her iki lösemide de şu mekanizmalar bozulur:



Ortak Klinik Belirtiler

KLINİK BULGULAR

Kemik iliği Yetmezliği



Anemi
→ halsizlik



Nötropeni
→ enfeksiyon



Trombositopeni
peteşi,
kanama



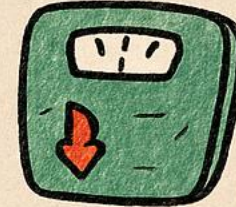
Organ
Infiltrasyonu

• Lenfadenopati
(ALL'de daha sık)

Sistemik Bulgular



Ateş
→ Kilo
kaybı



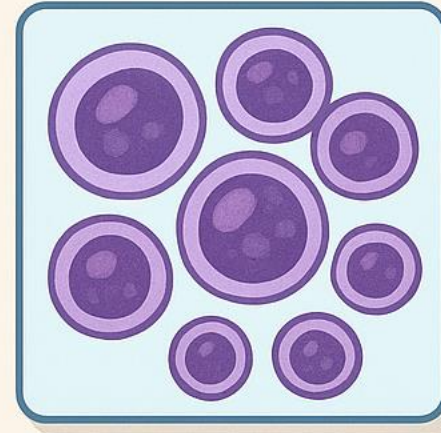
Gece terlemesi



COMMON LABORATORY FINDINGS IN ACUTE LEUKEMIA



WBC COUNT
high /low/normal

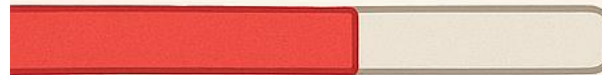


BLAST CELLS



**DIC, ESPE
APL**

WBC COUNT



ANEMIA (LOW)



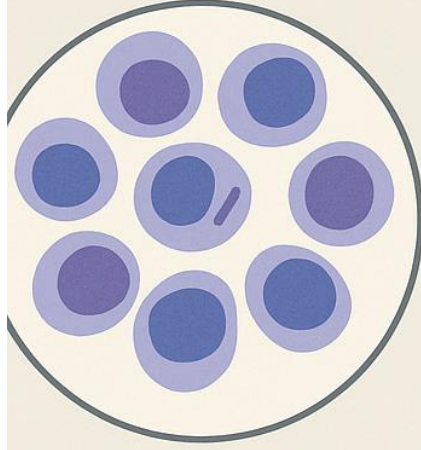
THROMBOCYTOPENIA (LOW)



**ELEVATED LDH,
URIC ACID
RAPID CELL TURNOVER**

TANI

AKUT LÖSEMİ TANISI



MORFOLOJİ

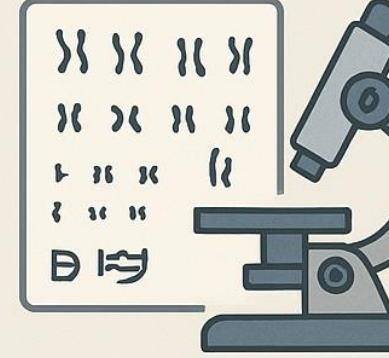
Wright-Giemsa boyamı
Auer çubuğu – AML



İMMÜNFENOTİP

Flow Cytometry

- Myeloid: CD13, CD33, MPO
- B-ALL: CD19, CD22, CD10
- T-ALL: CD3, C7



GENETİK/ MOLEKÜLER analiz

Sitogenetik:
karyotip, FISH
PCR/NGS



Standard: “Morfoloji + Flow + Genetik”

Ortak Tedavi Prensipleri



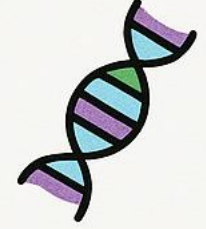
Hızlı tanı
ve sınıflama



Risk temelli
tedavi yoğunluğu



Uygun
indüksiyon
tedavisi



MRD takibi



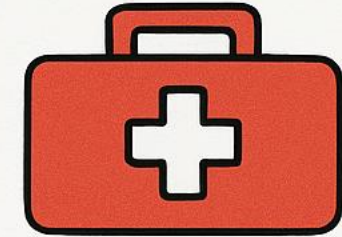
Gerekliyse
nakil



Antibiyotik
profilaksi



TLS
önleme



Antibiyotik
profilaksi



DIC yönetimi
(APL'de kritik)

AML ve ALL Arasındaki En Önemli Farklar

Mesaj:

Aynı hastalık ailesi ama **biyoloji & tedavi stratejisi tamamen farklı!**

Özellik	AML	ALL
Hücre hattı	Myeloid	Lenfoid
Yaş	Erişkin	Çocuk
Genetik hedef	FLT3, NPM1, IDH	BCR-ABL, ETV6-RUNX1, IKZF1
Tedavi	Kemoterapi + hedefe yönelik	Kombine kemoterapi + intratekal + hedefe yönelik
MRD önemi	gelişmekte	Standart
Prognoz	Orta	Çocukta çok iyi, erişkinde daha kötü

AML

Acute myELOD



Cell lineage



Myeloid



Genercc
targets



MRD
importance



HIGH

FLT3
NPM1
IDH



Chemotherapy
+ targeted



Medium

ALL

Lymphoid



Cegroup



Children

BCR-ABL
ETV6-RUNX1
IKZF1



Combined
chemo +
intrathecal
+ targeted

Combined
chemo
+intrathecal
+ targeted



STANDARD
Prognosis



Very good
in children,
worse
in adults

Normal Myeloid Farklılaşma

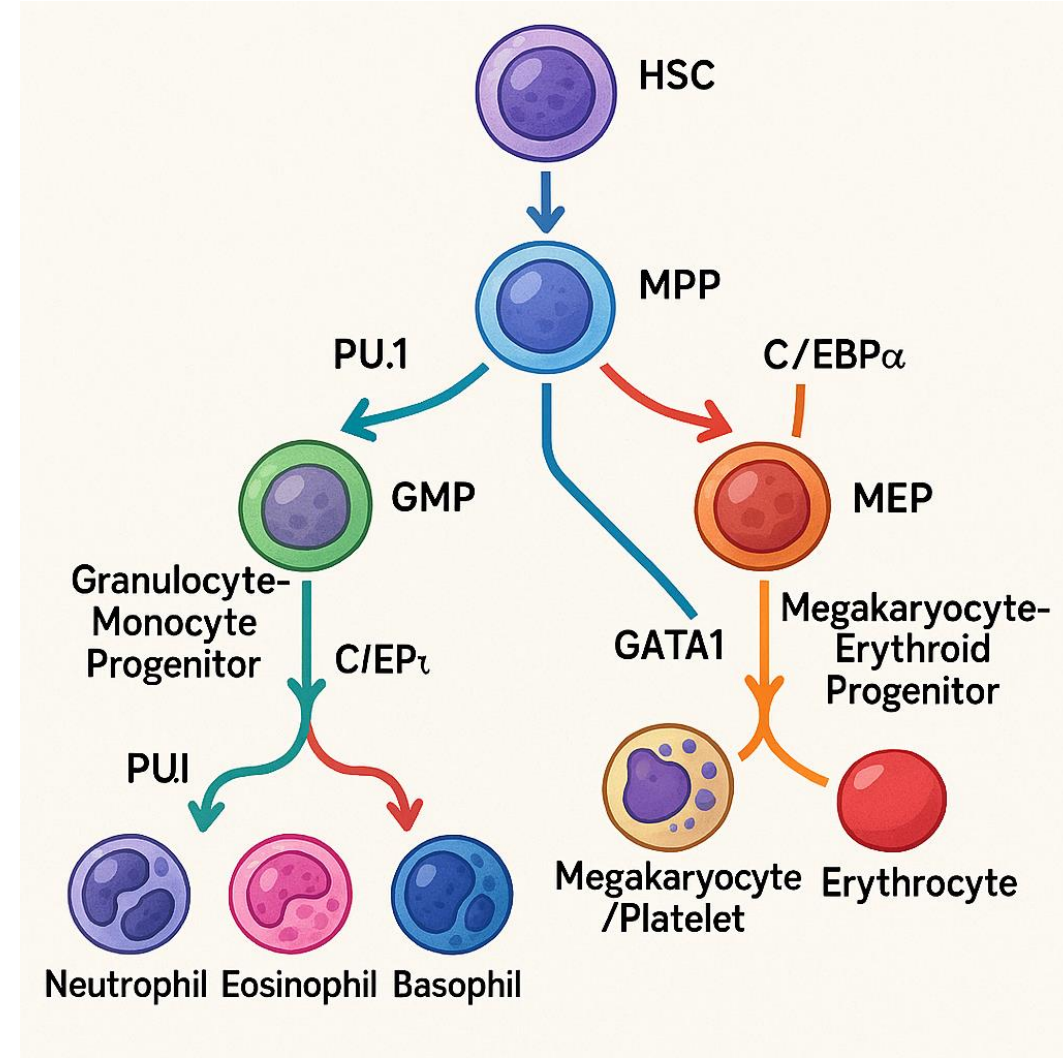
AML = bu programın herhangi bir aşamasında “durma”

AML’de Farklılaşma Blokajı

- Lösemik hücreler “erken progenitör” seviyesinde takılır
- Olgun hücre oluşamaz → sitopeni
- Farklılaşma genleri susturulur
 - Örn: RUNX1, CEBPA, RARA bozulur

Sonuç:

“Blast artışı+ iş gören hücre yok = AML klinik tablosu”



AML NEDİR?

Akut Myeloid Lösemi = Miyeloid soy hücrelerinin

- ✓ farklılaşmasının durması (maturasyon blokajı)**
- ✓ kontrolsüz çoğalması (proliferasyon)**
- ✓ apoptozdan kaçması**
- ✓ kemik iliğini işgal etmesi**

→ Sonuç = blast infiltrasyonu + normal hematopoiez çöküşü.

FAB Sınıflaması (M0–M7)

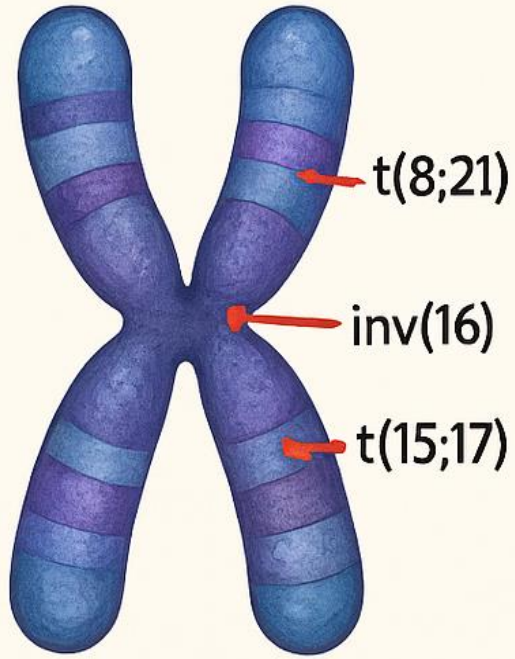
Eski ama temel alt yapıyı veren sistem (morfoloji bazlı):

Avantaj: Morfolojik fikir verir

Dezavantaj: Genetik bilgiyi içermez

FAB	Tanım
M0	Minimally differentiated AML
M1	Without maturation
M2	With maturation (t(8;21))
M3	Acute promyelocytic (APL)
M4	Myelomonocytic
M4eo	+ Eozinofili (inv(16))
M5	Monocytic
M6	Erythroid
M7	Megakaryoblastik

Genetic Mosaicism of AML



Chromosomal translocations

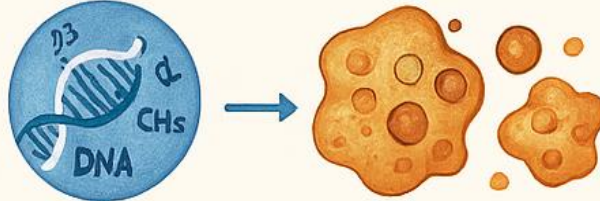
Epigenetic changes

Histone modification

Point mutations



Epigenetic changes



Methylation Proliferation

Proliferation



Apoptosis



Reduced

Reduced

AML'de Genetik ve Epigenetik Değişiklikler

AML = Genetik MOZAİK

- Kromozomal translokasyonlar (t(8;21), inv(16), t(15;17))
- Nokta mutasyonları (FLT3, NPM1, IDH1/2)
- Epigenetik değişimler (DNA metilasyonu, histon modifikasyonu)
- Splicing ve kohezom mutasyonları

Bu değişiklikler:

- Diferansiyasyonu engeller
- Proliferasyonu artırır
- Apoptozu azaltır

AML'DE MOLEKÜLER ALT TİPLER

1.DİFERANSİYASYON BLOKAJI

PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1,
CBFB-MYH11, NPM1

2.SİNYAL AKTİVASYONU (PROLİFERASYON)

•FLT3, RAS, KIT

3.EPİGENETİK BOZULMA

•DNMT3A, TET2, IDH1/2, ASXL1

WHO / ICC
Sınıflaması
(Güncel yaklaşım)
Artık genetik =
temel sınıflama
kriteri!

AML Sınıflaması – Güncel Yaklaşım



Genetik Anormallikler

t(8;21), inv(16), t(15;17),
NPM1, CEBPA, KMT2A, RUNX1



Myelodisplazi ilişkili



Tedaviye Bağlı AML



AML, NOS



Belirli genetik bulgular varsa
blast oranı %20'nin altında olsa
bile AML tanısı konabilir!

NEDEN MOLEKÜLER SINIFLAMA ŞART?

Çünkü;

✗ Morfoloji = yetersiz

✗ İmmünofenotip = yardımcı ama tek başına sınırlı

✓ Genetik / moleküler yapı = GERÇEK HASTALIĞI

BELİRLER

👉 ÖRNEK:

•NPM1-mut AML □ blast yüzdesi düşük olsa bile AML kabul edilir! (%20 şartı kalktı)

•PML-RARA □ blast %5 olsa bile **APL**'dir!

•TP53-mut AML □ en kötü

WHO 2016'dan sonra, WHO 2022 ve ICC 2022 ile AML artık “genomik hastalık” olarak tanımlandı.

Neden “Favorable” (İyi Risk)?

Çünkü bu alt tiplerde:

- ✓ Farklılaşma blokajı var AMA
- ✓ Genellikle stabil genetik yapı
- ✓ Az ek mutasyon
- ✓ Kemoterapiye DUYARLILIK yüksek
- ✓ Bazıları hedeflenebilir
- ✓ Sağkalım diğer AML'lere göre çok daha iyi

Favorable Risk'in 4 KRALI

- 1) t(8;21) RUNX1-RUNX1T1
- 2) inv(16) / t(16;16) CBFB-MYH11
- 3) NPM1-mutated (FLT3-ITD düşükse)
- 4) CEBPA biallelic (çift allel mutasyon)

Bu dördü = “ELN 2022/2024 FAVORABLE AML”

Favorable Risk AML Örnekleri

t(8;21) AML (M2)

RUNX1-RUNX1T1
CBF AML



inv(16) AML (M4eo)

CBFB-MYH11



FAVORABLE
RISK

APL (M3) PML-RARA



CORE BINDING FACTOR (CBF) AML NEDİR?

- t(8;21) ve inv(16) birlikte “CBF-AML” olarak bilinir.
Çünkü RUNX1 ve CBFB = Core Binding Factor kompleksini oluşturur.
(hematopoezin **MASTER TRANSKRİPSİYON FAKTÖRÜ**)
- **CBF bozulursa → farklılaşma blokajı + AML**
- CBF-AML = Genç, iyi cevap, uzun sağkalım
Ama KIT mutasyonu varsa dikkat!

t(8;21) RUNX1-RUNX1T1 fusion gene

Transkripsiyon faktörü füzyonu!

RUNX1 = hematopoezin beyni

RUNX1T1 (ETO) = corepressor

RUNX1-RUNX1T1 füzyonu:

- ✓ RUNX1 DNA'ya bağlanır
- ✓ ETO tüm genleri susturur
- ✓ Farklılaşma BLOKE!
- ✓ Blast birikir

Morfoloji:

- M2 (miyeloblast + az matürleşme)
- Auer rod sık
- CD34 (+), CD13 (+), CD33 (+), CD19 (+) (B-hücresi antijeni gelebilir!)

Genetik özellik:

- Sıklıkla KIT mutasyonu eşlik eder
- KIT (+) = kötü prognoz (artık intermediate olabilir)

Prognoz:

- ✓ İyi (özellikle KIT- negatifse)
- ✓ Kemoterapiye çok iyi yanıt
- ✓ MRD takibi kritik

inv(16) / t(16;16) CBFB-MYH11

Yine CBF bozukluğu, ama farklı partner.

CBFB = RUNX1'in destekçisi

MYH11 = myosin ağır zincir

Füzyon ☐ RUNX1 baskılanamaz

☐ Farklılaşma blokajı ☐ Monosit + eozinofil özellikli AML (M4Eo)

Morfoloji:

- Akut miyelomonositik lösemi (M4)
- Anormal eozinofiller (M4Eo) ☐ Tipik!

Genetik:

- Çok iyi yanıt
- KIT mutasyonu varsa yine risk artar

Prognoz:

- ☒ Çok iyi
- ☒ Transplant çoğu kez gerekmez
- ☒ MRD takibi çok duyarlı (PCR ile t(16;16) izlenebilir)



NPM1 Mutasyonlu AML Özellikleri

Nükleofosmin Yer Değiřtirmesi

NPM1 mutasyonu, nükleofosmin proteininin çekirdekten sitoplazmaya taşınmasına yol açar ve AML için karakteristik bir bulgudur.

Tipik Klinik Özellikler

Genellikle yaşlı hastalarda görülür, CD34 negatiftir ve blastlarda 'cup-like nucleus' morfolojisi izlenir.

Prognoz ve FLT3-ITD

FLT3-ITD olmaması veya düşük allel yükü iyi prognoz gösterir, yüksek allel yükü ise risk artışına neden olur.

Neden “Adverse” (Kötü Risk)?

-  Çok yüksek nüks oranı
-  Çok düşük sağkalım
-  Kemoterapiye direnç
-  MRD hızla pozitifleşir
-  LSC yükü fazla
-  Genomik instabilite ileri düzey
-  Çoğu vakada HSCT (nakil) bile yetmez

Bu AML’ler sadece “hastalık” değil, tam anlamıyla “biyolojik fırtına.”

Adverse AML'i Tanımlayan Ana Gruplar

-  1) AML-MR (Myelodysplasia-related AML)
-  2) TP53-mutated AML
-  3) Therapy-related AML (t-AML)
-  4) Monozomiler / kompleks karyotip
-  5) KMT2A dışındaki bazı füzyonlar
-  6) Runt, SF3B1, ASXL1 gibi high-risk kombinasyonlar

AML-MR (Myelodysplasia-Related)

= “MDS’den AML’ye evrim”**

Yeni WHO / ICC’ye göre AML-MR:

- ✓ Önceden MDS veya MDS/MPN öyküsü OLMASA DA
- ✓ Eğer aşağıdaki genlerden ≥ 1 **mutasyon** varsa AML-MR sayılır:

YENİ! Displazi artık zorunlu değil □ MOLEKÜL ESASTIR!

“MDS-related gen listesi”

- SF3B1
- SRSF2
- U2AF1
- ZRSR2
- ASXL1
- EZH2
- BCOR
- STAG2
- RUNX1 (bazı sınıflamalarda)

Bu genlerden biri varsa = AML-MR!

 **Displazi bulgusu OLMASA BİLE!**

TP53 Mutated AML

= “Boss level kanser”**

TP53 = “genomun bekçisi”

Görevi:

- ✓ DNA hasarını onarmak
- ✓ Gerekirse hücreyi apoptoza göndermek

TP53 mutasyon ☐

- ✓ DNA hasarı birikir
- ✓ Genom patlar
- ✓ Çoklu mutasyon yağmuru
- ✓ Kompleks karyotip
- ✓ Kemoterapi işe yaramaz
- ✓ MRD hep pozitif
- ✓ Nakil sonrası bile nüks!

TP53-mut AML = EN KÖTÜ AML ALT TİPİ

📌 ELN 2022 ☐ TP53-mut = doğrudan **ADVERSE**

😁 **Yeni tedavi umutları:**

- APR-246 (p53 reaktivasyonu)
- Magrolimab (CD47 “don’t eat me” sinyalini kapatır ☐ makrofajlar LSC’yi yer!)
- p53 pathway hedefleri

Therapy-Related AML (t-AML)

%10–20 AML vakası

Öncesinde:

- Kemoterapi (alkilleyiciler, topo-II inhibitörleri)
- Radyoterapi

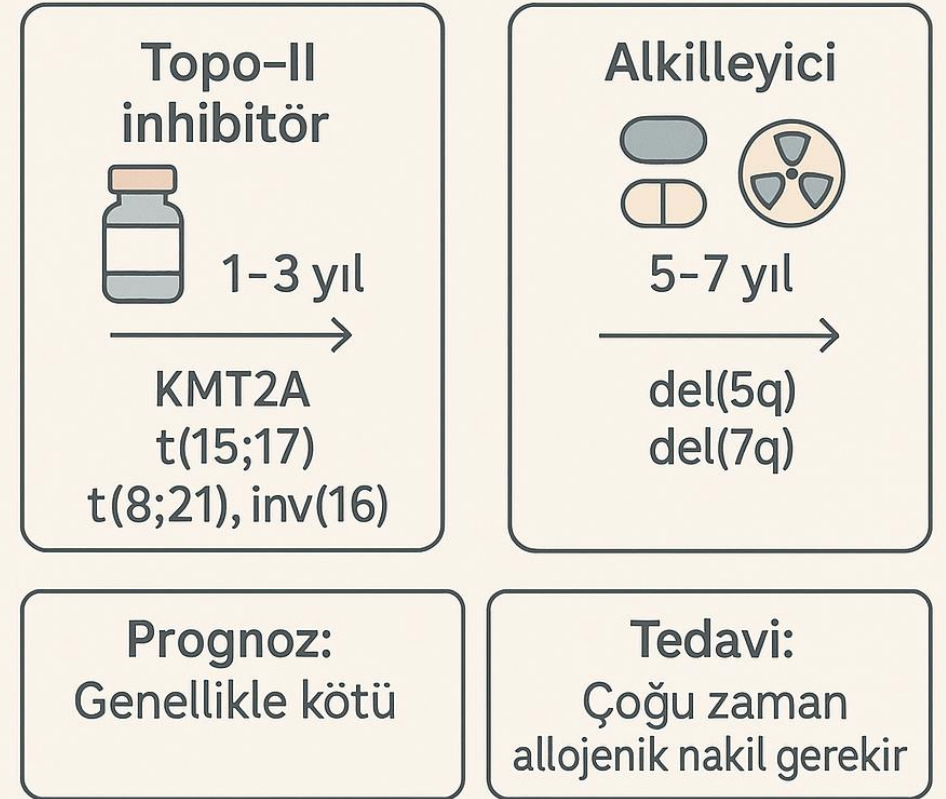
İki tip:

- 1.Topo-II inhibitör → 1–3 yıl → KMT2A (11q23), t(15;17), t(8;21), inv(16)
- 2.Alkilleyici → 5–7 yıl → del(5q), del(7q)

Prognoz: Genellikle kötü

Tedavi: Çoğu zaman allojenik nakil gerekir

THERAPY-RELATED AML (t-AML)



KÖMPLİKE BİR HASTALIK



Monohit
lösemi
neredeyse yok



Her AML'de
ortalama 5-10
sürücü
mutasyon



Her hasta
farklı
kombinasyon



Her kombinasyon
farklı davranış



Bu yüzden tedavi =
kişiselleştirilmiş olmalı

ALL Nedir?

Tanım:

- Lenfoid progenitör hücrelerin malign transformasyonu
- Diferansiyasyon blokajı + proliferasyon
- B-ALL (%80) / T-ALL (%15–20)
- En sık **çocukluk çağı kanseri**

İPUCU:

ALL ≠ “sadece çocuk hastalığı”

→ Erişkin ALL daha agresif, prognoz daha kötü!

Normal Lenfoid Gelişim

B hücre yolak:

HSC → CLP → Pro-B → Pre-B → İmmatür B → Matür B

- V(D)J rekombinasyonu (Ig rearrangement)
- Kemik iliği → dalak/lenf nodu

T hücre yolak:

HSC → CLP → Timusa göç → DN (CD4-/CD8-) → DP (CD4+/CD8+) → SP

- TCR rearrangement
- Pozitif/negatif seçim

ANA MESAJ:

ALL = bu gelişim yolunun **belli bir aşamasında durma**

Transkripsiyon Faktörleri = B/T kimliğinin BEYNİ

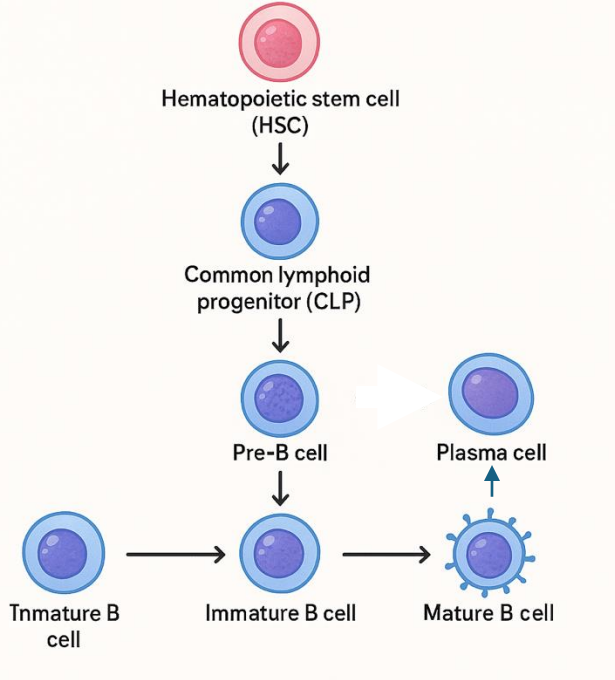
•B-hücre: E2A (TCF3), EBF1, PAX5, IKZF1

•T-hücre: NOTCH1, TAL1, LMO2, TLX1, HOXA



Bu TF'lerden biri bozuldu mu?

→ Farklılaşma durur = Lösemi başlar



V(D)J Rekombinasyonu ve Hata Riski
Bağıışıklık sistemi çeşitliliği = kontrollü DNA kırıkları!

- RAG1/RAG2 enzimleri → çift zincirli kırıklar
- Normalde onarılır
- Ancak onarım hatası →
 - ✓ Translokasyon
 - ✓ Proto-onkogen aktivasyonu
 - ✓ Tümör baskılayıcı kaybı

Örnek:

t(12;21) ETV6-RUNX1 (çocuk ALL)

t(9;22) BCR-ABL (erişkin ALL)

ALL'de Genetik Olaylar (Genel Çerçeve)

ALL'de patogeneze 3 temel mekanizma ile yürür:

- 1 Transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu/inaktivasyonu
- 2 Sinyal yollarının aktivasyonu
- 3 Epigenetik/genomik düzen bozuklukları

Bazı ALL alt tipleri, AML'de görülen mutasyonları bile paylaşır!
Örn: ETP-ALL'de TET2, IDH, DNMT3A mutasyonları

ALL Alt Tiplerine Göre Moleküler Farklılıklar

•**B-ALL'de sık mutasyonlar:**

- ETV6-RUNX1 (t(12;21)) → Favorable
- Hyperdiploidy → Favorable
- BCR-ABL1 (Ph+) → Çok kötü
- Ph-like ALL → JAK/CRLF2 mut, kötü
- MLL(KMT2A)-rearranged (infant ALL)
- iAMP21
- IKZF1, PAX5 mut

T-ALL'de sık olaylar:

- NOTCH1 mut (%50) → sürücü
- TAL1, TLX1, LMO2, HOXA aktivasyonu
- Early T-cell precursor (ETP-ALL) → çok kötü, AML-benzeri mutasyonlar (TET2, DNMT3A, IDH1/2)

ALL Klinik Özellikler

Semptomlar genellikle hızlı gelişir (haftalar).

Kemik iliği yetmezliği:

- Anemi → halsizlik
- Trombositopeni → peteşi, kanama
- Nötropeni → enfeksiyon

Organ infiltrasyonu:

- Lenfadenopati  (ALL'de AML'den daha sık)
- Hepatosplenomegali 
- Kemik ağrısı (çocuklarda!)
- Mediastinal kitle (T-ALL) 
- CNS tutulumu (özellikle T-ALL, yüksek risk B-ALL)

Bazen ilk bulgu:

→ Lökostaz

ALL Alt Tipleri (İmmüfenotipe Göre)

1) B-ALL (%80 çocuk, %70 erişkin)

- Pro-B ALL
- Pre-B ALL (en sık)
- Mature B-ALL (Burkitt-like; yüzey Ig+)

2) T-ALL (özellikle ergen/erişkin)

- ETP-ALL (Early T-cell precursor) → en kötü alt tip!
- Diğer T-ALL evreleri (CD1a, CD3, CD7 vb gelişim basamaklarına göre)

3) MPAL (mixed-phenotype acute leukemia)

- B/myeloid, T/myeloid, vb.
- Kötü prognoz, tedavisi karmaşık

MESAJ:

“ALL” tek hastalık değil → birçok BİYOLOJİK alt grup!