

# Ph-benzer Akut Lenfoblastik Lösemi

## Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia

Olga Meltem AKAY<sup>1</sup>, Betül Zeynep ERSOY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Philadelphia (Ph)-benzer (veya *BCR-ABL1*-benzer) akut lenfoblastik lösemi (ALL), gen ekspresyon profili Ph-pozitif ALL ile benzer olan ancak *BCR-ABL1* translokasyonu olmayan yeni bir ALL alt grubudur. Adolesan ve erişkinlerde daha sık izlenmekte olup 21-39 yaş genç erişkinlerin %27'sinde bildirilmiştir. Olumsuz klinik özellikler ve kötü prognoz ile karakterizedir. Sitokin reseptör genlerini ve kinaz sinyal yollarını aktive eden çok sayıda genetik değişikliklerin bu alt tipte bulunması, tedavide kişiye özel kinaz inhibitörlerini uygulanabilir hale getirmektedir. Halen devam etmekte olan çok sayıda klinik çalışmada, Ph-benzer ALL'li hastaların gen rearanjmanları açısından prospektif olarak taranması ve ABL-sınıf gen rearanjmanı veya JAK-STAT yolağını aktive eden mutasyonu olan hastaların tedavisine uygun tirozin kinaz inhibitörlerinin eklenmesi araştırılmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Ph-benzer ALL; Prevalans; Genetik; Tirozin kinaz inhibitörleri

### ABSTRACT

Philadelphia-like (or *BCR-ABL1*-like) acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a new subgroup of ALL with a gene expression profile similar to Ph-positive ALL, but lacking the *BCR-ABL1* translocation. It occurs more frequently in adolescents and adults, having been reported in as much as 27% of young adults with ALL between 21 and 39 years of age. It is characterized by adverse clinical features and poor prognosis. This subtype harbors a diverse range of genetic alterations that activate cytokine receptor genes and kinase signaling pathways, making it amenable to treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKI). Multiple clinical trials are currently ongoing to prospectively screen Ph-like ALL patients and incorporate the relevant TKI for those harboring ABL-class gene rearrangements or those with JAK-STAT pathway activating mutations.

**Key Words:** Ph-like ALL; Prevalence; Genetics; Tyrosine kinase inhibitors

### GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde sağkalım oranları son yıllarda belirgin şekilde artmış olup 1960'larda %10'un altında iken günümüzde %90'a ulaşmıştır. Sağkalımda elde edilen bu artmış başarı; çoklu kemoterapi protokollerinin etkinliği, minimal kalıntı hastalığın (MKH) takibi ve hastalığın genomik profilinin anlaşılması ile risk sınıflamasının daha iyi yapılması ile ilişkilendirilmektedir (1,2).

Günümüzde tekrarlayan sitogenetik değişiklikleri temel olarak belirlenen ALL risk gruplarına baktığımızda, yüksek risk grubunda yeni bir alt tip olarak Philadelphia-benzer ALL (Ph-benzer ALL)'nin yer aldığını görmekteyiz (3). Ph-benzer (veya *BCR-ABL1*-benzer) ALL, gen ekspresyon profili Ph-pozitif ALL ile benzer olan ancak *BCR-ABL1* translokasyonu olmayan ALL alt tipi olarak tanımlanmaktadır. Bu yeni alt tip, diğer genetik alt tiplerin (Ph-pozitif ALL, kromozomal translokasyonlar veya gen füzyonları ile sınıflanan ALL) aksine gen ekspresyon profili ile belirlenmektedir (4,5). *MLL*-rearanjmanı, *ETV6-RUNX1*,

### Yazışma Adresi

Prof. Dr. Olga Meltem AKAY

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Hematoloji Bilim Dalı,  
İstanbul - Türkiye

Geliş: 27.07.2018 - Kabul: 07.09.2018

E-posta: olga.akay@hotmail.com

*TCF3-PBX1* ve hiperdiploidi gibi en çok tekrarlayan genetik anomaliler bu alt tipte karakteristik olarak görülmemektedir (6).

### Ph-benzer ALL'nin Tanımlanması

Ph-benzer ALL, 2009 yılında birbirinden bağımsız olan iki araştırma grubu (COG/St. Jude ve DCOG) tarafından ilk kez tanımlanmıştır. St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nden Mullighan ve arkadaşları yüksek risk B-hücre prekürsör ALL'li 221 çocuk hastanın dahil edildiği çalışmada, lenfoid transkripsiyon faktörü IKAROS'u kodlayan *IKZF1* geninde delesyon olan çok kötü prognozlu olguların Ph-pozitif ALL ile benzer gen ekspresyon profiline sahip olduğunu gösterdi (4). Aynı grup takiben tirozin kinaz ve sitokin reseptör genlerini aktive eden genetik değişiklikleri (*ABL1*, *JAK2*, *PDGFRB*, *CRLF2* ve *EPOR* rearanjmanları, *IL7R* ve *FLT3* mutasyonları ve *SH2B3* delesyonu) bu alt grubun karakteristik özelliği olarak tanımladılar (7).

Hollanda'dan Den Boer ve arkadaşları ise 190 çocuk ALL hastasının dahil edildiği çalışmada, gen ekspresyon profiline dayanarak geliştirdikleri sınıflandırma ile tanımladıkları *BCR-ABL1*-benzer ALL hastalarının, B hücre gelişiminde yer

alan genlerde *IKAROS*, *E2A*, *EBF1*, *PAX5* ve *VPREB1* artmış delesyon sıklığı ile karakterize olduğunu ve bu hastalarda relaps riskinin yüksek, hastaliksız sağkalımın kısa olduğunu gösterdiler (5).

Nitekim Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 ALL klasifikasyonuna Ph-benzer ALL'yi provizyonel antite olarak eklemiştir (8).

### Prevalans ve Klinik Özellikler

Ph-benzer ALL prevalansı; yaş, cinsiyet, ırk ve etnik kökene göre değişmektedir. B hücre prekürsör ALL'li çocukların %12'sini, 16-20 yaş adolesanların %21'ini, 21-39 yaş genç erişkinlerin %27'sini ve > 40 yaş erişkinlerin %20-%24'ünü oluşturur (9,10-12). Ph-pozitif ALL'ye göre çocuklarda 3-4 kat daha fazla ve erişkinlerde yaklaşık olarak benzer prevalansa sahiptir. Hem çocuklar (2: 1) hem de erişkinlerde (1.6: 1) erkek cinsinde daha sık izlenir (9,11,13). Hispanik hastalarda *CRLF2* rearanjmanı sıklığı ile Ph-benzer ALL insidansı daha yüksektir (12,14).

Tüm pediatrik ve erişkin çalışmalarında, Ph-benzer ALL diğer B hücre prekürsör ALL'li olgular ile karşılaştırıldığında;

**Tablo 1. Ph-benzer ALL'nin yaş gruplarına göre prevalansı ve tedavi yanıtları**

Klinik araştırma	Yaş, yıl	Risk grubu	Ph-benzer ALL Prevalansı		Tedavi yanıtı	Referans	
			n	(%)			
<i>P9906</i>	1-18	Yüksek risk	31	68	5-y EFS	%25.9 ± %10	Mullighan <sup>4</sup>
<i>COALL 92/97</i>	0-18	Hepsi	19	28	5-y DFS	%59.5	Den Boer <sup>5</sup>
<i>DCOG-ALL- 8/9</i>	0-18	Hepsi	15	10	5-y DFS	%57.1	Den Boer <sup>5</sup>
<i>AALL0232</i>	1-18	Yüksek risk	14	81	5-y EFS	%62.6 ± %6.9	Loh <sup>15</sup>
<i>DCOG-ALL-8/9/10</i>	1-18	Hepsi	16	94	5-y CIR	%32	van der Veer <sup>16</sup>
Multipl araştırmalar							Roberts <sup>9</sup>
	1-15	Standart risk	10	33	-	-	
	1-15	Yüksek risk	12.7	108	5-y EFS	%58.2 ± %5.3	
	16-20	Hepsi	20.6	77	5-y EFS	%41.0 ± %7.4	
	21-39	Hepsi	27.4	46	5-y EFS	%24.1 ± %10.5	
<i>HOVON</i>	16-71	Hepsi	17	21	3-y EFS	~%25	Boer <sup>17</sup>
<i>GMALL</i>	15-65	Hepsi	13	26	5-y DFS	%24	Herold <sup>18</sup>
Pennsylvania Üniversitesi							Tasian <sup>10</sup>
	18-39	Hepsi	25.9	7	-	-	
	40-88	Hepsi	18.3	11	-	-	
Multipl araştırmalar							Roberts <sup>11</sup>
	21-39	Hepsi	27.9	96	5-y EFS	%24.1	
	40-59	Hepsi	20.4	62	5-y EFS	%21.4	
	60-86	Hepsi	24	36	3-y EFS	%8	
MD Anderson	15-84	Hepsi	33.1	49	5-y OS	%23	Jain <sup>12</sup>
St. Jude Total XV	1-18	Hepsi	11.6	40	5-y EFS	%90.0 ± %4.7	Roberts <sup>13</sup>

CIR: Kümülatif nüks riski (cumulative risk of relapse), DFS: Hastaliksız sağkalım (disease-free survival), EFS: Olaysız sağkalım (event-free survival), OS: Genel sağkalım (overall survival).

1. Tanı sırasında medyan lökosit sayısı daha yüksek ( $56.6 \times 10^9/L$ 'ye karşın  $26.8 \times 10^9/L$ ),
2. İndüksiyon tedavisi sonunda ölçülebilir MKH düzeyi daha yüksek,
3. 5 yıllık olaysız ve genel sağkalım oranları daha düşük olarak saptanmıştır.
4. Klinik seyir yaş ile negatif korelasyon göstermiştir; çocuklar en iyi, yaşlı erişkinler ise en kötü prognoza sahiptir (4,5,9-12,15-18) (Tablo 1).

Daha çok yüksek risk ALL hastalarının dahil edildiği pediatrik Ph-benzer ALL çalışmasının aksine, ardışık başvuran hastaların dahil edildiği St. Jude Total XV çalışmasında, Ph-benzer ALL'li hastalar diğer hastalar ile karşılaştırıldığında; medyan yaş ve başlangıç lökosit sayılarının ve Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) risk grup dağılımının farklılık göstermediği bulunmuştur. Ph-benzer ALL'li hastaların daha sık erkek olduğu, Down sendromuna sahip olduğu ve remisyon indüksiyon tedavisi sırasında veya sonrasında yüksek MKH'ye sahip olduğu ki, MKH sonuçları ile Ph-benzer ALL'li hastaların çoğunluğunun remisyon sonrası daha yoğun tedaviler (%60 vs. %41) aldığı görülmüştür. İlginç olarak, MKH ile tedavinin yönetildiği bu çalışmada, Ph-benzer ALL hastaları, Ph-benzer ALL olmayan hastalar ile benzer 5 yıllık olaysız sağkalım ( $\%90 \pm \%4.7$ 'ye karşın  $\%88.4 \pm \%1.9$ ) ve 5 yıllık genel sağkalım ( $\%92.5 \pm \%4.2$ 'ye karşın  $\%95.1 \pm \%1.3$ ) gösterdiler. MKH düzeyleri temel alınarak belirlenen her üç risk grubunda hastalık seyri açısından iki grup arasında belirgin farklılık saptanmamış olup, Ph-benzer ALL olmayan hastalara kıyasla Ph-benzer ALL'li hastaların önemli bir kısmında, remisyon indüksiyonu sonrası yüksek MKH ( $\geq \%1$ ) düzeylerine bağlı olarak yüksek oranda allojeneik kök hücre nakli uygulanmıştır (%15'e karşın %5) (13).

### Genomik Profil

Ph-benzer ALL, çok sayıda sitokin reseptör ve tirozin kinaz sınıflarını disregüle eden çeşitli genetik değişiklikler ile kompleks genomik özellikler göstermektedir (19). Ph-pozitif ALL gibi, Ph-benzer olmayan ALL (%15)'ye göre artmış IKZF1 mutasyon (%70-%80) sıklığı Ph-benzer ALL'nin karakteristik özelliğidir. IKZF1, lenfoid transkripsiyon faktörü IKAROS ve diğerlerinin (örn. PAX5 ve EBF1) genlerini kodlamaktadır (9,11,19).

Sitokin reseptör genleri ve kinaz sinyal yollarını aktive eden genetik değişiklikler dört alt grupta toplanabilir: JAK-STAT sinyal yolağını aktive eden mutasyonlar (CRLF2, JAK2, EPOR ve bu yolağtaki diğer genleri içerir), ABL-sınıf füzyonlar (ABL1, ABL2, CSF1R, PDGFRA ve PDGFRB), Ras yolağ mutasyonları (KRAS, NRAS, NF1, PTPN11) ve nadir füzyonlar (NTRK3, PTK2B, BLNK) (9,11,19).

### 1. JAK-STAT sinyal yolağını aktive eden mutasyonlar

JAK-STAT sinyal aktivasyonu ile sonuçlanan en önemli genetik değişiklik CRLF2 (cytokine receptor-like 2) rearanjmanı veya nokta mutasyonlarıdır. Ph-benzer olguların yaklaşık yarısında CRLF2 rearanjmanları, IGH-CRLF2 translokasyonu veya P2RY8-CRLF2 füzyon transkripti ekspresyonu ile sonuçlanan fokal delesyon şeklindedir. Daha seyrek olarak, CRLF2'nin dimerizasyonu ile sonuçlanan CRLF2 sekans mutasyonları bulunur. CRLF2 rearanjmanı olan çocuk ve adolesan hastaların yaklaşık yarısında JAK-STAT sinyal yolağını aktive eden JAK1 veya JAK2 mutasyonları eşlik etmektedir (20-22).

JAK-STAT sinyal yolağını aktive eden diğer genetik değişiklikler JAK2 ve EPOR rearanjmanları olup Ph-benzer ALL olgularının sırasıyla %7 ve %5'ini oluşturmaktadır (11,19).

Beş tip EPOR rearanjmanı tanımlanmıştır. En sık olan EPOR geninin immünglobulin ağır veya kappa lokusu enhancer bölgesine jukstapozisyonu veya translokasyondur ki EPOR gen ekspresyonunda disregülasyon ile lökomegenzen sorumludur. EPOR rearanjmanları genç erişkinlerde (%9), çocuklar ve adolesanlara göre (sırasıyla %5 ve %3) iki kat daha fazladır ve 40 yaş üzeri erişkinlerde daha seyrek (%1)(11,23).

Ek olarak Ph-benzer ALL olgularının bir kısmı JAK-STAT yolağını aktive eden sekans mutasyonları ve DNA kopya sayı değişikliklerine (sitokin reseptör genleri veya kinaz rearanjmanları olmadan) sahiptir (JAK1, JAK3, IL7R, SH2B3, IL2RB, TYK2) (9,19).

### 2. ABL-sınıf füzyonlar

Ph-benzer ALL olgularının yaklaşık %10'u (çocuklarda %17, adolesanlarda %9 ve yaşlı erişkinlerde %9) ABL-sınıf gen füzyonlarına sahiptir (ABL1, ABL2, CSF1R, PDGFRA, PDGFRB) (9,11,19).

### 3. Ras yolağ mutasyonları

Ph-benzer ALL olgularının %4'ü RAS sinyalizasyonunu aktive eden mutasyonlara sahiptir (KRAS, NRAS, NF1, PTPN11 ve CBL1) ancak bu mutasyonların hiperdiploid, hipodiploid, KMT2A-rearanje ve relaps ALL'de de gözlenebileceği unutulmamalıdır (24-26).

### 4. Nadir füzyonlar

Ph-benzer ALL olgularında izlenen diğer nadir kinaz değişiklikleri NTRK3, BLNK, PTK2B ve TYK2'yi içermektedir (9,11,19).

### Tanı

COG/St. Jude ve DCOG grupları tanıda gen ekspresyon profiline (GEP) dayanan klasifikasyon algoritmeleri kullanmıştır (4,5). Ancak array ile GEP analizinin rutin tanıda uygulan-

ması zor olduğundan alternatif yaklaşımlar da kullanılmıştır. Örneğin St. Jude klasifikasyonu temel alınarak, LDA (Low Density Microarray) kartları üzerinde analiz edilebilinen bir 15 gen sınıflandırıcı geliştirilmiş ve valide edilmiştir (27). Tanıda kullanılan diğer yaklaşımlar revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), floresan in situ hibridizasyon (FISH), fosflow sinyal analizi, NanoString analizi ve yeni nesil dizileme (NGS; next-generation sequencing) teknolojileridir (28,29).

Ancak Ph-benzer gen ekspresyon profilinin belirlenmesinden ziyade "hedeflenebilir" aberasyonları olan hastaların tanımlanmasının asıl amaç olduğunu önemle vurgulamak gerekir (30).

Sonuçta Ph-benzer ALL alt tipinin tanısı zordur ve halen ilk tanı sırasında ALL hastalarının başlangıç değerlendirmesinde standart değildir. Şekil 1'de tanı için önerilen potansiyel bir akış şeması görülmektedir.

### Tedavi

Sitokin reseptör genlerini ve kinaz sinyal yollarını aktive eden çok sayıda genetik değişikliklerin bulunması, Ph benzeri ALL'de "kişiyeye özel kinaz inhibitör tedavilerini" uygulanabilir hale getirmektedir (Tablo 2).

İn vivo ve in vitro çalışmalarda, kemoterapi ile tirozin kinaz inhibitörlerinin kombinasyonu konusunda ilgi uyandıran sonuçlar elde edilmiştir (31).

*ABL1*, *ABL2*, *CSF1R* ve *PDGFRB* rearanjmanlarının mürin öncül B hücre dizileri ve hasta kaynaklı ksenograft modellerinde, imatinib veya dasatinib gibi ABL inhibitörlerine mükemmel duyarlılık gösterdiği ortaya konmuştur (7,9). Ancak anormal ABL aktivasyonu olan ALL'li olguların tedavisinde tirozin kinaz inhibitörlerinin kemoterapi ile kombinasyonu halen deneyseldir ve bu kombinasyon prospektif çalışmalarda araştırılmaktadır (32).

*JAK2/EPOR* rearanjmanları ve diğer JAK-STAT sinyal yolunu aktive eden başka mutasyonların JAK inhibitörü olan ruxsolitinib ile inhibe edildiği in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir ancak güvenilir klinik kanıt halen yetersizdir (7,9,33).

*CRLF2* pozitif Ph-benzer ALL; hiperaktif JAK-STAT, PI3K, mTOR ve BCL2 sinyalizasyonu gösterir ki bu yolları hedefleyen tedaviler prelinik ve klinik çalışmalarda araştırılmaktadır (33-35). Bu çalışma sonuçları, kombine PI3K/mTOR inhibisyonunun direkt JAK2 inhibisyonunun etkinliğini artırabileceğini ve histon deasetilaz inhibitörü olan givinostatın *CRLF2* pozitif ALL'de efektif olabileceğini göstermiştir (36-38). Kinaz mutasyonu olan ALL tedavisinde JAK1/JAK2 inhibitörü ruxsolitinibin kemoterapi ile kombinasyonu faz II klinik çalışmalarda erişkin ve çocuk hastalarda araştırılmaktadır (39).

Diğer nadir kinaz değişiklikleri; ALK inhibitörü crizotinib, FAK inhibitörleri ve TYK2 inhibitörleri ile hedeflenmektedir

**Tablo 2. Philadelphia-benzer ALL'de kinaz rearanjmanları ve tedavi hedefleri**

Kinaz	Tirozin kinaz inhibitörü	Gen partner sayısı	Füzyon partner genleri
<i>ABL1</i>	Dasatinib	12	<i>CENPC, ETV6, FOXP1, LSM14, NUP214, NUP153, RCSD1, RANBP2, SNX2, SFPQ, SPTAN1, ZMIZ1</i>
<i>ABL2</i>	Dasatinib	3	<i>PAG1, RCSD1, ZC3HAV1</i>
<i>CSF1R</i>	Dasatinib	3	<i>SSBP2, MEF2D, TBL1XR1</i>
<i>PDGFRB</i>	Dasatinib	7	<i>ATF7IP, EBF1, ETV6, SSBP2, TNIP1, ZEB2, ZMYND8</i>
<i>PDGFRA</i>	Dasatinib	1	<i>FIP1L1</i>
<i>CRLF2</i>	JAK2 inhibitör	2	<i>IGH, P2RY8</i>
<i>JAK2</i>	JAK2 inhibitör	19	<i>ATF7IP, BCR, EBF1, ETV6, PAX5, PCM1, PPFIBP1, RFX3, SSBP2, STRN3, TERF2, TPR, USP25, ZNF274, GOLGA5, SMU1, HMBOX1, SNX29, ZNF340</i>
<i>EPOR</i>	JAK2 inhibitör	4	<i>IGH, IGH, LAIR1, THADA</i>
<i>TSLP</i>	JAK2 inhibitör	1	<i>IQGAP2</i>
<i>DGKH</i>	Bilinmiyor	1	<i>ZFAND3</i>
<i>IL2RB</i>	JAK1/JAK3 inhibitor	1	<i>MYH9</i>
<i>NTRK3</i>	TRK inhibitör	1	<i>ETV6</i>
<i>PTK2B</i>	FAK inhibitör	3	<i>KDM6A, STAG2, TMEM2</i>
<i>TYK2</i>	TYK2 inhibitör	3	<i>MYB, SMARCA4, ZNF340</i>
<i>FLT3</i>	FLT3 inhibitör	1	<i>ZMYM2</i>
<i>FGFR1</i>	Sorafenib/dasatinib	1	<i>BCR</i>
<i>BLNK</i>	SYK/MEKi	1	<i>DNTT</i>

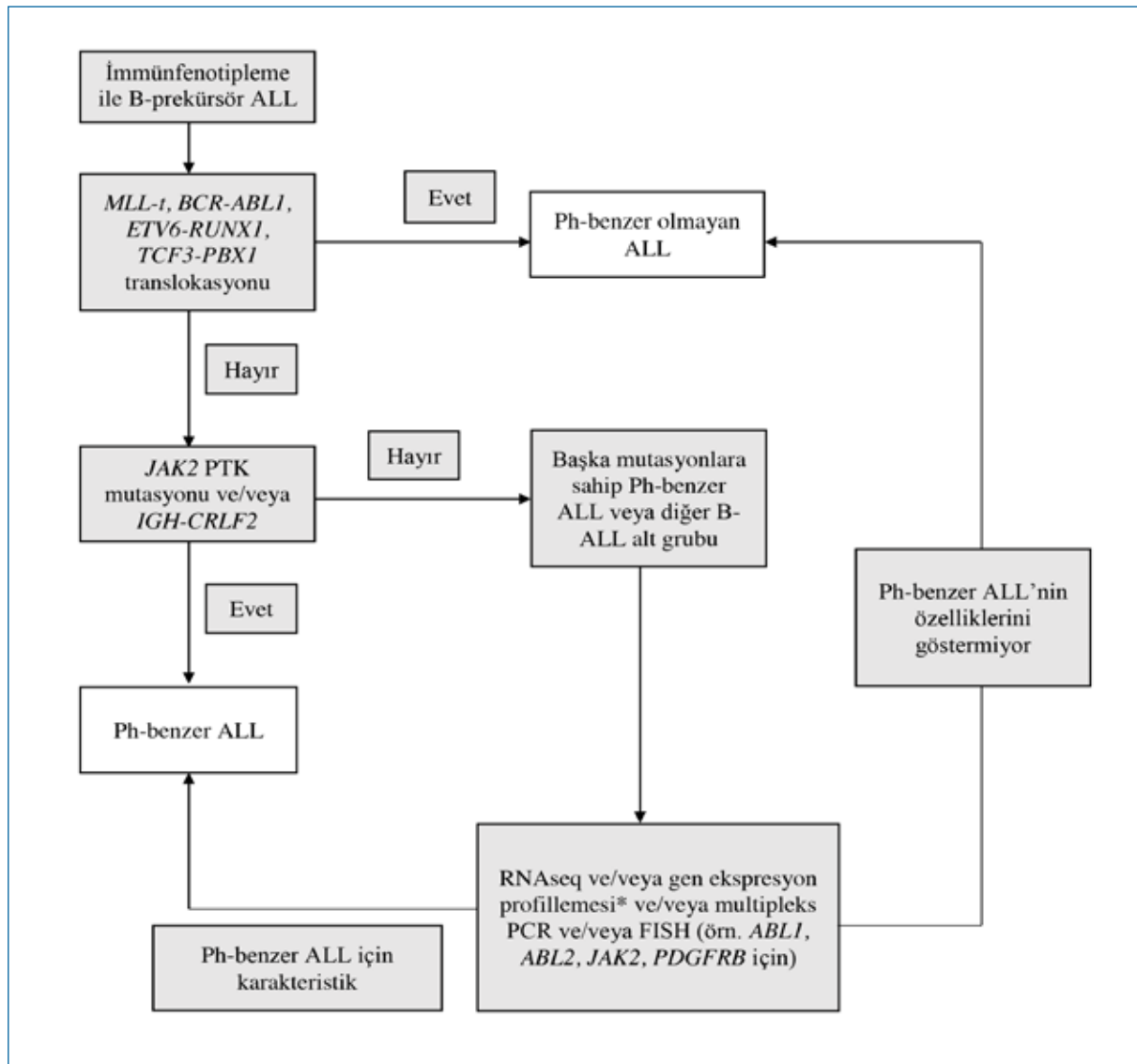
(9). Ancak ABL sınıf ve JAK inhibitörleri ile inhibe edilemeyen çok sayıda genetik değişiklik de (örn. *NTRK3*, *BLNK* ve *TYK2*) mevcuttur.

Yukarıda bahsedilen tirozin kinaz inhibitörlerine ek olarak, prelinik modellerde araştırılan ek yeni moleküler hedeflerin umut vadeden sonuçları Ph-benzer ALL'de potansiyel terapötik kullanımlarını desteklemektedir.

İlk olarak, vahşi (wild) tip veya mutant *JAK2*'nin AUY922 veya PU-H71 tarafından yıkılmasını destekleyen ısı şok proteini 90'ın (HSP90) inhibisyonu; JAK inhibitörlerine duyarısızlaşan veya JAK inhibisyonu sonrası tedavi-dirençli kinaz

domain mutasyonları gelişen, *CRLF2* yeniden düzenlenmiş veya JAK-mutant ALL hücre dizilerinde ve mürin modellerinde, proliferasyon inhibisyonu ve sinyal yollarında basılanma sağlamıştır (40,41). Ayrıca yakın zamanda *IKZF1* ile mutasyona uğramış *BCR-ABL1* hücre dizilerinde ve hastadan elde edilen ksenogreft modellerinde retinoidlerin prelinik etkinliği tanımlanmıştır (42). *IKZF1* mutasyonları kök hücre yenilenmesini yönlendirir, anormal kemik iliği adezyonuna neden olur ve TKI duyarlılığının azalması ile sonuçlanır.

Retinoidlerin bu fenotipi tersine çevirdiği ve *IKZF1* mutant fare ve insan *BCR-ABL1* ALL'deki TKI aktivitesini güçlendirdiği gösterilmiştir. Sonuç olarak, HSP90 inhibitörleri ve



**Şekil 1.** Ph-benzer ALL tanısı için akış şeması.

PTK: Protein tirozin kinaz, RNaseq: RNA sekanslama, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, FISH: Floresan in situ hibridizasyon.

\* Affymetrix Array veya Low Density Microarray ile.

retinoidler, Ph-benzer ALL'de JAK-STAT yolağının ve/veya *IKZF1* mutasyonlarının prevalansı göz önüne alındığında potansiyel terapötik adaylar olarak yer almaktadır.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarın çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

### KAYNAKLAR

- Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015;373(16):1541-52.
- Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, Winick NJ, Carroll WL, Devidas M, et al. COG Acute Lymphoblastic Leukemia Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(6):957-63.
- Acute lymphoblastic leukemia. Version 1.2018. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- Mullighan CG, Su X, Zhang J, Radtke I, Phillips LA, Miller CB, et al. Deletion of *IKZF1* and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009;360:470-80.
- Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, Cheek MH, Buijs-Gladdines JG, Peters ST, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 2009;10:125-34.
- Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017;130(19):2064-72.
- Roberts KG, Morin RD, Zhang J, Hirst M, Zhao Y, Su X, et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2012;22:153-66.
- Arder DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.
- Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang YL, Pei D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:1005-15.
- Tasian SK, Hurtz C, Wertheim GB, Bailey NG, Lim MS, Harvey RC, et al. High incidence of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in older adults with B-ALL. *Leukemia* 2017;31:981-4.
- Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D, McCastlain K, Harvey RC, Chen IM, et al. High frequency and poor outcome of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in adults. *J Clin Oncol* 2017;35:394-401.
- Jain N, Roberts KG, Jabbar E, Patel K, Eterovic AK, Chen K, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood* 2017;129:572-81.
- Roberts KG, Pei D, Campana D, Payne-Turner D, Li Y, Cheng C, et al. Outcomes of children with BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. *J Clin Oncol* 2014;32:3012-20.
- Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, Wharton W, Mikhail FM, Carroll AJ, et al. Rearrangement of *CRLF2* is associated with mutation of JAK kinases, alteration of *IKZF1*, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;115:5312-21.
- Loh ML, Zhang J, Harvey RC, Roberts K, Payne-Turner D, Kang H, et al. Tyrosine kinase sequencing of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group TARGET Project. *Blood* 2013;121:485-8.
- van der Veer A, Waanders E, Pieters R, Willemse ME, Van Reijmersdal SV, Russell LJ, et al. Independent prognostic value of BCR-ABL1-like signature and *IKZF1* deletion, but not high *CRLF2* expression, in children with B-cell precursor ALL. *Blood* 2013;122:2622-9.
- Boer JM, Koenders JE, van der Holt B, Exalto C, Sanders MA, Cornelissen JJ, et al. Expression profiling of adult acute lymphoblastic leukemia identifies a BCR-ABL1-like subgroup characterized by high non-response and relapse rates. *Haematologica* 2015;100:e261-4.
- Herold T, Schneider S, Metzeler K, Neumann M, Hartmann L, Roberts KG, et al. Adults with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia frequently have *IGH-CRLF2* and *JAK2* mutations, persistence of minimal residual disease and poor prognosis. *Haematologica* 2017;102:130-8.
- Roberts KG, Mullighan CG. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:344-57.
- Russell LJ, Capasso M, Vater I, Akasaka T, Bernard OA, Calasanz MJ, et al. Deregulated expression of cytokine receptor gene, *CRLF2*, is involved in lymphoid transformation in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009;114:2688-98.
- Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LA, Loudin MG, Liu W, Zhang J, et al. Rearrangement of *CRLF2* in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009;41:1243-6.
- Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC, Collins-Underwood JR, Schulman BA, Phillips LA, et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:9414-8.
- Iacobucci I, Li Y, Roberts KG, Dobson SM, Kim JC, Payne-Turner D, et al. Truncating erythropoietin receptor rearrangements in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2016;29:186-200.
- Wiemels JL, Kang M, Chang JS, Zheng L, Kouyoumji C, Zhang L, et al. Backtracking RAS mutations in high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cells Mol Dis* 2010;45:186-91.
- Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013;45:242-52.
- Irving J, Matheson E, Minto L, Blair H, Case M, Halsey C, et al. Ras pathway mutations are prevalent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia and confer sensitivity to MEK inhibition. *Blood* 2014;124:3420-30.
- Kang H, Roberts KG, Chen I-ML, Atlas SR, Bedrick EJ, Gastier-Foster JM, et al. Development and validation of a highly sensitive and specific gene expression classifier to prospectively screen and identify B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients with a Philadelphia chromosome-like ("Ph-like" or "BCR-ABL1-like") signature for therapeutic targeting and clinical intervention. *Blood* 2013;122(21):826.
- Herold T, Gökbuğet N. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia in adults. *Curr Oncol Rep* 2017;19:31.
- Pui CH, Roberts KG, Yang JJ, Mullighan CG. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(8):464-70.



30. Tran TH, Loh ML. Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;(1):561.
31. Ofran Y, Izraeli S. BCR-ABL (Ph) -like acute leukemia- pathogenesis, diagnosis and therapeutic options. *Blood Rev* 2017;31:11.
32. A phase II study of the combination of ruxolitinib or dasatinib with chemotherapy in patients with philadelphia chromosome (Ph)-like acute lymphoblastic leukemia ALL(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02420717>).
33. Maude SL, Tasian SK, Vincent T, Hall JW, Sheen C, Roberts KG, et al. Targeting JAK1/2 and mTOR in murine xenograft models of Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012;120(17):3510-8.
34. Tasian SK, Doral MY, Borowitz MJ, Wood BL, Chen IM, Harvey RC, et al. Aberrant STAT5 and PI3K/ mTOR pathway signaling occurs in human CRLF2-rearranged B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012;120(4):833-42.
35. Waibel M, Solomon VS, Knight DA, Ralli RA, Kim SK, Banks KM, et al. Combined targeting of JAK2 and Bcl-2/Bcl-xL to cure mutant JAK2-driven malignancies and overcome acquired resistance to JAK2 inhibitors. *Cell Reports* 2013;5(4):1047-59.
36. Shi C, Han L, Zhang Q, Roberts KG, Park E, Tabe Y, et al. Combined targeting of JAK2 with a type II JAK2 inhibitor and mTOR with a TOR kinase inhibitor constitutes synthetic activity in JAK2-driven Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;126:2529a.
37. Tasian SK, Li Y, Shen F, Ryan T, Vincent TL, Teachey DT, et al. Potent efficacy of combined PI3K/mTOR and JAK or SRC/ABL inhibition in Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;126:798a.
38. Savino AM, Sarno J, Trentin L, Vieri M, Fazio G, Bardini M, et al. Role of the histone deacetylase inhibitor givinostat (ITF2357) in treatment of CRLF2 rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;126:2534a.
39. A phase 2 study of the JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib with chemotherapy in children with de novo high-risk CRLF2-rearranged and/or JAK pathway-mutant acute lymphoblastic leukemia (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02723994>).
40. Weigert O, Lane AA, Bird L, Kopp N, Chapuy B, van Bodegom D, et al. Genetic resistance to JAK2 enzymatic inhibitors is overcome by HSP90 inhibition. *J Exp Med* 2012;209(2):259-73.
41. Kucine N, Marubayashi S, Bhagwat N, Papalexi E, Koppikar P, Sanchez Martin M, et al. Tumor-specific HSP90 inhibition as a therapeutic approach in JAK-mutant acute lymphoblastic leukemias. *Blood* 2015;126(22):2479-83.
42. Churchman ML, Low J, Qu C, Paietta EM, Kasper LH, Chang Y, et al. Efficacy of Retinoids in IKZF1- Mutated BCR-ABL1 Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell* 2015;28(3):343-56. .