



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ



**MYELOİD NEOPLAZİLERİN MORFOLOJİK, FENOTİPİK  
VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİYLE 2022 WHO VE ICC  
SINIFLAMALARINA GÖRE GERİYE DÖNÜK YENİDEN  
DEĞERLENDİRİLMESİ, KLİNİK PROGNOSTİK  
VERİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Elif Kardelen ÇAĞDAŞ**

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Işinsu KUZU**

**ANKARA  
2024**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

MYELOİD NEOPLAZİLERİN MORFOLOJİK, FENOTİPİK  
VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİYLE 2022 WHO VE ICC  
SINIFLAMALARINA GÖRE GERİYE DÖNÜK YENİDEN  
DEĞERLENDİRİLMESİ, KLİNİK PROGNOSTİK  
VERİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Elif Kardelen ÇAĞDAŞ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Işinsu KUZU

ANKARA  
2024

**Ankara Üniversitesi**  
**Tıp Fakültesi Dekanlığı'na**

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Myeloid neoplazilerin morfolojik, fenotipik ve moleküler özellikleriyle 2022 WHO ve ICC sınıflamalarına göre geriye dönük yeniden değerlendirilmesi, klinik prognostik verilerle karşılaştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler ve yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışması ile ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu Tarafından 28.02.2023 tarihinde, İ02-87-23 numaralı karar ile onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

**Öğrencinin Adı Soyadı: Elif Kardelen ÇAĞDAŞ**

**Tarih:**

**İmza:**

# ÖZGÜNLÜK RAPORU

 Turnitin Orjinallik Raporu

**MYELOİD NEOPLAZİLERİN  
MORFOLOJİK, FENOTİPİK VE  
MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİYLE 2022  
WHO VE ICC SINIFLAMALARINA GÖRE  
GERİYE DÖNÜK YENİDEN  
DEĞERLENDİRİLMESİ, KLİNİK  
PROGNOSTİK VERİLERLE  
KARŞILAŞTIRILMASI** Elif Kardelen  
ÇAĞDAS tarafından

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik
<b>%5</b>	Internet Sources: %4 Yayınlar: %1 Öğrenci Ödevleri: %2

Gönderim Ayrıntıları

Öğrenci Kimliği	elifkardelenkoltuk@gmail.com
Sınıf Adı	Patoloji tezleri
Sınıf Kimliği	42231835
Gönderi Numarası	2272549620
Gönderi Tarihi	17-Jan-2024 06:08PM (UTC+0300)
Gönderi Sayısı	2
Dosya Adı	TEZ_deneme.docx
Dosya Uzantısı	docx
Dosya Boyutu	5.08M
Karakter Sayısı	194541
Kelime Sayısı	29065
Sayfa Sayısı	150



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ



**MYELOİD NEOPLAZİLERİN MORFOLOJİK, FENOTİPİK  
VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİYLE 2022 WHO VE ICC  
SINIFLAMALARINA GÖRE GERİYE DÖNÜK YENİDEN  
DEĞERLENDİRİLMESİ, KLİNİK PROGNOSTİK  
VERİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Elif Kardelen ÇAĞDAS

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. İşın KUZU

ANKARA  
2024

## KABUL ONAY SAYFASI

### ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

#### TEZ SINAVI TUTANAĞI

##### I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

<b>Adı, Soyadı</b> : Elif Kardelen Çağdaş	<b>Sınav tarihi:</b>  14 / 02 / 2024
<b>Anabilim/Bilim Dalı</b> : Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı	
<b>Tez Danışmanı</b> : Prof. Dr. Işınsu KUZU	

##### II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

<b>Tezin Başlığı:</b> Myeloid Neoplazilerin Morfolojik, Fenotipik Ve Moleküler Özellikleriyle 2022 WHO ve ICC Sınıflamalarına Göre Geriye Dönük Yeniden Değerlendirilmesi, Klinik Prognostik Verilerle Karşılaştırılması		
<b>Tezin Niteliği:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi	<input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
<b>Kaçıncı tez sınavı olduğu:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

##### III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak		
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne		
<input type="checkbox"/> Reddine		
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine		
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği	<input type="checkbox"/> Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

##### IV. AÇIKLAMALAR

<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>
--

##### Jüri Başkanı

Prof. Dr. Berna SAVAŞ Patoloji

Anabilim Dalı

##### Jüri Üyesi

Prof. Dr. Gülşah KAYGUSUZ

Patoloji Anabilim Dalı

##### Jüri Üyesi

Prof. Dr. Işınsu KUZU

Patoloji Anabilim Dalı

## ÖNSÖZ

Bu tezin oluşturulmasında bilgeliği ile önümde, azmi ile yanımda, desteği ile arkamda olduğunu her an hissettiğim, hayalini kurduğum hematopatoloji kapılarını bana açan danışman hocam Prof. Dr. Işımsu KUZU'ya;

Hem lisans eğitimin hem uzmanlık eğitimin boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nın tüm değerli hoca ve uzmanlarına;

Tez çalışmamın klinik bilgilerini edinmemize yardım eden AÜTF Hematoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Muhit Özcan ve Prof. Dr. Selami Koçak Toprak'a; Uzm. Dr. Dery Koyun'a;

Aynı meslek topluluğunda bulunmaktan gurur duyduğum tüm asistan arkadaşlarım Dilara Akbulut, Merve Tural, Elif Özgür, Selim Sevim, Zarifakhanım Gahramanlı Öztürk, Eda Nur Kozan, Ezgi Dicle Serbes, İnga Adanır, Nesrin Reislı, Elif Tuncel, Nermin Aras, Havva Berber, Asya Tuğçe Bol Serttürk, Batuhan Pamuk, Ekin Gedik, Ahmet Ramazan Akur, Hazal Kardelen Kahraman, Hayrettin Aknar, Joneyd Nouru Rad Davajı, Yusuf Özkan'a;

Değerli dostlarım Seda Nur Sayır ve Muhammet Şamil Özlü'ye;

Bana her zaman gülyüz ile yardım eden anabilim dalı sekreterleri, rapor sekreterleri, bölüm görevlileri, arşiv ve kayıt memurları ile tüm patoloji, sitoloji, immünhistokimya ve moleküler patoloji laboratuvarı çalışanlarına;

Canım ailem Ömer ve Melek Koltuk; İlkay, Dursun ve Koray Çağdaş; Hasan Eşbah'a;

Beni büyüten ve bugün ben olmamı sağlayan; vicdanın, emeğin, cömertliğin önemini; karşılıksız sevgiyi öğreten; vefa borcumu asla ödeyemeyeceğim canım anneannem Nazmiye Aslan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak; en yakın arkadaşım, sevgili eşim Berkay Çağdaş ve sevgili oğlumuz Ege Çağdaş'a; sizlerin bana nasip olmanız, şahsi hayatımın en değer biçilmez talihidir.

Hayalini kurduğum bu mesleğe adım atarken her zaman sizleri onurlandırmak için çalışacağım.

Elif Kardelen ÇAĞDAŞ

Ocak 2024

# İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	xi
Şekiller Dizini	xiv
Tablolar Dizini	xvii
<b>1. ÖZET</b>	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>5</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b>	<b>7</b>
<b>4.1. Tanım ve Tarihçe</b>	<b>7</b>
<b>4.2. Myeloid Proliferasyonlar ve Neoplaziler</b>	<b>14</b>
<b>4.2.1. Myeloid Prekürsör Lezyonlar</b>	<b>14</b>
<b>4.2.1.1. Klonal Hematopoez</b>	<b>15</b>
<b>4.2.1.2. Önemi Belirsiz Klonal Sitopeni</b>	<b>16</b>
<b>4.2.2. Myeloproliferatif Neoplaziler</b>	<b>17</b>
<b>4.2.2.1. Kronik Myeloid Lösemi</b>	<b>18</b>
<b>4.2.2.2. Kronik Nötrofilik Lösemi</b>	<b>19</b>
<b>4.2.2.3. Kronik Eozinofilik Lösemi</b>	<b>19</b>
<b>4.2.2.4. Polisemia Vera</b>	<b>20</b>
<b>4.2.2.5. Esansiyel Trombositemi</b>	<b>20</b>
<b>4.2.2.6. Primer Myelofibrozis</b>	<b>21</b>
<b>4.2.2.7. Jüvenil Myelomonositik Lösemi</b>	<b>22</b>
<b>4.2.2.8. Myeloproliferatif Neoplazi, NOS</b>	<b>23</b>
<b>4.2.4. Myelodisplastik Sendromlar</b>	<b>23</b>
<b>4.2.4.1. Genetik Anomaliler İle Tanımlanan Myelodisplastik Sendromlar</b>	<b>29</b>

4.2.4.1.1. Düşük Blastlı ve 5q Delesyonlu Myelodisplastik Sendrom	29
4.2.4.1.2. Düşük Blastlı ve <i>SF3B1</i> Mutasyonlu Myelodisplastik Sendrom	29
4.2.4.1.3. Biallelik <i>TP53</i> İnaktivasyonlu Myelodisplastik Sendrom	30
4.2.4.2. Morfolojik Özellikleri İle Tanımlanan Myelodisplastik Sendromlar	32
4.2.4.2.1. Düşük Blastlı Myelodisplastik Sendrom	32
4.2.4.2.2. Hipoplastik Myelodisplastik Sendrom	33
4.2.4.2.3. Yüksek Blastlı Myelodisplastik Sendrom	34
4.2.4.3. Çocukluk Çağının Myelodisplastik Sendromları	36
4.2.4.3.1. Düşük Blastlı Myelodisplastik Sendrom	36
4.2.4.3.2. Yüksek Blastlı Çocukluk Çağı Myelodisplastik Sendromu	37
4.2.5. Myelodisplastik Sendrom/Myeloproliferatif Neoplaziler	37
4.2.5.1. Kronik Myelomonositik Lösemi	39
4.2.5.2. Nötrofili İle Seyreden Myelodisplastik Sendrom/Myeloproliferatif Neoplazi	43
4.2.5.3. <i>SF3B1</i> Mutasyonu Bulunduran ve Trombositoz ile Seyreden Myelodisplastik Sendrom/Myeloproliferatif Neoplazi	44
4.2.5.4. Myelodisplastik Sendrom/Myeloproliferatif Neoplazi, NOS	46
4.3. Myeloid Neoplazilerin Patogenezinde Rol Oynayan/Oynayabilecek Genler	47
4.3.1. <i>ASXL1</i>	48
4.3.2. <i>ATRX</i>	48
4.3.3. <i>BCOR</i>	49
4.3.4. <i>CALR</i>	50
4.3.5. <i>CBL</i>	51
4.3.6. <i>CEBPA</i>	52
4.3.7. <i>CREBBP</i>	52
4.3.8. <i>CSF1R</i>	53
4.3.9. <i>CUX1</i>	54
4.3.10. <i>DDX41</i>	55

4.3.11. <i>DNMT3A</i>	56
4.3.12. <i>EP300</i>	57
4.3.13. <i>EZH2</i>	58
4.3.14. <i>GATA2</i>	58
4.3.15. <i>IDH1</i>	59
4.3.16. <i>IDH2</i>	60
4.3.17. <i>JAK1</i>	61
4.3.18. <i>JAK2</i>	62
4.3.19. <i>JAK3</i>	63
4.3.20. <i>KRAS</i>	64
4.3.21. <i>MPL</i>	64
4.3.22. <i>NF1</i>	65
4.3.23. <i>NOTCH1</i>	66
4.3.24. <i>NRAS</i>	67
4.3.25. <i>PHF6</i>	68
4.3.26. <i>PTEN</i>	68
4.3.27. <i>RUNX1</i>	69
4.3.28. <i>SETBP1</i>	70
4.3.29. <i>SF3B1</i>	71
4.3.30. <i>SRSF2</i>	72
4.3.31. <i>STAG2</i>	73
4.3.32. <i>TET2</i>	73
4.3.33. <i>TP53</i>	74
4.3.34. <i>U2AF1</i>	75
4.3.35. <i>XPO1</i>	76
4.3.36. <i>ZRSR2</i>	77
<b>5. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>78</b>
5.1. Olgü Seçimi	78
5.2. Histopatolojik Değerlendirme	78
5.3. Klinik bilgilerin elde edilmesi	79
5.4. Moleküler Çalışma Metodu	80
5.4.1. Yeni Nesil Dizileme (NGS)	80
5.4.2. Data Analizi ve Varyant Tespiti	80
5.4.3. Biyoinformatik Analiz	80
5.5. İstatistiksel Değerlendirme	85

<b>6. BULGULAR</b>	<b>87</b>
6.1. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Vakalara Genel Bakış	87
6.2. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Vakalara Ait Klinik Tanımlayıcı Veriler	88
6.2.1. Periferik Kan Bulguları	88
6.2.2. Akım Sitometrik Veriler	89
6.3. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Vakalara Ait Histopatolojik Tanımlayıcı Veriler	90
6.3.1. KMML Tanılı Olgular	90
6.3.2. KMML Dışı MDS/MPN Tanılı Olgular	91
6.3.3. MDS Tanılı Olgular	93
6.4. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Vakalara Ait Sitogenetik Tanımlayıcı Veriler	94
6.5. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Vakalara Ait Moleküler Tanımlayıcı Veriler	95
6.4.1. KMML Tanılı Olguların Kurum İçi Başka Merkezde Yapılmış Eş Zamanlı Genetik Analiz Sonuçları	99
6.4.2. KMML Dışı MDS/MPN Tanılı Olguların Kurum İçi Başka Merkezde Yapılmış Eş Zamanlı Genetik Analiz Sonuçları ve Sitogenetik Özellikleri	99
6.4.3. MDS Tanılı Olguların Kurum İçi Başka Merkezde Yapılmış Eş Zamanlı Genetik Analiz Sonuçları	99
6.5. Tüm Vakaların Karşılaştırılması ve Sağkalım Analizi	99
6.5.1. Klinik Veriler	99
6.5.1.1. Periferik Kan Bulguları	99
6.5.1.2. Akım Sitometrik Veriler	101
6.5.2. Histopatolojik ve Sitolojik Veriler	102
6.5.3. Moleküler Veriler	105
6.5.3.1. Tanı Grupları Arasında Genlerde Mutasyon Bulundurma Durumlarının Karşılaştırılması	108
6.5.3.2. Tanı Grupları Arasında Genlerdeki Mutasyonların Protein Fonksiyonuna Etkileri Arasındaki Farkların Araştırılması	108
6.5.3.3. Tanı Grupları Arasında Mutasyon İzlenen Genlerin Görevli Oldukları Yolaklara Göre Gruplanması	108
6.5.3.4. Kurum İçi Başka Merkez Genetik Verileri İle AÜTF Tıbbi Patoloji Verilerinin Karşılaştırılması	110
6.5.3.5. KMML Tanı Grubuna Özgü Karşılaştırmalar	111

6.5.2.5.1. RAS Yolak Aktivasyonu Bulunduran Olguların Bulundurmeyen Olgular ile Karşılaştırılması	111
6.5.2.5.2. <i>TET2</i> Mutasyon Sayısının (Multi-hit/First-hit) Oligomonositik Olma Durumu ile İlişkilendirilmesi	112
6.5.2.5.3. WHO 2022 Sınıflamasına Göre Tanı Almış KMML-1 ve KMML-2 Tanı Grupları Arasında Klinik, Histopatolojik, Sitolojik ve Genetik Parametrelerin Karşılaştırılması	112
6.5.3.6. MDS Tanı Grubuna Özgü Karşılaştırmalar	112
6.5.3.6.1. <i>TP53</i> Mutasyonu Bulunduran, Biallelik <i>TP53</i> Mutasyonu Bulunduran ve <i>TP53</i> Mutasyonu Bulundurmeyen Olguların Karşılaştırılması	112
6.5.3.6.2. MDS Tanı Grubunun Klinik, Histopatolojik, Sitolojik ve Genetik Parametrelerinin IPSS Skorları Üzerinden Değerlendirilmesi	113
6.5.3.6.3. Ring Sideroblast Bulunduran Olguların <i>SF3B1</i> Mutasyonu Bulundurma Durumlarının İncelenmesi	113
6.5.3.6.4. <i>SF3B1</i> Mutasyonu Bulunduran Olguların İrdelenmesi	113
6.5.3.6.5. Biallelik <i>TP53</i> Mutasyonlu MDS Olmayan Ancak Klinik Gidişi Kötü Olan MDS Olgularının Değerlendirilmesi	114
6.5.3.7. KMML dışı MDS/MPN Tanı Grubuna Özgü Karşılaştırmalar	114
6.5.3.7.1. Olguların Blast Yüzdelerine Göre Gruplanarak Klinik, Histopatolojik ve Sitolojik Parametreleri Üzerinden Değerlendirilmesi	114
6.5.3.8. Tedavide Hematopoitik Kök Hücre Naklinin Sağkalıma Etkisinin Araştırılması	115
7. TARTIŞMA	116
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	128
9. KAYNAKLAR	130

## SİMGELER VE KISALTMALAR

$\alpha$	: Alfa
B	: Beta
aKML	: Atipik kronik miyeloid lösemi
AML	: Akut myeloid lösemi
AML-MR	: Myelodisplazi ilişkili AML
CALR	: Kalretikülin
CCMUS	: Önemi belirsiz klonal monositoz ve sitopeni
CCUS	: Önemi belirsiz klonal sitopeni
CHIP	: Önemi belirsiz klonal hematopoez
cMDS-LB	: Düşük blastlı çocukluk çağı MDS'si
cMDS-IB	: Yüksek blastlı çocukluk çağı MDS'si
CMUS	: Önemi belirsiz klonal monositoz
EM	: Epigenetik modifikatör
ERK	: ERK yolağında görev alan genler
ET	: Esansiyel trombositemi
EWOG-MDS	: Avrupa MDS Çalışma Grubu (The European Working Group of Myelodysplastic Syndromes)
FAB	: French-American-British
h-MDS	: Hipoplastik MDS
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HSD	: Hücresel sinyalizasyon düzenleyiciler
ICUS	: Önemi bilinmeyen idiyopatik sitopeni
IPSS	: International Prognostic Scoring System for MDS
IPSS-R	: Revize Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (Revised International Prognostic Scoring System)
JMML	: Jüvenil myelomonositik neoplazi
KEL	: Kronik eozinofilik lösemi
KH	: Klonal hematopoiezis
Kİ	: Kemik iliği
KİAY	: Kemik iliği aspirasyon yayması
KİB	: Kemik iliği biyopsisi

KME	: Kromatin modifiye ediciler
KML	: Kronik myeloid neoplazi
KMML	: Kronik myelomonositik lösemi
KMML-O	: Oligomonositik KMML
KNL	: Kronik nötrofilik lösemi
KT	: Kemoterapi
LOH	: Heterozigosite kaybı / loss of heterozygosity
MDS	: Myelodisplastik sendrom
MDS-5q	: 5q delesyonu ile karakterli MDS
MDS-biTP53	: Biallelik (multi hit) TP53 mutasyonlu MDS
MDS-IB	: Yüksek blast oranı ile karakterli MDS
MDS-LB	: Düşük blastlı MDS
MDS-SF3B1	: Düşük blastlı ve SF3B1 mutasyonlu MDS
MDS-U	: Sınıflandırılmayan MDS
MDS/MPN	: Myelodisplastik/myeloproliferatif neoplazi
MDS/MPN-N	: Nötrofili ile seyreden myelodisplastik/myeloproliferatif neoplazi
MF	: Myelofibrozis
NGS	: Yeni nesil dizileme
NOS	: Başka türlü adlandırılmayan
PcG	: Polycomb grup
PMF	: Primer myelofibrozis
PML	: Promyelositik lösemi geni
PO	: Onkogen/Protoonkogen
PTK	: Protein tirozin kinaz ailesi
PV	: Polistemi vera
RA	: Refrakter anemi
RAEB	: Artmış blastlar ile karakterli RA
RARS	: Ring sideroblast ile karakterli RA
RAS	: RAS yolağında görevli genler
RBC	: Periferik kan eritrosit sayısı
RT	: Radyoterapi
SAF	: Semptom değerlendirme formu (Symptom assessment form)
SK	: Splicing kompleks
TKI	: Tirozin kinaz inhibitörü
TR	: Transkripsiyon regülatörleri

TS	: Tümör supressör gen
WBC	: Lökosit sayısı (White blood count)
WHO	: Dünya Sağlık rgt (DSÖ)
WPSS	: WHO classification-based prognostic scoring system
VAF	: Varyant allel frekansı
YBKH	: Yağa bağlı klonal hematopoiez



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b>	Blood dergisinin ilk sayısından günümüze değişen ön yüzleri (Coller BS. Blood. 2015;126(24):2548-60'dan uyarlanmıştır.).....	8
<b>Şekil 2:</b>	Hücre serilerinin displazi kriterleri .....	25
<b>Şekil 3.1:</b>	<i>ASXL1</i> geninin 20. kromozom üzerinde yerleşimi (129).....	48
<b>Şekil 3.2:</b>	<i>ASXL1</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (130) .....	48
<b>Şekil 4.1:</b>	<i>ATRX</i> geninin X kromozomu üzerinde yerleşimi (132) .....	49
<b>Şekil 4.2:</b>	<i>ATRX</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (134).....	49
<b>Şekil 5.1:</b>	<i>BCOR</i> geninin X kromozomu üzerinde yerleşimi .....	49
<b>Şekil 5.2:</b>	<i>BCOR</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (136) .....	50
<b>Şekil 6.1:</b>	<i>CALR</i> geninin 19. kromozom üzerinde yerleşimli (138).....	50
<b>Şekil 6.2:</b>	<i>CALR</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (140).....	51
<b>Şekil 7.1:</b>	<i>CBL</i> geninin 11. kromozom üzerinde yerleşimi (141).....	51
<b>Şekil 7.2:</b>	<i>CBL</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (142) .....	52
<b>Şekil 8.1:</b>	<i>CEBPA</i> geninin 19. kromozom üzerinde yerleşimi (144) .....	52
<b>Şekil 8.2:</b>	<i>CEBPA</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (145).....	52
<b>Şekil 9.1:</b>	<i>CREBBP</i> geninin 16. kromozom üzerinde yerleşimi (148).....	53
<b>Şekil 9.2:</b>	<i>CREBBP</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (149).....	53
<b>Şekil 10.1:</b>	<i>CSF1R</i> geninin 5. kromozom üzerinde yerleşimi (150) .....	53
<b>Şekil 10.2:</b>	<i>CSF1R</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (153).....	54
<b>Şekil 11:</b>	<i>CUX1</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (156) .....	55
<b>Şekil 12:</b>	<i>DDX41</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (158) .....	56
<b>Şekil 13.1:</b>	<i>DNMT3A</i> geninin 2. kromozom üzerinde yerleşimi (159) .....	56
<b>Şekil 13.2:</b>	<i>DNMT3A</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (162).....	57
<b>Şekil 14.1:</b>	<i>EP300</i> geninin 22. kromozom üzerinde yerleşimi (164) .....	57
<b>Şekil 14.2:</b>	<i>EP300</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (165).....	57
<b>Şekil 15.1:</b>	<i>EZH2</i> geninin 7. kromozom üzerinde yerleşimi (167) .....	58
<b>Şekil 15.2:</b>	<i>EZH2</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (168).....	58
<b>Şekil 16:</b>	<i>GATA2</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (171) .....	59
<b>Şekil 17.1:</b>	<i>IDH1</i> geninin 2. kromozom üzerinde yerleşimi (174).....	59
<b>Şekil 17.2:</b>	<i>IDH1</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (175) .....	60
<b>Şekil 18.1:</b>	<i>IDH2</i> geninin 15. kromozom üzerinde yerleşimi (177).....	60

Şekil 18.2: <i>IDH2</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (178) .....	61
Şekil 19.1: <i>JAK1</i> geninin 1. kromozom üzerinde yerleşimi (181) .....	61
Şekil 19.2: <i>JAK1</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (182).....	62
Şekil 20.1: <i>JAK2</i> geninin 9. kromozom üzerinde yerleşimi (184) .....	62
Şekil 20.2: <i>JAK2</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (185).....	62
Şekil 21.1: <i>JAK3</i> geninin 19. kromozom üzerinde yerleşimi (188) .....	63
Şekil 21.2: <i>JAK3</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (189).....	63
Şekil 22.1: <i>KRAS</i> geninin 12. kromozom üzerinde yerleşimi (192) .....	64
Şekil 22.2: <i>KRAS</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (193).....	64
Şekil 23.1: <i>MPL</i> geninin 1. kromozom üzerinde yerleşimi (195) .....	65
Şekil 23.2: <i>MPL</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (196) .....	65
Şekil 24.1: <i>NF1</i> geninin 17. kromozom üzerinde yerleşimi (198).....	65
Şekil 24.2: <i>NF1</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (199) .....	66
Şekil 25.1: <i>NOTCH1</i> geninin 9. kromozom üzerinde yerleşimi (201).....	66
Şekil 25.2: <i>NOTCH1</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (202) .....	67
Şekil 26.1: <i>NRAS</i> geninin 1. kromozom üzerinde yerleşimi (204) .....	67
Şekil 26.2: <i>NRAS</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar.....	67
Şekil 27: <i>PHF6</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (207).....	68
Şekil 28.1: <i>PTEN</i> geninin 10. kromozom üzerinde yerleşimi (209) .....	68
Şekil 28.2: <i>PTEN</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (210).....	69
Şekil 29.1: <i>RUNX1</i> geninin 21. kromozom üzerinde yerleşimi (212) .....	69
Şekil 29.2: <i>RUNX1</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (213) .....	70
Şekil 30.1: <i>SETBP1</i> geninin 18. kromozom üzerinde yerleşimi (215) .....	70
Şekil 30.2: <i>SETBP1</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (216).....	71
Şekil 31.1: <i>SF3B1</i> geninin 2. kromozom üzerinde yerleşimi (218) .....	71
Şekil 31.2: <i>SF3B1</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (219).....	72
Şekil 32: <i>SRSF2</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (221).....	72
Şekil 33.1: <i>STAG2</i> geninin X kromozomu üzerinde yerleşimi (223) .....	73
Şekil 33.2: <i>STAG2</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (224).....	73
Şekil 34.1: <i>TET2</i> geninin 4. kromozom üzerinde yerleşimi (226) .....	74
Şekil 34.2: <i>TET2</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (227).....	74
Şekil 35.1: <i>TP53</i> geninin 17. kromozom üzerinde yerleşimi (229) .....	74
Şekil 35.2: <i>TP53</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (230).....	75
Şekil 36.1: <i>U2AF1</i> geninin 21. kromozom üzerinde yerleşimi (233) .....	75
Şekil 36.2: <i>U2AF1</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (234).....	76

<b>Şekil 37.1:</b> <i>XPO1</i> geninin 2. kromozom üzerinde yerleşimi (236) .....	76
<b>Şekil 37.2:</b> <i>XPO1</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (237).....	76
<b>Şekil 38:</b> <i>ZRSR2</i> geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (239) .....	77
<b>Şekil 39:</b> Kasım 2018- Kasım 2022 tarihleri arasında AÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim dalında NGS yapılan MDS, KMML ve KMML dışı MDS/MPN tanılı olguların yıllara göre dağılımı .....	87
<b>Şekil 40:</b> WHO 2022 sınıflamasına göre MDS tanı algoritması.....	125
<b>Şekil 41:</b> WHO 2022 sınıflamasına göre MDS/MPN tanı algoritması .....	125
<b>Şekil 42:</b> ICC 2022 sınıflamasına göre MDS tanı algoritması.....	126
<b>Şekil 43:</b> ICC 2022 sınıflamasına göre MDS/MPN tanı algoritması .....	126
<b>Şekil 44:</b> Çalışma kapsamında oluşturulmuş MDS tanı algoritması.....	127
<b>Şekil 45:</b> Çalışma kapsamında oluşturulmuş MDS/MPN tanı algoritması .....	127

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b>	2022 yılında yayımlanan ICC sınıflaması (9).....	13
<b>Tablo 2:</b>	2022 yılında yayımlanan WHO sınıflaması (10).....	14
<b>Tablo 3:</b>	KH’de sık gözlenen veya klinik anlamı olan mutasyonlar.....	17
<b>Tablo 4:</b>	KH’de daha nadir görülen veya klinik anlamı henüz kanıtlanmamış mutasyonlar .....	17
<b>Tablo 5:</b>	MDS’yi düşündürebilecek akım sitometri değişiklikleri.....	24
<b>Tablo 6:</b>	ICC 2022 ve WHO 2022 sınıflamalarına göre düşük ve yüksek riskli erişkin MDS türleri.....	27
<b>Tablo 7:</b>	R-IPSS skorlama sistemi .....	27
<b>Tablo 8:</b>	IPSS-M skorlamasında değerlendirilen genler (azalan risk katsayısı sırası ile)...	28
<b>Tablo 9:</b>	Düşük ve yüksek riskli MDS sınıflamasında WHO 2022 ve ICC 2022 sınıflamaları .....	28
<b>Tablo 10:</b>	EWOG-MDS hiposelüler cMDS-LB ve ağır aplastik anemi ayırımında morfolojik kriterler .....	37
<b>Tablo 11:</b>	ICC 2022 KMML tanı kriterleri .....	40
<b>Tablo 12:</b>	KMML tanısı sırasında test edilmesi önerilen asgari gen seti ve görülme sıklıkları .....	42
<b>Tablo 13:</b>	Patnaik et al.’ın sunduğu MDS/MPN-SF3B1-T risk skorlama sistemi.....	45
<b>Tablo 14:</b>	Myeloid neoplazilerin patogeneğinde rol oynayan/oynayabilecek ve bu çalışma çerçevesinde irdelenmiş genlerin görevlerine yönelik sınıflama .....	47
<b>Tablo 15:</b>	AÜTF Tıbbi Patoloji AD’nda kullanılmış NGS gen panelleri.....	81
<b>Tablo 16:</b>	Hedefe yönelik düzenlenmiş sanal gen paneli.....	85
<b>Tablo 17:</b>	Kasım 2018- Aralık 2023 tarihleri arasında AÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim dalında NGS yapılan MDS, KMML ve KMML dışı MDS/MPN tanılı olguların cinsiyet ve yaş dağılımı .....	87
<b>Tablo 18:</b>	Olguların tanı sırasında periferik kan tetkik sonuçları .....	88
<b>Tablo 19:</b>	Olguların tanı sırasında akım sitometri sonuçları.....	89
<b>Tablo 20:</b>	Yeniden sınıflandırılarak KMML tanısı almış olguların alt tanıları.....	90
<b>Tablo 21:</b>	Yeniden sınıflandırılarak KMML dışı MDS/MPN tanısı almış olguların alt tanıları.....	92
<b>Tablo 22:</b>	Yeniden sınıflandırılarak MDS tanısı almış olguların alt tanıları .....	93

<b>Tablo 23:</b> Olguların sitogenetik profilleri .....	95
<b>Tablo 24:</b> Kasım 2018 – Kasım 2022 tarihleri arasında AÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim dalında NGS yapılan MDS, KMML ve KMML dışı MDS/MPN tanılı olguların bulundurduğu mutasyonlar.....	96
<b>Tablo 25:</b> Çalışmaya dahil edilen olguların tespit edilen mutasyonlarının özelliklerinin hasta gruplarına göre dağılımı .....	97
<b>Tablo 26:</b> Çalışmaya dahil edilen genlerde izlenen mutasyonların, genlerin fonksiyonları üzerine etkileri.....	98
<b>Tablo 27:</b> Çalışmaya dahil edilen olguların tanı anındaki periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması .....	100
<b>Tablo 28:</b> Çalışmaya dahil edilen olguların akım sitometri verilerinin karşılaştırılması....	101
<b>Tablo 29:</b> Çalışmaya dahil edilen olguların tanı anındaki kemik iliği biyopsilerine ait histopatolojik veriler .....	103
<b>Tablo 30:</b> Çalışmaya dahil edilen olguların tanı anı KİAY preparatlarının incelenmesiyle elde edilen sitolojik veriler .....	104
<b>Tablo 31:</b> KMML olgularının mutasyonların VAF'ları dağılım tablosu.....	106
<b>Tablo 32:</b> KMML dışı MDS/MPN olgularının mutasyonların VAF'ları dağılım tablosu..	106
<b>Tablo 33:</b> MDS olgularının mutasyonların VAF'ları dağılım tablosu.....	107
<b>Tablo 34:</b> Tanı gruplarının mutasyon buldukları genlerin görevli oldukları yollara göre gruplandırılması.....	109
<b>Tablo 35:</b> Tanı gruplarının mutasyonun risk grubuna göre karşılaştırılması (med (min-max) .....	110
<b>Tablo 36:</b> Kurum içi başka merkez verileri ile AÜTF Tıbbi Patoloji AD verilerinin <i>JAK2</i> geni üzerinden karşılaştırılması .....	111
<b>Tablo 37:</b> Kurum içi başka merkez verileri ile AÜTF Tıbbi Patoloji AD verilerinin <i>CALR</i> geni üzerinden karşılaştırılması .....	111
<b>Tablo 38:</b> Kurum içi başka merkez verileri ile AÜTF Tıbbi Patoloji AD verilerinin <i>MPL</i> geni üzerinden karşılaştırılması .....	111
<b>Tablo 39:</b> Biallelik <i>TP53</i> mutasyonu olmayan MDS tanılı olguların özellikleri.....	114

## 1. ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma kapsamında klinik, laboratuvar, histopatolojik, sitolojik ve genetik veriler kullanılarak anabilim dalımızda tanı konmuş kronik myelomonositik lösemi (KMML), myelodisplastik sendrom/myeloproliferatif neoplazi (MDS/MPN) ve myelodisplastik sendrom (MDS) tanılı olgular tekrar incelenerek; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2022 ve International Consensus Classification (ICC) 2022 sınıflamalarına göre yeniden sınıflandırılıp tanılama sürecinin tekrar değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bununla sınıflamalar arasındaki farkların ortaya konması ve tanı grupları için tanımlayıcı özelliklerin değişiklikleri ile hastaların prognoz ve tedavi süreçlerindeki farklılıkların vurgulanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** AÜTF Tıbbi Patoloji AD. arşivinden Kasım 2018- Kasım 2022 tarihleri arasında yeni nesil dizileme (NGS) yapılarak tanısı kesinleştirilmiş MDS, KMML dışı MDS/MPN ve KMML tanılı, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 71 olgu seçilmiştir. Olguların kemik iliği biyopsileri ve kemik iliği aspirasyon yayma preparatları ışık mikroskopunda tekrar değerlendirilmiştir. Olguların laboratuvar ve klinik bilgilerine hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden ulaşılmış, klinik takip ve tedavi bilgileri için hematoloji BD.'dan bilgi alınmıştır. Olguların kemik iliği biyopsileri selülerite; hücre serilerinin dağılımı, displazisi; retikülin lif varlığı, eşlik eden lenfoid hücreler açısından; kemik iliği aspirasyon yayma preparatları selülerite, ring sideroblast oranı, her hücre serisinin yüzdesi, displazi blast ve monosit artışı açısından değerlendirilmiştir. Olguların tam kan sayımı ve nutrisyonel parametreleri, kemik iliği akım sitometri sonuçları, sitogenetik analiz sonuçları kaydedilmiştir. Anabilim dalımız tarafından yapılmış NGS sonuçları tüm diğer verilerle birlikte değerlendirilmiştir. Verilerin analizi, SPSS 22.0 (IBM, Armark, NY, ABD) programı ile yapılmış ve  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Güncel sınıflamalara göre 29 KMML, 30 MDS, 12 KMML dışı MDS/MPN tanılı olgu çalışmaya dahil edilmiştir. İncelenen 71 olgunun 41'i erkek 30'u kadındır ve yaş ortalamaları  $62,71\pm 14,00$  bulunmuştur. NGS ile mutasyon saptanan genlerin işlevlerine göre gruplandırılmasında KMML olgularında en sık epigenetik modifikatör genlerde, MDS olgularında epigenetik modifikatör ve splicing kompleks genlerinde, KMML dışı MDS/MPN olgularında RAS yolağında görevli genler ve splicing kompleks genlerinde mutasyon izlenmiştir. Yeni sınıflamalarda önemi olan *TP53* mutasyonu 1 KMML, 9 MDS olgusunda bulunmuştur. Ring sideroblast ile ilişkili *SF3B1* mutasyonu 13 MDS ve 4 MDS/MPN vakasında

saptanmıştır. %10 üzerinde varyant allel frekansı (VAF) bulunan mutasyon gösteren genler KMML tanı grubunda *SRSF2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *EZH2*, *PRAMEF2*; MDS tanı grubunda *SF3B1*, *TET2*, *DNMT3A*, *TP53*; KMML dışı MDS/MPN tanı grubunda *KRAS* ve *ASXL1*'dir. Retikülin lif artışı en sık KMML dışı MDS/MPN olgularında izlenmiştir. Blast artışı ve TP53 mutasyonu bulundurmeyen MDS olgularında retikülin fibrozis artışının kötü prognostik olarak değerlendirilen bir morfolojik değişiklik olduğu saptanmıştır. ICC sınıflamasında tanımlanan ve ancak NGS analizi ile tanı verebileceğimiz oligomonositik KMML (KMML-O) tanısı verdiğimiz 2 olgu saptanmıştır. Anabilim dalımızda kullanılan panel ile tanısal mutasyonları saptanan 4 olgunun, kurum içi başka bir merkezde daha az sayıda gen hedefleyen panel kullanılarak elde edilen NGS sonuçları ile doğru tanıya ulaşamadığı görülmüştür.

**Sonuç:** Güncel sınıflamalarda MDS, MDS/MPN, KMML birbiriyle karışan ve ayırıcı tanı, risk sınıflaması ve tedavi planı için mutlaka NGS yöntemlerinin rutinde kullanılması gereken hematolojik neoplastik hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Ayrıntılı tam kan analizi, kemik iliği biyopsisi, kemik iliği aspirasyon preparatlarının incelenmesi ve uygun kapsamlı bir panel ile NGS uygulanması, sitogenetik değişiklikler bu hastalıkların tanı sürecinde yapılması gereken işlem basamakları arasında bulunmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Myelodisplastik Sendrom, Myelodisplastik Sendrom/Myeloproliferatif Neoplazi, Kronik Myelomonositik Lösemi, WHO 2022 Sınıflaması, ICC 2022 Sınıflaması

## 2. ABSTRACT

**Aim:** Within the scope of this study, cases diagnosed with chronic myelomonocytic leukemia (CMML), myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasia (MDS/MPN) and myelodysplastic syndrome (MDS) diagnosed in our department were re-examined using clinical, laboratory, histopathological, cytological and genetic data; It is aimed to reclassify and re-evaluate the diagnostic process according to the World Health Organization (WHO) 2022 and International Consensus Classification (ICC) 2022 classifications. With this, it is aimed to reveal the differences between the classifications and to emphasize the changes in the defining characteristics of the diagnostic groups and the differences in the prognosis and treatment processes of the patients.

**Materials and Methods:** 71 cases diagnosed with MDS, non-CMML MDS/MPN and CMML, whose diagnosis was confirmed by next-generation sequencing (NGS) between November 2018 and November 2022, and who met the inclusion criteria for the study were selected from the AUTF Department of Medical Pathology archives. Bone marrow biopsies and bone marrow aspiration smears of the cases were re-evaluated under a light microscope. Laboratory and clinical information of the cases was accessed through the hospital information management system (HBYS). Bone marrow biopsies of the cases revealed cellularity; distribution and dysplasia of cell lineages; In terms of the presence of reticulin fibers and accompanying lymphoid cells; Bone marrow aspiration smear preparations were evaluated for cellularity, ring sideroblast ratio, percentage of each cell lineage, and dysplasia status. Complete blood count and nutritional parameters, bone marrow flow cytometry results, and cytogenetic analysis results of the cases were recorded. NGS results performed by our department were evaluated together with all other data. Data analysis was done with SPSS 22.0 (IBM, Armark, NY, USA) program and  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** According to current classifications, 29 CMML, 30 MDS, 12 non-CMML MDS/MPN diagnosed cases were included in the study. Of the 71 cases examined, 41 were men and 30 were women, and their average age was  $62.71 \pm 14.00$ . In grouping the genes with mutations detected by NGS according to their functions, mutations were most frequently observed in epigenetic modifier genes in CMML cases, in epigenetic modifier and splicing complex genes in MDS cases, and in genes involved in the RAS pathway and splicing complex genes in non-CMML MDS/MPN cases. TP53 mutation was found in 1 CMML and 9 MDS cases. SF3B1 mutation was detected in 13 MDS and 4 MDS/MPN cases. Genes showing

mutations with a variant allele frequency (VAF) above 10% are SRSF2, ASXL1, DNMT3A, EZH2, PRAMEF2 in the CMML diagnosis group; SF3B1, TET2, DNMT3A, TP53 in the MDS diagnosis group; In the non-CMML MDS/MPN diagnostic group, these are KRAS and ASXL1. Reticulin fiber increase is a morphological change that is most frequently observed in non-CMML MDS/MPN cases, and when observed in MDS cases, is considered to be a poor prognostic after blast increase and TP53 mutation. We identified 2 cases that we diagnosed as oligomonocytic CMML, which is defined in the ICC classification and can only be diagnosed by NGS analysis. It was noted that the diagnostic mutations detected in our department could not be detected in 4 cases in the narrow panel NGS results studied in a second center.

**Conclusion:** In current classifications, MDS, MDS/MPN, CMML are defined as hematological neoplastic diseases that are confused with each other and for which NGS methods must be used routinely for differential diagnosis, risk classification and treatment plan. Detailed complete blood analysis, bone marrow biopsy, examination of bone marrow aspiration preparations and NGS application with a suitable comprehensive panel, cytogenetic changes should be among the steps that should be performed in the diagnosis process of these diseases.

**Key Words:** Myelodysplastic syndrome, Myelodysplastic syndrome /Myeloproliferative neoplasia, Chronic myelomonocytic leukemia, World Health Organization 2022 classification, ICC 2022 classification

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Myeloid neoplaziler başlığı altında WHO 2017 (WHO 4. Sayı) sınıflamasından sonra NGS analizi yöntemleri ile elde edilen veriler hastaların prognozu ve tedavisi ile ilişkili pek çok yeni bilginin önemini ortaya koymuştur. Bu nedenle 2022 yılında güncellenen WHO sınıflamasında (5. Sayı) moleküler bulguların önemi çerçevesinde bazı yeni kavramlar ve antiteler önerilmektedir (1). Aynı zamanda ikinci bir sınıflama olarak ortaya çıkan ICC sınıflamasında da benzer yenilikleri değerlendirip benzer bir sınıflama listesi önerilmiştir. Miyeloid kök hücrelerin birden çok hücre serisinin öncüsü olması ve bu hücrelerin normal biyolojisinde rol alan genlerin ve yolakların çeşitliliği bu kök hücrelerin klonal neoplastik hastalıklarının anlaşılmasında güçlükler yol açmaktadır. Güncel sınıflamalar bu hastalıklara tanısal yaklaşımda artık rutinde farklı yolların izlenmesi gerektiğini ve bu yeni tanı yöntemleri ile birlikte hastaların risk skorlamasının, takip ve tedavilerinin de değişmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Klinik ve bazı laboratuvar özellikleri ile birbirleri ile karışabilen antiteler olan miyeloid neoplaziler arasında lösemi öncesi myeloid prekürsör lezyonlar olan MDS, MDS/MPN, KMML, myelodisplazi zemininde gelişen akut miyeloid lösemi (AML-MR) olgularının tanısal kriterleri 2017 WHO sınıflamasında ve 2022 WHO ile ICC sınıflamalarında değişmiştir. Güncel WHO 2022 ve ICC sınıflamaları arasındaki en büyük fark WHO sınıflamasının hem morfolojik hem moleküler özelliklerine göre ayrı ayrı bu neoplazileri sınıflandırması iken, ICC sınıflamasının ön planda sitogenetik ve genetik verileri değerlendirmesidir. İki sınıflama arasında özellikle MDS tanı grubunun sınıflaması ve AML'ye ilerlemesi sürecindeki aşamalarını değerlendirmede iki sınıflama arasında farkların bulunması, tanılar için genetik tetkik yapılmasının zorunlu hale gelmesi ile bu tetkiki yapamayan merkezlerin izlemesi gereken yolların değişmesi nedeniyle özellikle de ülkemizde hastaların tanısında, risk gruplamasında ve tedavi planında büyük farklar bulunmaktadır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Kasım 2018'den itibaren NGS yöntemleri tanısal amaçlı kullanılmakta ve patolojiye başvuran miyeloid neoplazili hastaların bir kısmında klinik endikasyonlar çerçevesinde bu testler tanı ve tedavi yönlendirilmesi için yapılmıştır. Bu çalışmamızda Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Kasım 2018- Kasım 2022 tarihleri arasında 2017 WHO miyeloid neoplazileri sınıflamasına göre değerlendirip tanı koyduğumuz NGS analizi ile mutasyon profili bilgisi olan hastaların bu bilgileri, morfolojik bulguları ile hastalık tanısında kullanılan, hemogram, akım sitometri, sitogenetik test sonuçları, tedavileri, tedavi yanıtlarına ait tüm verileri değerlendirilmesi

sağlanmıştır. Bu sayede hastaların güncel WHO 2022 / ICC 2022 sınıflamalarındaki kriterlere göre tanılarındaki değişiklikler ile tüm klinik verilerin değerlendirilmesi sonucunda eski ile yeni sınıflamalar arasındaki farklılıklar ortaya konulmaya çalışılmış; günlük tanı yaklaşımlarında yapılması gereken refleks testleri de içeren bir algoritma oluşturulması amaçlanmıştır.



## 4. GENEL BİLGİLER

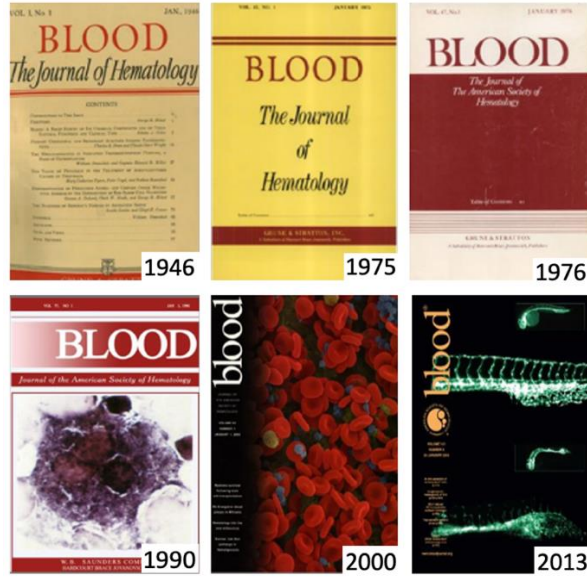
### 4.1. Tanım ve Tarihçe

Organların iç katmanları anlamına gelen myelós (μυελός) tarih boyunca gelişen tıp camiasında artarak ve çeşitlenerek tüm organ ve yapılara uyarlanarak günümüze kadar gelmiştir. Türkçede medulla ve myelo- şeklinde kullanımına devam eden bu kelime kemik için kemik iliği (Kİ)(medulla ossium) anlamını taşır ve günümüzde multipoietik hematopoietik kök hücre (hematoblast)'den matüre olan ortak myeloid progenitör hücre ve bundan matüre olan tüm hematopoietik hücreleri işaret eden bir terim olarak kullanılır. Bu grup hücreler ve blastlardan kaynaklanan neoplazilere ise günümüzde en genel terim olarak “myeloid neoplaziler” denilir.

Myelós'tan Kİ nakline kadar geçen sürecin en büyük adımları ise günümüze daha yakın bir tarih olan 19. Yüzyılda İngiltere’de Hewson, Fransa’da Hayem ve Almanya’da Ehrlich tarafından atılmıştır ve bu bilim insanları günümüzde hematolojinin babaları olarak bilinmektedir. (2)

İkinci dünya savaşı ile tıp biliminin ivmelenmesi hematopatolojiye de yansımıştır ve bilgi birikiminin artışı ile Ocak 1946’da Blood dergisi kurulmuştur (**Şekil 1**). Açılış sayısı ile hematoloji “kanı inceleyen doğa bilimlerinin bir dalı” olarak tanımlanmıştır.

7 Nisan 1948’de kurulan WHO bütün halkların sağlığını, dünyada barış ve güvenliğin sağlanması amacıyla kuruldu. Bu tarih tıp camiasında büyük önem arz etmekle birlikte patologlar için ise verilen tanıların standardizasyonu ve bir kılavuza bağlı iş yapma konusunda önem arz etmekteydi.



**Şekil 1:** Blood dergisinin ilk sayısından günümüze değişen ön yüzleri (Coller BS. Blood. 2015;126(24):2548-60'dan uyarlanmıştır.)

DSÖ, myeloid neoplazilerin sınıflandırılması konusunda çeşitli sınıflandırma sistemleri ve güncellemeler geliştirmiştir. Kronolojik sırayla:

1. 1976: Fransız-Amerikan-Britanya Sınıflandırması (FAB Sınıflandırması): Myeloid neoplazilerin ilk sistemik sınıflandırmasıdır (3).
2. 2001: DSÖ 2001 Sınıflandırması: Myeloid neoplazilerin önceki sınıflandırmalardan farklı alt tiplerini tanımlamıştır ve birçok subtip içermektedir (4).
3. 2008: DSÖ 2008 Sınıflandırması: Önceki sınıflandırmada yer alan bazı alt tiplerde değişiklikler ve yeni eklemeler yapılmıştır (5).
4. 2016: DSÖ 2016 Sınıflandırması: Myeloid neoplazilerin genetik ve moleküler özelliklerine dayanan bir yaklaşım benimsemiştir. Klonal mutasyonlar, genetik anomali ve moleküler özelliklerin sınıflandırmadaki rolü vurgulanmıştır (6).
5. 2022: DSÖ 2022 Sınıflandırması: Genetik ve moleküler özelliklerin daha da ön plana alındığı bir yaklaşım sunmuştur (7).

1976 yılında oluşturulan Fransız-Amerikan-Britanya (FAB) sınıflandırması, myeloid neoplazilerin ilk sistemik sınıflandırmasıdır. Akut ve kronik myeloid neoplazileri içeren bir dizi alt tipten oluşur. Günümüzde de büyük ayak izleri bulunan ve o günün şartlarına göre günümüze aslında çok iyi kılavuzluk yapabilen bir sınıflamadır.

MDS grubu neoplaziler FAB sınıflandırmasında, refrakter anemi, ring sideroblastlı refrakter anemi, artmış blastlı refrakter anemi ve Kronik Miyelomonositik lösemi olarak tanımlanmış ama WHO 2001 sınıflamasında refrakter anemi, ring sideroblastlı refrakter anemi, artmış blastlı refrakter anemi (1-2), refrakter sitopeni ile karakterli displazi ve sınıflanamayan MDS olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, genetik ve sitogenetik özelliklerin yanı sıra Kİ displazisi ve blast yüzdesi gibi faktörler de bu sınıflamada dikkate alınmıştır.

Sonuç olarak FAB 1976 sınıflamasından WHO 2001 sınıflamasına kadar geçen sürede en büyük değişiklikler genetik ve moleküler özelliklerin öneminin keşfi; gen mutasyonları, kromozomal anormallikler ve diğer moleküler belirteçlerin kullanımı, bunların hastalıkların tanısında ve sınıflandırılmasında kullanılmaya başlanmasıdır. (3, 4, 6)

WHO 2008 sınıflandırmasında ise MDS alt tipleri daha ayrıntılı olarak tanımlanmıştır ve sitogenetik ve moleküler bulgulara daha fazla vurgu yapılmıştır. Bu sınıflandırma, myeloid neoplazileri displazi derecesine, blast yüzdesine ve sitogenetik/moleküler bulgulara dayanarak alt gruplara ayırmıştır (6) .

WHO 2008 sınıflandırması, sitoplazmik incelemeleri (örneğin, AML'de granüllerin türü) tanımlayan yeni özellikleri de sınıflamaya dahil etmiştir. Bu özellikler, bazı alt tiplerin (M3-M4) daha kesin bir şekilde belirlenmesine yardımcı olmuştur ve yine bu sınıflama hastalığın genetik ve moleküler profiline dayalı olarak tedavi ve prognozu etkileyen faktörleri daha iyi değerlendirebilmiştir. Bu, hastaların daha özelleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına erişmelerini sağlamıştır (4).

WHO 2016 sınıflamasının myeloid neoplazilere getirdiği en büyük yeniliklerden biri tanımlama aşamasında akım sitometrik özelliklerinin eklenmesi olmuştur (6). MDS ve MPN grubu neoplaziler için ise en büyük değişiklikler yine moleküler tanısallık ve prognostik verilerin genişlemesi, önemlerinin artmasıdır.

2022 yılında WHO bu neoplazileri multidisipliner bir bakış açısı ile tekrardan sınıflandırarak WHO 2022 sınıflamasını yayınlamıştır. Bu düzenlemede iyi huyludan kötü huyluya doğru yapılan sıralama, seri (lineage) tabanlı alt tiplere kadar dallanan sistematik bir sınıflamadır ve her antite için mümkün ise seri + baskın klinik davranış + baskın biyolojik davranışı belirtmektedir.

Bu sınıflandırmanın uygulanması morfolojik (sitoloji ve histoloji), immünofenotipik, moleküler, sitogenetik verilerin entegre edilmesi üzerine yapılır ve önceki baskılar ile uyumlu bir şekilde moleküler olarak tanımlanan çok sayıda hastalık tipi ve alt tipi içerir. Bu sınıflandırmada tanı koyma sürecinde genetik özelliklerin yaygın kullanımı söz konusu olsa dahi özellikle genetik tetkiklerin kullanımında sınırlı kaynak söz konusu olan ülkelerde mümkün olan en geniş uygulanabilirliğe sahip olan temel tanı kriterlerinin listesini içermektedir. Daha geniş uygulanabilirliğe bir başka yardım, ayrıntılı moleküler genetik analizlerin mümkün olmadığı durumlarda hücre serisi düzeyindeki tanımlara geri dönmeye izin veren, hiyerarşik yapıdır (8).

WHO 2016 sınıflamasının ardından bir sonraki baskıya kadar geçen sürede hızla keşfedilen genetik alterasyonlar ve moleküler tetkikler WHO sınıflamaları arasında geçen 4-5 yıllık intervallerin kabul edilmesini her geçen basımda zorlaştırmıştır. Bir sınıflamanın kararlaştırılmasından kitabın basılmasına kadar geçen sürede dahi birçok yeni genetik alterasyon keşfedilmesi, yeni gen bölgelerinin patogenezdaki rolü açığa kavuşması, verilecek tedavilere ilişkin yeni ilaçlar ve gen terapilerinin keşfedilmesi sonucunda WHO 2016 sınıflamasından 5 yıl sonra bu multidisipliner çalışma grupları tabanlı sürecin bir devamı olarak, bu bozuklukların klinik, patolojik ve genetik yönleri konusunda uzmanlığa sahip, eskiden WHO mavi kitaplarında editörlük yapmış bir grup yazar, WHO bünyesinden ayrılarak Myeloproliferatif Neoplaziler Araştırma ve Tedavi Uluslararası Çalışma Grubu (ayrıca Uluslararası Hematoloji Standartizasyon Konseyi veya ICC olarak da bilinir)'nu oluşturarak miyeloid neoplaziler ve akut lösemiler için Uluslararası Konsensus Sınıflandırmasını (ICC) geliştirdiler (9).

WHO sınıflandırma sistemi, başlangıç olarak periferik kan ve Kİ morfolojisine, kan yayması, Kİ aspirasyonu ve Kİ biyopsi örneklerinin incelenmesine vurgu yapmakta; periferik kan ve Kİ morfolojisine eşit önem vermektedir. Buna karşılık, ICC sınıflandırma sistemi, Kİ morfolojisine odaklanırken periferik kan morfolojisine daha az önem vermektedir. Periferik kan incelemesi ICC sınıflamasında sadece miyeloid neoplazilerin teşhisini doğrulamak veya dışlamak için kullanılmaktadır. WHO ve ICC sınıflandırma sistemleri arasındaki bu fark, miyeloid neoplazilerin teşhisi ve sınıflandırılması üzerinde etkili olabilecek büyüklüktedir. Periferik kan morfolojisinin incelenmesi, Kİ aspirasyonu veya biyopsi örneklerinde dikkatten kaçabilecek blast varlığı, displazi veya anormal hücre morfolojisi gibi değerli bilgiler sağlayabilir niteliktedir. Ayrıca, periferik kan yayması, anemi, trombositopeni veya lökositoz

varlığı hakkında bilgi sağlayabilmesi, özellikle klinik bilgiye ulaşılamayan durumlarda myeloid neoplazilerin teşhisi ve sınıflandırılmasına yardımcı olabilecek niteliktedir.

WHO sınıflaması, myeloid neoplazilerin teşhis ve tedavisinde belirli genetik mutasyonların önemini kabul etmekle birlikte tanı koyma sürecinde mutasyon profilinin önemini ICC sınıflamasına göre daha geri planda değerlendirmektedir. WHO sınıflamasında olguya ait tüm verilerin bir harmoni ile kullanılması gerekirken ICC sınıflamasında KİB biyopsisi (KİB) morfolojisi ve moleküler veriler ön planda değerlendirilip diğer bilgiler destekleyici olarak kabul edilmektedir.

Her iki sınıflamada da *TP53* ve *SF3B1* gibi belirli gen mutasyonlarının varlığına bağlı MDS tanı grupları bulunsa da bu mutasyonların varlığı kanıtlandıktan sonra tanılama sürecinde izlenen yollar farklılık göstermektedirler. ICC sınıflamasında *TP53* mutasyonunun varlığının kanıtlanması olguya dair diğer tüm kriterlerin üstünde bir özellik olarak kabul edilirken WHO 2022 sınıflamasında *TP53* mutasyonu varlığında dahi fenotipik ve laboratuvar bulguları incelenmelidir.

ICC 2022 sınıflaması, tanı kriterleri bakımından WHO 2022 sınıflamasına göre daha basit bir yaklaşım sunmaktadır. Bu yaklaşım, hematoloji veya genetik konusunda uzmanlaşmayan klinisyenler için daha erişilebilir olabilsen ve sağlık hizmeti sağlayıcıları arasındaki iletişimi kolaylaştırabilse de bu sistemin henüz tam manasıyla oturmuş olmaması ve kılavuzun yeterince ayrıntılı olmaması klinisyenler arası iletişimde yanlış anlaşılmalardan/anlaşılmamalardan neden olabilmektedir.

İki sınıflama arasındaki en büyük farklardan biri MDS-AML spektrumuna yaklaşımda gözlenir. KİB'de %10-19 oranında blast bulunduran MDS olgularını WHO 2022 sınıflaması MDS-EB2 olarak sınıflarken ICC 2022 sınıflaması bu tanı grubunu (yetişkinlerde) MDS/AML olarak sınıflamaktadır. Bunun nedeni ise MDS-AML spektrum devamlılığının vurgulanmak istenmesi ile bu hastaların AML tedavi seçenekleri ve ilaç denemelerinden faydalanabilmesinin sağlanmasıdır.

MDS/MPN spektrumundaki olgularda da sınıflamalar arasında ciddi farklar mevcuttur. Bu grupta ICC 2022 sınıflaması WHO 2022 sınıflamasında olmayan MDS/MPN-RS-T tanısını içerir ve ring sideroblastlı, trombositozlu ama *SF3B1* mutasyonu bulundurmayan MDS/MPN grubu olgularını bu başlık altına toplarken WHO 2022 sınıflamasında bu olgular MDS/MPN, NOS tanı grubu altında değerlendirilir. WHO ayrıca *SF3B1* mutasyonu bulunduran, ring

sideroplastlı, trombositozlu myeloid neoplazilerin takibinde *JAK2*, *CALR*, *MPL* gibi myeloproliferasyon ilişkili mutasyonlar tabloya eklendiğinde yeniden sınıflama yapıp olgunun MDS/MPN-T-SF3B1 başlığı altında değerlendirilmesini önermektedir.

ICC 2022 ve WHO 2022 sınıflama sistemleri **Tablo 1** ve **Tablo 2**'de belirtilmiştir.



**Tablo 1:** 2022 yılında yayımlanan ICC sınıflaması (9)

<p><b>MPNs</b></p> <p>Chronic myeloid leukemia            Polycythemia vera            Essential thrombocythemia            Primary myelofibrosis                Early/prefibrotic primary myelofibrosis                Overt primary myelofibrosis            Chronic neutrophilic leukemia            Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified            MPN, unclassifiable</p>	<p><b>Premalignant clonal cytopenias and myelodysplastic syndromes</b></p> <p>Clonal cytopenia of undetermined significance            Myelodysplastic syndrome with mutated <i>SF3B1</i>            Myelodysplastic syndrome with del(5q)            Myelodysplastic syndrome with mutated <i>TP53</i>            Myelodysplastic syndrome, not otherwise specified (MDS, NOS)                MDS, NOS without dysplasia                MDS, NOS with single lineage dysplasia                MDS, NOS with multilineage dysplasia            Myelodysplastic syndrome with excess blasts            Myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia (MDS/AML)                MDS/AML with mutated <i>TP53</i>                MDS/AML with myelodysplasia-related gene mutations                MDS/AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities                MDS/AML, not otherwise specified</p>
<p><b>Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions</b></p> <p>Myeloid/lymphoid neoplasm with <i>PDGFRA</i> rearrangement            Myeloid/lymphoid neoplasm with <i>PDGFRB</i> rearrangement            Myeloid/lymphoid neoplasm with <i>FGFR1</i> rearrangement            Myeloid/lymphoid neoplasm with <i>JAK2</i> rearrangement            Myeloid/lymphoid neoplasm with <i>FLT3</i> rearrangement            Myeloid/lymphoid neoplasm with <i>ETV6::ABL1</i></p>	<p><b>Pediatric and/or germline mutation-associated disorders</b></p> <p>Juvenile myelomonocytic leukemia            Juvenile myelomonocytic leukemia-like neoplasms            Noonan syndrome-associated myeloproliferative disorder            Refractory cytopenia of childhood            Hematologic neoplasms with germline predisposition</p>
<p><b>Mastocytosis</b></p>	<p><b>Acute myeloid leukemias</b> (Tables 25 and 26)</p>
<p><b>Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms</b></p> <p>Chronic myelomonocytic leukemia            Clonal cytopenia with monocytosis of undetermined significance            Clonal monocytosis of undetermined significance            Atypical chronic myeloid leukemia            Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with thrombocytosis and <i>SF3B1</i> mutation            Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis, not otherwise specified            Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, not otherwise specified</p>	<p><b>Myeloid proliferations associated with Down syndrome</b></p>
<p><b>Premalignant clonal cytopenias and myelodysplastic syndromes</b></p> <p>Clonal cytopenia of undetermined significance            Myelodysplastic syndrome with mutated <i>SF3B1</i>            Myelodysplastic syndrome with del(5q)            Myelodysplastic syndrome with mutated <i>TP53</i>            Myelodysplastic syndrome, not otherwise specified (MDS, NOS)                MDS, NOS without dysplasia                MDS, NOS with single lineage dysplasia                MDS, NOS with multilineage dysplasia            Myelodysplastic syndrome with excess blasts            Myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia (MDS/AML)                MDS/AML with mutated <i>TP53</i>                MDS/AML with myelodysplasia-related gene mutations                MDS/AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities                MDS/AML, not otherwise specified</p>	<p><b>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm</b></p>
	<p><b>Acute leukemia of ambiguous lineage</b></p> <p>Acute undifferentiated leukemia            Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR::ABL1</i>            MPAL, with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged            MPAL, B/myeloid, NOS            MPAL, T/myeloid, NOS</p>
	<p><b>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma</b> (Tables 27 and 28; supplemental Table 6)</p>
	<p><b>T-lymphoblastic leukemia/lymphoma</b> (Table 27; supplemental Table 6)</p>

**Tablo 2:** 2022 yılında yayımlanan WHO sınıflaması (10)

**2. Myeloid proliferations and neoplasms**

**Myeloid precursor lesions**

*Clonal Haematopoiesis*

- Introduction
- Clonal haematopoiesis
- Clonal cytopenias of undetermined significance

**Myeloproliferative neoplasms**

*Myeloproliferative neoplasms*

- Introduction
- Chronic myeloid leukaemia
- Chronic neutrophilic leukaemia
- Chronic eosinophilic leukaemia
- Polycythaemia vera
- Essential thrombocythaemia
- Primary myelofibrosis
- Juvenile myelomonocytic leukaemia
- Myeloproliferative neoplasm, NOS

**Mastocytosis**

- Introduction
- Cutaneous mastocytosis
- Systemic mastocytosis
- Mast cell sarcoma

**Myelodysplastic neoplasms**

Introduction

*Myelodysplastic neoplasms, with defining genetic abnormalities*

- Myelodysplastic neoplasm with low blasts and 5q deletion
- Myelodysplastic neoplasm with low blasts and SF3B1 mutation
- Myelodysplastic neoplasm with biallelic TP53 inactivation

*Myelodysplastic neoplasms, morphologically defined*

- Myelodysplastic neoplasm with low blasts
- Myelodysplastic neoplasm, hypoplastic
- Myelodysplastic neoplasm with increased blasts

*Myelodysplastic neoplasms of childhood*

- Childhood myelodysplastic neoplasm with low blasts
- Childhood myelodysplastic neoplasm with increased blasts

**Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms**

- Introduction
- Chronic myelomonocytic leukaemia
- Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with neutrophilia
- Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with SF3B1 mutation and thrombocytosis
- Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, NOS

**Acute myeloid leukaemia**

Introduction

*Acute myeloid leukaemia with defining genetic abnormalities*

- Acute promyelocytic leukaemia with PML::RARA fusion
- Acute myeloid leukaemia with RUNX1::RUNX1T1 fusion
- Acute myeloid leukaemia with CFBF::MYH11 fusion
- Acute myeloid leukaemia with DEK::NUP214 fusion
- Acute myeloid leukaemia with RBM15::MRTFA fusion
- Acute myeloid leukaemia with BCR::ABL1 fusion
- Acute myeloid leukaemia with KMT2A rearrangement
- Acute myeloid leukaemia with MECOM rearrangement
- Acute myeloid leukaemia with NUP98 rearrangement
- Acute myeloid leukaemia with NPM1 mutation
- Acute myeloid leukaemia with CEBPA mutation
- Acute myeloid leukaemia, myelodysplasia-related
- Acute myeloid leukaemia with other defined genetic alterations

*Acute myeloid leukaemia, defined by differentiation*

- Acute myeloid leukaemia with minimal differentiation
- Acute myeloid leukaemia without maturation
- Acute myeloid leukaemia with maturation
- Acute basophilic leukaemia
- Acute myelomonocytic leukaemia
- Acute monocytic leukaemia
- Acute erythroid leukaemia
- Acute megakaryoblastic leukaemia

*Myeloid sarcoma*

Myeloid sarcoma

**Myeloid neoplasms, secondary**

*Myeloid neoplasms and proliferations associated with antecedent or predisposing conditions*

- Introduction
- Myeloid neoplasm post cytotoxic therapy
- Myeloid neoplasms associated with germline predisposition
- Myeloid proliferations associated with Down syndrome

**Myeloid/lymphoid neoplasms**

*Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and defining gene rearrangement*

- Introduction
- Myeloid/lymphoid neoplasm with PDGFRA rearrangement
- Myeloid/lymphoid neoplasm with PDGFRB rearrangement
- Myeloid/lymphoid neoplasm with FGFR1 rearrangement
- Myeloid/lymphoid neoplasm with JAK2 rearrangement
- Myeloid/lymphoid neoplasm with FLT3 rearrangement
- Myeloid/lymphoid neoplasm with ETV6::ABL1 fusion
- Myeloid/lymphoid neoplasms with other tyrosine kinase gene fusions

**Acute leukaemias of mixed or ambiguous lineage**

Introduction

*Acute leukaemia of ambiguous lineage with defining genetic abnormalities*

- Mixed-phenotype acute leukaemia with BCR::ABL1 fusion
- Mixed-phenotype acute leukaemia with KMT2A rearrangement
- Acute leukaemia of ambiguous lineage with other defined genetic alterations

*Acute leukaemia of ambiguous lineage, immunophenotypically defined*

- Mixed-phenotype acute leukaemia, B/myeloid
- Mixed-phenotype acute leukaemia, T/myeloid
- Mixed-phenotype acute leukaemia, rare types
- Acute leukaemia of ambiguous lineage, NOS
- Acute undifferentiated leukaemia

## 4.2. Myeloid Proliferasyonlar ve Neoplaziler

### 4.2.1. Myeloid Prekürsör Lezyonlar

Neoplazilerin klonal olduğu tarihte ilk kez, kadınlarda rastgele X kromozomu inaktivasyonu prensibi kullanılarak kanıtlanmıştır. Beklenen dengeli X kromozomu inaktivasyonu oranından sapma, hematolojik anormallikleri olmayan sağlıklı yaşlanan kadınlarda belgelenmiştir ve birkaç yıl sonra mutasyona dayalı klonal hematopoiezin (KH) tanımlanmasını sağlamıştır (11, 12). 30.000'den fazla kişiden alınan dizileme verilerinin analizi, KH'i sağlıklı kişilerde artan hematolojik neoplaziler, kardiyovasküler hastalıklar ve diğer tüm nedenlere bağlı ölüm riski ile ilişkili yaş ile artan yaygın bir olay olarak tanımlanmıştır (13, 14).

KH, çeşitli antitelere uygulanabilen bir terim olduğundan, tanımlı bir hematolojik bozukluğu olmayan olgularda tespit edilen klonaliteyi tanımlamak için bu çatı tanımın altına alt tanımlama eklenmiştir. Yaşa Bağlı KH (YBKH), yaşlanma ile ilişkili KH yerine kullanılmıştır. Bununla birlikte, YBKH'in tanımlanmış spesifik bir gen değişikliği veya kantitatif kriteri yoktur (15). Potansiyeli belirsiz KH (clonal haematopoiesis of indeterminate potential - CHIP) terimi, altta yatan miyeloid neoplaziler veya açıklanamayan tam kan sayımı anormallikleri olmaksızın sağlıklı bireylerde miyeloid neoplaziler ile ilişkili somatik mutasyonların varlığını belirtmek için türetilmiştir. CHIP için bir kriter olarak  $\geq$  %2 değişken allel fraksiyonu (VAF) değeri önerilmiştir (16). Hematolojik olarak normal bireylerin CHIP için bir araştırma kapsamı dışında taranması henüz rutin olarak önerilmese de CHIP başka nedenler için genetik dizileme uygulanan kişilerde tesadüfen keşfedilebilir (17) (18).

Açıklanamayan sitopenisi olan kişilerde saptanan KH, önemi belirsiz klonal sitopeni (cytopenias of undetermined significance - CCUS) olarak adlandırılır. Klonalitenin kanıtlanmadığı ama süregelen açıklanamayan sitopeni saptanan tablolar ise önemi bilinmeyen idiyopatik sitopeni (ICUS) olarak adlandırılır.

KH ve CCUS hakkındaki bilimsel veriler hızla birikmektedir ve bu alanda yapılan çalışmalar geliştikçe tanımların güncellenmesi gerekecektir. Bu premalign durumlar hem çeşitli miyeloid neoplazilerin ortak kökenlerini yansıtabiliyor olabileceklerinin anlaşılması hem de giderek genişleyen hematolojik olmayan hastalıklarla olan bağlantılarının keşfi nedeniyle önem kazanmıştır. KMML öncülü olduğu düşünülen önemi belirsiz klonal monositoz (CMUS) ve tabloya sitopeni eklendiğinde CCMUS olmak üzere iki tanım daha eklenmesi ile birlikte bu tanımlamalar her iki sınıflama sisteminde de 2022 yılında yer almıştır.

#### **4.2.1.1. Klonal Hematopoez**

Hematolojik açıdan normal olgularda, bir multipotent kök/progenitör hücrenin klona özgü çoğalma avantajı sağlayan bir mutasyona uğraması sonucu oluşan hücre popülasyonu KH'dir.

KH'e neden olan mutasyonlar sıklıkla küçük insersiyonlar ve delesyonlar olmakla birlikte kazanılmış kromozomal mozaisizm de artan sıklıkta bildirilmektedir. En sık bildirilen değişiklikler sıklıkla *DNMT3A*, *TET2* ve *ASXL1* genlerinde olmaktadır. Bunlar yanısıra daha az oranda *SF3B1*, *SRSF2* ve *U2AF1* genlerinden de bahsedilmektedir. (19, 20).

Karakteristik bir histopatolojik veya sitolojik görünüm sergilemezler. CHIP tanısı normal tam kan sayımı olan ama bir veya birden fazla lösemi ilişkili somatik driver mutasyonu bulunan ve klonal popülasyon barındıran olgularda konulabilir. (13, 14)

Günümüzde bunların tespiti için halen dizileme dışı mutasyon tanılama çalışmaları önerilmemektedir (21). Hem WHO 2022 sınıflaması hem de ICC 2022 sınıflaması akım sitometrik verileri tanısal değil destekleyici olarak kabul etmektedir.

Kesin tanının konabilmesi için:

1. **Tablo 3 ve 4**'te belirtilmiş genlerin somatik mutasyonu (VAF  $\geq$  %2 veya erkeklerde X kromozomu ilişkili gen mutasyonları için VAF  $\geq$  %4) veya miyeloid hücrelerde klonal kromozomal anormallikler kanıtlanmalıdır.

2. 4 aydan uzun süren bir veya daha fazla etyolojisi açıklanamayan sitopeni varlığı

3. Kİ biyopsisinde diğer miyeloid neoplaziler için tanı kriterlerinin karşılanmaması

Genellikle iyi prognozu ile diğer hematolojik malignitelerden ayrılan CHIP yıllık %0.5-1 ihtimalle hematolojik neoplazilere ilerler. Bu risk birden fazla değişkene bağlı olmakla birlikte başta *TP53*, *U2AF1*, *SRSF2*, *IDH2*, *IDH1*, *SF3B1* ve *ASXL1* varyasyonları olmak üzere birden çok gen alterasyonu kötü prognozla ilişkili olabilir (22, 23). Ayrıca eşlik eden mozaik klonal alterasyonlar lösemiye progresyon için bağımsız risk faktörüdür (24).

#### **4.2.1.2. Önemi Belirsiz Klonal Sitopeni**

CCUS, başka bir hematolojik veya hematolojik olmayan tablo ile açıklanamayan, bir veya birden fazla, sürekli (>4 ay) sitopeni demektir. Sitopeni tablolarında etyolojide sık rol oynayan etkenler dışlandıktan sonra sıklıkla MDS'den şüphelenilir. Bu amaçla bu vakalara yapılan KİB, mutasyon analizleri gibi tetkikler myeloid sürücü genleri ortaya koyarken tüm bu tetkiklerin sonuçları gün sonunda myeloid neoplazi tanısı koydurabilecek nitelikte değildir (25, 26).

Tanı koyarken KİB'si diğer sitopeni nedenlerinin ekartasyonu için gerekmektedir. Sitolojik olarak displastik değişiklikler izlenebilse de diğer MDS'lerin tanı kriterlerinin sağlamaması gerekir. Blast artışı izlenmemelidir. Tanı konulurken KH ile benzer şekilde diğer

myeloid neoplaziler için tanısal olmayan bir veya birden fazla lösemi ilişkili somatik sürücü mutasyon veya kromozomal alterasyon barındıran klonal bir grubun olması gereklidir.

**Tablo 3:** KH’de sık gözlenen veya klinik anlamı olan mutasyonlar

<i>ASXL1</i>	<i>GNAS</i>	<i>PPM1D</i>
<i>BCOR</i>	<i>GNB1</i>	<i>PTPN11</i>
<i>BCORL1</i>	<i>IDH1</i>	<i>SF3B1</i>
<i>BRCC3</i>	<i>IDH2</i>	<i>SRSF2</i>
<i>CBL</i>	<i>JAK2</i>	<i>TET2</i>
<i>CTCF</i>	<i>KRAS</i>	<i>TP53</i>
<i>DNMT3A</i>	<i>NRAS</i>	<i>U2AF1</i>

**Tablo 4:** KH’de daha nadir görülen veya klinik anlamı henüz kanıtlanmamış mutasyonlar

<i>BRAF</i>	<i>KDM6A</i>	<i>RUNX1</i>
<i>CALR</i>	<i>KIT</i>	<i>SETBP1</i>
<i>CEBPA</i>	<i>KMT2A</i>	<i>SF1</i>
<i>CREBBP</i>	<i>MPL</i>	<i>SF3A1</i>
<i>CSF1R</i>	<i>MYD88</i>	<i>SMC1A</i>
<i>CSF3R</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>SMC3</i>
<i>CUX1</i>	<i>PHF6</i>	<i>STAG2</i>
<i>ETV6</i>	<i>PIGA</i>	<i>STAT3</i>
<i>EZH2</i>	<i>PRPF40B</i>	<i>U2AF2</i>
<i>GATA2</i>	<i>PTEN</i>	<i>WT1</i>
<i>JAK3</i>	<i>RAD21</i>	<i>ZRSR2</i>

CCUS’un bir myeloid neoplaziye dönüşme riski klonal grubun büyüklüğü ve *TP53*, *PPM1D*, *JAK2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *IDH2*, *IDH1* gibi mutasyonların varlığı ile orantılıdır. Sitopeni sayısı ve derinliği özellikle post-sitotoksik tedavi olguları için progresyon lehine bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir (27, 28). Bazı çalışmalara göre ise izole *DNMT3A* mutasyonu ise progresyon riskinin düşüklüğünü gösteren bir değişikliktir (29).

#### 4.2.2. Myeloproliferatif Neoplaziler

Hematopoitik pluripotent kök hücreler kendi kendini yenileme yeteneğine sahiptir ve lenfositler, granülositler, megakaryositler ve makrofajlar gibi çeşitli matür kan hücrelerine farklılaşan miyeloid veya lenfoid serileri oluştururlar. Genetik köken, büyüme faktörleri, Ki nişi ve transkripsiyon faktörleri hematopoitik süreci belirler.

Heterojen bir neoplazi grubu olduğu bilinen MPN'ler periferik kanda bir veya daha fazla matür miyeloid hücre grubunun anormal çoğalması ile karakterlidir. 1951'de myeloproliferatif bozukluklar adı ile ortaya çıkıp WHO tarafından MPN'ler adına evrilen bu grup neoplazi kronik miyeloid lösemi (KML), kronik nötrofilik lösemi (KNL), kronik eozinofilik lösemi (KEL), polisitemi vera (PV), esansiyel trombositemi (ET), primer miyelofibrozis (PMF), juvenil myelomonositik lösemi (JMML) ve MPN, NOS olmak üzere sekiz ana başlıktan oluşur. Olguların çoğuna kronik fazda teşhis konur, ancak tüm MPN'ler yeni sitogenetik ve moleküler değişikliklerin birikmesiyle ilişkili olarak blastik faza ilerleyebilir.

ET ve PV gibi bazı MPN olgularının yarısından fazlasında, diğer myeloid neoplazilerde de gözlenen sürücü mutasyonlara ek mutasyonlar bulunmaktadır. Örneğin *TET2* (%10-15), *ASXL1* (%5-10) ve *DNMT3A* (%5-10) gibi genlerde mutasyonlar sık görülürken, splicing regülatörlerini (*SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1*, *ZRSR2*) ve kromatin yapısının, epigenetik fonksiyonların ve hücre sel sinyalleşmenin diğer düzenleyicilerini etkileyen mutasyonlar (ör: *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *CBL*, *KRAS*, *NRAS*, *STAG2*, *TP53*) daha az yaygındır. Bu ek mutasyonlar, myelofibrozis ve blastik faza kıyasla PV ve ET'de daha yaygındır ve bazılarının (ör: PMF'de *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *SRSF2*, *U2AF1* ve *ASXL1*) daha kötü prognostik risk taşıdığı bilinmektedir. *TP53* mutasyonları ise lösemiye progresyon ile ilişkilidir.

#### 4.2.2.1. Kronik Myeloid Lösemi

Periferik kan ve Kİ'ndeki granüositlerde BCR::ABL1 bulunduran bir myeloproliferatif neoplazidir (30).

Olgular asemptomatik olabileceği gibi splenomegali, yorgunluk, kilo kaybı, gece terlemeleri ve anemi de sık tespit edilen semptom ve bulgulardandır (30-32). Tedavi almayan kronik fazdaki olgular tedavi almazsa 3-5 yıl içerisinde ilerler (30). Hedefe yönelik TKI uygulanmadan önce tedavi edilmemiş KML'nin doğal seyri iki veya üç fazlıydı: başlangıçta yavaş bir kronik faz ve ardından akselere faz ve/veya blastik faz. Akselere faz tanımı günümüzde TKI kullanımı ile değişerek 'yüksek riskli kronik faz' olarak adlandırılmalıdır.

Kİ'nde granüositler serinin belirgin arttığı ve matürasyon gösterdiği izlenir. Displazi göze çarpmaz (33). Blastlar genellikle %5'ten azdır; %20 ve üstündeki blastik görünüm ilerlemiş hastalığa işaret eder (34). Eritroid elemanlar ise genellikle azalmıştır. Megakaryositler %40-50 vakada artmış görünürken nadir olmayarak normal veya azalmış da olabilirler (35). Morfolojik olarak megakaryositler hiposegmente nükleuslu ve küçük boyutlu olabilirler; bu görünümdeki

megakaryositlere “cüce” megakaryosit denilir. Bunlar MDS’de izlenen mikromegakaryositlerden farklıdır (36). Megakaryositlerin artışı ile artmış retikülin ağı da gözlenebilir (37).

#### 4.2.2.2. Kronik Nötrofilik Lösemi

KNL, periferik kanda uzun süreli devamlı nötrofili, nötrofilik granülosit proliferasyonuna bağlı Kİ hiperselülaritesi ve hepatosplenomegali ile karakterli; *BCR::ABL1* içermeyen nadir bir miyeloproliferatif neoplazidir. İzole nötrofili bu neoplazinin diğer myeloid neoplazilerden ayırımında önemli olduğu gibi *CSF3R* mutasyonunun bu neoplazi için tanı koydurucu olması da ayrıca önemli bir özelliktir (38).

Kİ’nde myeloid: eritroid oranını 20:1’e yükseltecek kadar nötrofilik proliferasyon dikkati çeker. Miyelositler ve olgun nötrofiller sayı ve yüzde olarak artar, ancak immatür elemanlar yüzde olarak artmaz. Matürasyonda önemli bir anormallik yoktur. Eritroid ve megakaryositik proliferasyon da izlenebilir (39).

KH ilişkili genlerde mutasyon siktir. Neredeyse tüm vakalarda *ASXL1*, *TET2*, *DNMT3A* mutasyonları izlenir. Proliferasyon düzenleyici (*CSF3R*, *CBL*, *JAK2*, *NRAS*, *PTPN11* gibi), splicingde görevli, transkripsiyon faktörü (*CUX1*, *GATA2*, *RUNX1* gibi), epigenetik düzenleyici ve kromozomal ayırım düzenleyici genlerde de mutasyonlar görülebilir (40-42).

KNL latentten agresife değişen bir prognoza sahiptir ve eşlik eden *ASXL1* mutasyonu kötü prognoz ile ilişkilidir (43).

#### 4.2.2.3. Kronik Eozinofilik Lösemi

KEL, eozinofil öncülerinin otonom, klonal proliferasyonunun periferik kan ve Kİ’nde persistan eozinofili ile sonuçlandığı bir MPN’dir. Hipereozinofili en az 4 haftalık bir süre boyunca en az 2 kez periferik kan eozinofilisi ( $>1.5 \times 10^9/L$ ) olarak tanımlanmaktadır (44).

Kİ aspirasyon yaymalarında (KİAY) artmış miyeloid:eritroid oranı ve artmış eozinofil sayısı gözlenir. Hipersellülarite ve megakaryositlerde displazi en yaygın bulgulardandır (45). KİB’nde izlenen dismorfizm şiddeti kötü prognoz ile ilişkilidir (46). Megakaryositler genellikle MDS/MPN veya MDS tipinde değişiklikler gösterir. Granülositik displazi (hipogranüler sitoplazma, hipolobe nükleus), eritroid seri displazisi, ring sideroblast varlığı ve Kİ fibrozisi

myeloid fibrozis (MF) skoru 2 veya daha ileri) görülebilir. Charcot-Leyden kristalleri eşlik edebilir. Hiperselüler KİB'nde, eozinofil infiltrasyonu dikkat çeker. Genel olarak, başka bir spesifik miyeloid neoplazi için tanı kriterlerini karşılayan durumlarda KEL tanısı konulmamalıdır.

#### 4.2.2.4. Polisemia Vera

PV, sıklıkla lökositöz ve/veya trombositözün eşlik ettiği eritrositöz ve buna bağlı artmış hemorajik ve trombotik (venöz ve arteriyel) risk artışı ile karakterize bir MPN'dir. *JAK2 p.V617F* ve *JAK2* ekzon 12 mutasyonları, PV ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir.

Prezentesyonu insidental saptanan eritrositöz-trombositöz veya lökositöz ile olabileceği gibi tromboz/kanama, kaşıntı, B semptomları gibi çeşitli tablolar halinde de olabilir.

KİB'nde sıklıkla panmyelozis izlenir. Eritroid adacıklar genellikle büyük ve belirgindir (47). Granülositik maturasyon izlenir. Megakaryositik proliferasyon önemli bir özelliktir; sık sık gevşek kümeler halinde ve sıklıkla kemik trabeküllere yakın görülürler. Çoğu olguda retikülin lif artışı izlenmez. Reaktif nodüler lenfoid topluluklar tabloya eşlik edebilir. Çoğu vakada demir deposu azalmıştır (35).

PV'nın hastalık evriminin bir parçası olarak hastaların yaklaşık %20'si post-polisitemik miyelofibroze daha az bir kısmı ise lösemiye ilerler (48). PV yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş diğer MPN gruplarına göre daha kısa yaşam süresine neden olurken aslında ılımlı bir gidişat sergiler (49, 50).

#### 4.2.2.5. Esansiyel Trombositemi

ET, periferik kanda artmış platelet, KİB'nde artmış büyük matür megakaryositler ve artmış tromboz/hemoraji riski ile karakterli bir MPN'dir.

*JAK2 p.V617F*, *CALR* veya *MPL* sürücü mutasyonlarını bulduran ET vakalarında ise trombositöz ön planda olmasa dahi tanı konulabilir. ET vakalarının %50-60'ında *JAK2 p.V617F* mutasyonu izlenir ve bu kinaz aktivitesini baskılar. %25-35 vakada *CALR*; %5-10 vakada da trombopoietin reseptör geninde (*MPL*) mutasyon mevcuttur. *JAK2 p.V617F*, *CALR* ve *MPL*'de hiçbir mutasyon bulundurmayan "üçlü negatif" hastalarda ise tanı koydurucu diğer bulgular daha net olmalıdır.

KİB genellikle normosellülerdir. Eşlik eden anemi varlığında eritroid seri hafifçe artmış olabilir (47). En belirgin özellik sayıca artmış, büyük boyutlu megakaryositlerin varlığıdır. Megakaryosit nükleusları hipersegmente ve hiperkromatiktir (51). Genellikle sıkı gruplar yapmazlar ve dolayısı ile retikülin ağı DSÖ derece 1 (MF-1)'in üstüne çıkmaz. ET şüphesi olan vakalarda megakaryositlerin gruplar yapması, herhangi bir hücre serisinde displastik özelliklerin varlığı veya retikülin liflerin artmış olması ayırıcı tanıda PV, prefibrotik PMF, PMF veya MDS/MPN durumlarını akla gelmelidir (52, 53).

#### 4.2.2.6. Primer Myelofibrozis

PMF, anormal megakaryositler ve granülositlerin proliferasyonu ile karakterli bir MPN'dir. Fibrotik evrelerde, KİB'nde poliklonal fibroblastların artışına yol açarak ikincil bir Kİ fibrozisini (retikülin lif artışı ve/veya kollajen fibrozisi), osteosklerozu ve ekstramedüller hematopoiezi tetikleyen bir durumdur.

PMF'nin klinik gidişi diğer MPN grubu hastalıklara göre oldukça kötüdür. Diğer tüm MPN grubu hastalıkların ileri safhalarda PMF'e dönüşme riskleri vardır. Bu nedenle PMF'nin tanı konulamadan myelofibrotik evreye geçmiş bir MPN olma olasılığı söz konusudur. PMF'de diğer MPN'lere göre daha fazla sitogenetik anomali ve mutasyon izlenir ve blastik safhaya ilerleme riski diğer tüm MPN'lerden daha yüksektir (54).

B semptomlarının varlığı ve kemik ağrısı gibi sistemik semptomlar kötü prognoza işaret edebilecek klinik bulgulardır ve prognoz MPN-SAF (Semptom değerlendirme formu (Symptom assessment form)) sınıflaması veya MPN-10 sınıflamaları çerçevesinde değerlendirilmelidir (55).

Myelofibrozis WHO yönergelerine göre semikantitatif olarak ölçeklenir:

- Myelofibrozis (MF)-0: Dağılmış, birbiri ile kesişmeyen lineer retikülin lifler
- MF-1: Özellikle perivasküler alanlarda daha da yoğunlaşan ve birbirleri ile çaprazlaşabilen gevşek bir retikülin ağı varlığı
- MF-2: Yaygın çaprazlaşan diffüz ve yoğun retikülin ağı varlığı, fokal kollajen gelişimi izlenebilir (ek olarak Trikrom boyası ile kollajen fibrozis gelişimi değerlendirilmesi önerilir).

- MF-3: Yaygın çaprazlaşan diffüz ve yoğun retikülün ağı ve eşlik eden yaygın kollajen gelişimi (ek olarak Trikrom boyası ile kollajen fibrozis gelişimi değerlendirilmesi önerilir).

Homozigot *JAK2 p.V617F* mutasyonu, PMF olgularının büyük bir kısmında mevcuttur. *CALR* genindeki mutasyonlar ise hastalarının %25-35'inde görülür. *MPL*'de aktive edici nokta mutasyonları ise ET ve PMF hastalarının %5-10'unda bulunur. Ayrıca, diğer neoplazi sürücü genlerdeki mutasyonlar, MPN hastalarının yarısından fazlasında görülebilir. En sık görülen mutasyonlar arasında *TET2* (%10-15), *ASXL1* (%5-10) ve *DNMT3A* (%5-10) mutasyonları bulunurken, düşük prevalansa sahip olanlar arasında splicing regülatörleri ve kromatin modifiye ediciler, epigenetik modifikatörler ve hücrel sinyalizasyonu düzenleyen genler bulunur. Bazıları (örn. *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *SRSF2* ve *ASXL1* mutasyonları) daha kötü prognoza işaret edebilir (8). TP53 mutasyonu ise lösemik dönüşümle ilişkilidir.

Prognozu öngörmek için IPSS, DIPSS, DIPSS plus ve MIPSS 70 skorları kullanılabilir. Birlikte tüm skorların birtakım avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (ör: IPSS yalnızca tanı anında kullanılabilir, MIPSS70 yalnızca 70 yaşın altında kullanılabilir vb.).

#### 4.2.2.7. Jüvenil Myelomonositik Lösemi

JMML, erken çocukluk çağına ortaya çıkan, RAS sinyal yolağı aktivasyonuna bağlı gelişen, hematopoietik kök hücre kaynaklı, periferik kanda granülositoz ve monositoza yol açan bir MPN'dir.

Nörofibromatozis tip 1, Noonan sendromu ve CBL sendromu olan vakalarda germline bir bozukluğa sekonder JMML gelişebilir, bu germline kalıtıma vakaların yaklaşık %25'inde rastlanır. Bu nedenle bu olgular ICC 2022 sınıflamasında pediatrik ve/veya germline mutasyon ilişkili bozukluklar grubu altında değerlendirilmiştir.

KİB'sinde selülerite ve hücrel dağılım doğala yakındır. Periferik kandaki monositoz ile eşleşmeyen derecede az (%5-10) monosit sayısı dikkati çeker. Megakaryositlerde sayıca azalma söz konusudur. Blastlar sayıca artmış olabilir ancak %20'ye ulaşmazlar (56).

Kötü prognoz; trombositopeni, >2 yaş, yüksek HbF seviyeleri; *LIN28B* aşırı ekspresyonu; *PTPN11* veya *NF1* ile ilişkili somatik varyantlar; *SETBP1*, *ASXL1*, *EZH2* ve diğer genlerin ikincil somatik mutasyonlarının edinilmesi ile ilişkilidir.

#### 4.2.2.8. Myeloproliferatif Neoplazi, NOS

MPN, NOS terimi belirli bir klinik, laboratuvar bulguları, morfolojik ve moleküler özelliklere sahip olmasına rağmen herhangi bir MPN türünün tanı kriterlerini karşılamayan veya iki veya daha fazla MPN kategorisi arasında özellikleri örtüşen tablolar için kullanılır. Klinik ve diğer bulgular, çeşitli ve değişken olmasına karşın belirgin sitopeni veya miyelodisplastik özellikler her zaman MDS/MPN ve MDS'yi ayırıcı tanıda düşündürmelidir (57). Her ne kadar diğer MPN'lerde de yaygın izlenen sürücü mutasyonlar bu tanı grubunda da görülse de yalnızca bir gen mutasyonu ile tanı konmamalıdır.

Bu tanıyı alan olgular, takipte ek laboratuvar bulguları eklenip ilerleyen süreçte uygun bir MPN grubu hastalık olarak değerlendirilebileceğinden takip altında tutulmalıdır (58).

#### 4.2.4. Myelodisplastik Sendromlar

MDS, uzun süreli sitopeni(ler) ve morfolojik displazi ile karakterli, giderek artan inefektif hematopoiez ve artan AML riski ile tanınan klonal hematopoietik kök hücre neoplazilerini tanımlayan bir şemsiye tanımdır.

Bu grup neoplaziler genellikle ileri yaşlarda (70+) ortaya çıksa da son zamanlarda daha genç yaşlarda da sıklığının arttığı bildirilmektedir. Gençlerde görüldüğünde ön planda tetikleyici bir genetik alterasyon varlığı düşünülmelidir.

Bu grup neoplaziler en az bir hematopoietik hücre serisinde sitopeni gerektirir ve sitopeni sınırı her seri için farklıdır. Anemi için Hb erkeklerde <13 g/dl, kadınlarda <12 g/dl; lökopeni için nötrofil sayısı <1.8 x 10<sup>9</sup> /L; trombositopeni için trombosit sayısı <150 x 10<sup>9</sup> /L olmalıdır. Bu değerler herhangi bir seride izlenen displazi şiddetli veya yoğun ise göz ardı edilebilir (59). Sitopenisi ve displastik morfolojisi olan bir olguda persistan nötrofili, monositoz, eritrositoz veya trombositoz varlığında genellikle MDS/MPN veya MPN düşünülmesi gerekmektedir. Yalnızca, trombositoz (trombosit ≥450x10<sup>9</sup> /L) düşük blastlı MDS ve 5q delesyonu ile karakterli MDS (MDS-5q) 'da eşlik edebilecek bir bulgudur.

Vakalara nadir olmayarak blast artışı eşlik edebilse de WHO 2022 sınıflamasına göre her zaman %20'den az blast eşlik eder. Blast oranı %20'nin üstüne çıktığı noktada hastalar myeloid lösemi başlığı altında değerlendirilmelidir. ICC 2022 sınıflamasına göre ise yetişkin olgularda %10'un üstünde blast bulunduran MDS tabloları MDS/AML olarak adlandırılmalıdır.

Tanı koyma aşamasında çeşitli laboratuvar bulguları, klinik bulgular, moleküler verilerin birlikte kullanılması gerektiği için çeşitli tanısal tekniklerin birlikte kullanılması tanı doğruluğunun artırılması için elzemdir. Tanı koyarken WHO sınıflaması mutlaka KİB 'nin morfolojik değerlendirilmesi, periferik yayma incelemesi, immünohistokimya boyalı preparatlar, akım sitometri bulguları ve moleküler özelliklerin birlikte değerlendirilmesini önermektedir. ICC 2022 sınıflaması ise klinik bilgi, KİB'sinin morfolojik ve immünofenotipik değerlendirilmesi ile moleküler tetkik sonuçlarını ön plana çıkarır. Hem WHO 2022 hem ICC 2022 sınıflaması için akım sitometri verileri tanısal değil yalnızca destekleyicidir. Akım sitometride MDS düşündürebilecek anormaliler **Tablo 5**'te özetlenmiştir.

**Tablo 5:** MDS'yi düşündürebilecek akım sitometri değişiklikleri

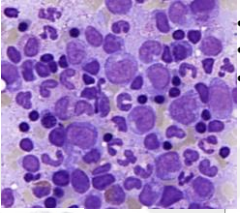
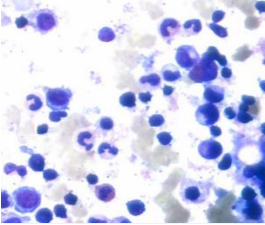
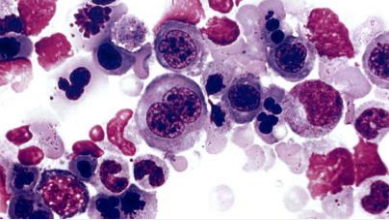
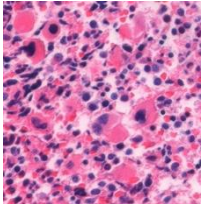
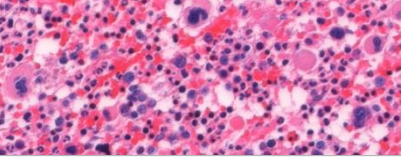
Hücre Popülasyonu	Anormali
CD34+ Blastlar	Artmış sayı (>%2-3) Azalmış (<%5) CD10+CD19+ hematogon Artmış CD13, CD34, CD117, CD123, CD4 ekspresyonu Azalmış CD38, HLA-DR ekspresyonu CD15, CD10 eksprese eden hücre sayısında belirgin artış CD2, CD5, CD7, CD56 anormal ekspresyonu
Granülositik seri	Hipogranülasyon Anormal "NIKE" paterni (CD13/CD16)
Monositler	Azalmış HLA-DR, CD13, CD14, CD36 ekspresyonu Artmış CD15, CD123 ekspresyonu Aberran CD56 ve CD2 ekspresyonu

Disgranülopoiez, granülasyon anomalileri (hipogranüler, agranüler sitoplazma vb.), nükleus anomalileri (hiposegmente nükleus, pseudo-pelger huet anomalisi vb.) ve hücre boyutu anomalileri başlıkları altında değerlendirilir.

Diseritropoiez hücre boyutu anomalileri, nükleus kontür bozuklukları (budding, internükleer köprüleşme, multinükleer görünüm vb.) ve sitoplazmik demir granüllerinin patolojik birikimi (patolojik sideroblast, ring sideroblast vb.) üzerinden değerlendirilir.

Dismegakaryopoiez ise hücre boyutu (mikromegakaryosit vb.), nükleus özellikleri (monolobe nükleus, hiperlobe nükleus, hiperkromazi vb.) üzerinden değerlendirilir. Displazinin değerlendirilmesi noktasında WHO 2022 ve ICC 2022 sınıflamaları arasında fark

bulunmaktadır. Önceden displazi tanımının yapılabilmesi için bir hücre serisinin en az %10'unun etkilenmesi gerekirdi; ancak günümüzde WHO 2022 sınıflaması bu alt sınırı tamamen kaldırmışken ICC 5q delesyonu ile karakterli MDS, 7q delesyonu ile karakterli MDS, bi-allel *TP53* mutasyonu ile karakterli MDS, *SF3B1* mutasyonu ile karakterli MDS ve kompleks karyotip ile karakterli MDS gibi birtakım alttürler özelinde bu alt sınırı (hatta neredeyse diğer tüm morfolojik sınırları) kaldırmıştır. Ancak genel sınıflamada halen %10'luk displazi alt sınırını kabul etmektedir (**Şekil 2**).

Disgranülopoiez	Diseritropoiez	Dismegakaryopoiez
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipogranüler, agranüler sitoplazma</li> <li>Hiposegmente nükleus</li> <li>Pseudo-pelger huet anormalisi</li> </ul>  	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hücre boyutu anomalileri</li> <li>İnternükleer köprüleşme</li> <li>Multinükleer görünüm</li> <li>Budding</li> <li>Patolojik sideroblast</li> <li>Ring sideroblast</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mikromegakaryosit</li> <li>Monolobe nükleus</li> <li>Hiperlobe nükleus</li> <li>Hiperkromazi</li> </ul>  

**Şekil 2:** Hücre serilerinin displazi kriterleri

Hiçbir vakaya herhangi bir ilaç kullanımı halindeyken MDS tanısı konmamalıdır. Bu önemli nokta özellikle büyüme hormonları ile ilişkili olabilecek ilaçlar kullanılıyorsa hayatidir. Bu ve benzeri ilaçlar Kİ'nde proliferasyonu indükleyerek hem hipersellülariteye hem de yoğun olmamakla beraber dismorfizme yol açabilecek ilaçlardır.

Blast artışı vakalarda düşük blastlı AML grubu hastalıklardan ayırım günümüzde bu grup tanıları zorlaştıran en büyük problemlerden biridir. Yüksek blastlı MDS (MDS-IB2) ile %10-30 myeloid blast bulduran AML'nin ayırımı özellikle benzer terapötiklerden fayda gördükleri klinik araştırmalar ile kanıtlandıktan sonra tartışmalı hale gelmiştir. Bu konuda günümüze kadar blast sınırı kullanmakta ancak bu değerlendirme biyopsi alımı, değerlendirenin subjektif sayımı ve benzeri birçok etken ile değişmektedir. Bu noktada ICC 2022 ve WHO 2022 sınıflamalarında birtakım farklılıklar bulunmaktadır. Blast artışına göre bu olgular sırasıyla WHO'da MDS-IB1, MDS-IB2 olarak adlandırılırken; ICC'de MDS-IB ve MDS/AML olarak adlandırılmaktadır. %5-19 blast bulduran yetişkin MDS olgularında meydana gelen bu farkın açıklaması bu grup olguların AML klinik deneylerine de birer aday olabilmeleri ve bunlardan

fayda görebilmeleri durumudur. ICC çalışma grubu bu isimlendirme değişikliği ile MDS-AML spektrumunun devamlılığına vurgu yaptıklarını ve MDS-IB2 ile MDS/AML tanı grubu olguların bu isim değişikliği ile AML klinik ilaç denemelerine katılabilmesinin önünü açtıklarını belirtmişlerdir. Blast artışı MDS olguları pediatrik hastalarda ise paralel bir şekilde devam etmektedir. ICC, MDS/AML olarak tanımladığı bu grubun tanı kriterlerini en az bir seride sitopeni olması, herhangi bir seride sitoz olmaması, AML için tanısal karyotip anomalilerinin olmaması, *NPM1* ya da *CEBPA* çerçeve içi mutasyonlarının olmaması olarak tanımlamıştır. Bu kriterlere DSÖ sınıflamasından farklı olarak ICC 2022 sınıflamasında displazi genellikle karşılaşılan bir bulgu olarak kabul edilip tanı koyma sürecinde gerekli olmadığı savunulmuştur.

MDS grubu olgular her zaman heterojen bir hasta grubunu temsil etmiştir. Bu heterojenite ile başa çıkabilmek, olguları hastalık ilerlemesi riskine göre ayırıp buna yönelik agresif veya ılımlı tedaviler düzenleyebilmek amacıyla risk stratifikasyonları oluşturulmuştur. Bu ayırım WHO 2022 ve ICC 2022 sınıflamalarında da genel hatlarıyla belirlenmiştir (**Tablo 6**) ancak daha ileri sınıflamalara ihtiyaç doğması nedeniyle ek sınıflamalar da süreç içerisinde ortaya çıkmıştır. Tablo 6’da dikkat edilmesi gereken bir nokta displazinin tek seriyi mi yoksa çok seriyi mi ilgilendirdiği ICC 2022 sınıflamasında olguları ayrı gruplara ayırırken DSÖ 2022 sınıflamasında bu ayırımın belirlenmesi opsiyoneldir. Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta ise retikülin fibrozis varlığının yalnızca WHO 2022 sınıflamasında başka özellik bulundurmeyen düşük riskli bir MDS olgusunu yüksek riskli MDS yapma kriteri olarak kullanılabileceğidir.

İlk risk stratifikasyonu 1977’de düzenlenmiş “International Prognostic Scoring System for MDS” (IPSS)’tir ve en başta klinik özellikler, Kİ’nde saptanan blast oranı, sitopeni, yaş, kan laktat dehidrojenaz seviyesi ve sitogenetik özellikleri baz alırken ilerleyen zamanda bu kriterler arasına ferritin,  $\beta 2$  mikroglobülin, Kİ fibrozisi, hastaların ECOG puanı, MDS morfolojik sınıflaması ve sitogenetik özellikler eklenmiştir. Bu olguların uluslararası çalışma grubunda toplanıp revize edilmesi ile IPSS-R (**Tablo 7**) ortaya çıkmıştır.

**Tablo 6:** ICC 2022 ve WHO 2022 sınıflamalarına göre düşük ve yüksek riskli erişkin MDS türleri

	ICC 2022	WHO 2022
Düşük Risk	<i>SF3B1</i> mutasyonu ile karakterli MDS	<i>SF3B1</i> mutasyonu ve düşük blast sayısı ile karakterli MDS
	5q delesyonu ile karakterli MDS	5q delesyonu ve düşük blast sayısı ile karakterli MDS
	Displazi göstermeyen MDS-NOS	Düşük blast sayısı ile karakterli MDS
	Tek hücre serisinde displazi le karakterli MDS-NOS	Düşük blast sayısı ve ring sideroblastlar ile karakterli MDS
	Birden çok hücre serisinde displazi ile karakterli MDS-NOS	Hipoplastik MDS
Yüksek Risk	MDS-EB	MDS-IB-1
	MDS/AML	MDS-IB-2
	<i>TP53</i> mutasyonu ile karakterli MDS	Fibrozis ile karakterli MDS
	<i>TP53</i> mutasyonu ile karakterli MDS/AML	Biallelik <i>TP53</i> inaktivasyonu ile karakterli MDS

**Tablo 7:** R-IPSS skora sistemi

Skor	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Sitogenetik	-Y, del(11q)		Normal, del(5q), del(12p), del(20q), del(5q) + 1 ek anormali		del(7q), + 8, + 19, i(17q), diğer gruplara uymayan anomaliler	-7, inv(3)/t(3q), -7/del(7q) + 1 ek anormali, kompleks (3 anormali)	Kompleks (>3 anormali)
Ki Bx blast %	≤2		>2, <5		5-10	>10	
Hb(g/dL)	≥10		≥8, <10	<8			
Platelet x10 <sup>9</sup> /L	≥100	≥50, <100	<50				
Nötrofil sayısı x10 <sup>9</sup> /L	≥0.8	<0.8					

Son yıllarda hasta sınıflamasında moleküler verilerin ön plana çıkması ile moleküler veriler, R-IPSS skoru, hemogloblin seviyesi, platelet sayısı ve Kİ'ndeki blast oranı kriterlerinin kullanılması ile oluşan IPSS-M (**Tablo 8**) skoru oluşturulmuştur (60).

**Tablo 8:** IPSS-M skorlamasında değerlendirilen genler (azalan risk katsayısı sırası ile)

Mutasyonun Olduğu Gen	Risk Katsayısı	Mutasyonun Olduğu Gen	Risk Katsayısı
Multi-hit <i>TP53</i>	3.27	<i>CBL</i>	1.34
<i>MLL</i>	2.22	<i>EZH2</i>	1.31
<i>FLT3</i>	2.22	<i>U2AF1</i>	1.28
<i>NPM1</i>	1.54	<i>SRSF2</i>	1.27
<i>RUNX1</i>	1.53	<i>DNMT3A</i>	1.25
<i>NRAS</i>	1.52	<i>ASXL1</i>	1.24
<i>ETV6</i>	1.48	<i>KRAS</i>	1.22
<i>IDH2</i>	1.46	<i>SF3B1</i>	0.92

Hasta stratifikasyonundaki bu değişimler olguların eş zamanlı morfolojik, klinik ve moleküler açılardan detaylı değerlendirilmesinin önemini ortaya koymuştur. Güncel literatürde arşivindeki MDS vakalarını IPSS-M stratifikasyonuna göre yeniden sınıflayan birçok çalışma bulunmaktadır ve bunların birçoğunda olguların yaklaşık yarısının yeniden sınıflanması gerekliliği ortaya konmuş; bu yeni sınıflama ile klinik takip ve tedavi değişimlerinin meydana geldiği vurgulanmıştır (61-64).

Hastalık stratifikasyonunda önemli bir diğer nokta ise ilerleme riskinin öngörülmesidir. Düşük ve yüksek riskli MDS gruplarında ICC 2022 ve WHO 2022 sınıflamaların arasındaki farklar **Tablo 9**'da özetlenmiştir.

**Tablo 9:** Düşük ve yüksek riskli MDS sınıflamasında WHO 2022 ve ICC 2022 sınıflamaları

Risk grubu	ICC 2022	WHO 2022
Morfolojik özellikleri ile tanımlanmış düşük riskli MDS	MDS-NOS, Tek seride displazili	Düşük blastlı MDS
	MDS-NOS, Birden çok seride displazili	Düşük blastlı ve ring sideroblastlı MDS
	MDS-NOS, Displazisiz	Hipoplastik MDS
Morfolojik özellikleri ile tanımlanmış yüksek riskli MDS	MDS-EB	MDS-IB-1
	MDS/AML	MDS-IB-2
		Fibrozis ile karakterli MDS
Genetik özellikleri ile tanımlanmış düşük riskli MDS	<i>SF3B1</i> mutasyonu ile karakterli MDS	Düşük blast sayılı ve <i>SF3B1</i> mutasyonu ile karakterli MDS
	5q delesyonu ile karakterli MDS	Düşük blast sayılı ve izole 5q delesyonu ile karakterli MDS
Genetik özellikleri ile tanımlanmış yüksek riskli MDS	<i>TP53</i> mutasyonu ile karakterli MDS	Bi-allel <i>TP53</i> inaktivasyonu ile karakterli MDS

#### 4.2.4.1. Genetik Anomaliler İle Tanımlanan Myelodisplastik Sendromlar

##### 4.2.4.1.1. Düşük Blastlı ve 5q Delesyonlu Myelodisplastik Sendrom

Düşük blastlı ve 5q delesyonlu MDS, ileri yaştaki kadınları ön planda etkileyen 5. kromozomda delesyon yanısıra ek bir sitogenetik anomali de bulunduruyor olabilen (7 veya 7q delesyonu), sıklıkla transfüzyon ihtiyacına neden olabilecek şiddette anemi ile prezante olan bir MDS alttürüdür. Vakaların yaklaşık %30'unda trombositoz izlenirken, trombositopeni oldukça nadirdir ve ilerlemiş hastalığa işaret eder (65). Etiyoloji halen tam net olmamakla birlikte benzer maruziyeti, kemoterapi (KT) / radyoterapi (RT) sonrası ortaya çıkan vakalar bildirilmiştir.

Patogeneizde 5q32-5q33.1 bölgesinde 1.5 Mb'lik bir bölgenin silinmesi ve bunun neden olduğu *TP53* yolak aktivasyonu rol oynamaktadır (66).

Tüm bu değişiklikler KİB'sine normo/hiposelülerite; eritroid hipoplazi; sayıca artmış, nükleusları monolobe, küçük boyutlu megakaryositler olarak yansır. Megakaryositlerdeki artış retikülin fibrozisini beraberinde getirir. Blast oranı sıklıkla %5'in altındadır. Ring sideroblast izlenebilse de diğer kriterler sağlandığı müddetçe tanıyı değiştirmez.

*TP53* mutasyonunun en azından immünohistokimyasal yöntem ile ortaya konması, varlığında kötü prognoza işaret edebileceği için önemlidir.

##### 4.2.4.1.2. Düşük Blastlı ve *SF3B1* Mutasyonlu Myelodisplastik Sendrom

Sıklıkla ring sideroblastların eşlik ettiği, blast artışı göstermeyen ve genetik olarak *SF3B1* mutasyonu bulunduran bu MDS alttürü sıklıkla anemi ve bununla ilişkili klinik durumlar ile daha nadiren de trombositopeni veya nötropeni ile prezante olabilir. Bu alttür sıklıkla 70 yaş üstü popülasyonu ve erkekleri etkiler (67).

Düşük blastlı ve  $\geq$  %15 ring sideroblastlı ancak *SF3B1* mutasyonu bulundurmayan olgular ise diğer tüm MDS grubu neoplazilerin içerisinde %3-4 kadar vakayı oluşturmaktadır. Bu olgular WHO 2022 sınıflamasında ring sideroblastlar ile karakterli MDS tanısını alırken ICC 2022 sınıflamasında MDS-NOS tanısı almaktadırlar.

Hastalık patogenezinde rol oynayan *SF3B1* geni demir metabolizmasında oynayan yollarda görevlidir ve mutasyonu durumunda eritroid prekürsörlerinin sitoplazmalarında

patolojik demir granülleri birikimine neden olarak, patolojik sideroblast oluşumuna neden olur. Ring sideroblast bulunduran ancak *SF3B1* mutasyonu bulundurmeyen vakalarda ise yine bu yolları etkileyen başka genlerde alterasyonlar söz konusudur ancak bu vakalar için sınıflamalar arasında fikir birliği bulunmamaktadır (68).

Hastalar tipik olarak makrositik veya normositik normokromik anemi ile prezante olurlar. Eritroid seri KİB'inde oldukça belirginleşmiştir, eritroblastik popülasyon sayıca artmıştır ve displazi bulundurmaktadır. Granülopoiezde ve megakaryopoiezde ise displazi daha hafiftir. Homosiderin yüklü makrofajlar sıklıkla eşlik eder (69).

Hem *SF3B1* mutasyonu hem de ring sideroblastlar ile diğer MDS türleri ve hatta bazı AML türlerinde de karşılaşılabılır. *SF3B1* mutasyonlu düşük blastlı MDS kriterlerini karşılayan ancak 5q delesyonu bulunduran olgular düşük blastlı, 5q delesyonlu MDS tanısı almamalıdır (69). Ring sideroblastlara neden olabilecek alkol kullanımı vb. diğer etkenler ekarte edildikten sonra *SF3B1* mutasyonu yanısıra *JAK2 p.V617F*, *CALR* veya *MPL* mutasyonlarının tabloya eşlik ettiği tablolarda trombositopeni de mevcutsa MDS/MPN ön tanısı düşünülmelidir (70). Düşük blastlı ve ring sideroblastlı MDS tanısı ise WHO 2022 sınıflamasına göre yalnızca *SF3B1* mutasyonu analizinin imkansız olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

MDS-*SF3B1* diğer MDS türleri içerisinde en iyi prognoza sahip olan alttırdür ve displazinin tek veya çok hücre serisinde olması bu durumu çok değiştirmemektedir. Olguların çoğu R-IPSS'de düşük risk grubunda yer alırlar. *SF3B1* mutasyonuna eşlik eden *TP53*, *RUNX1*, *EZH2*, *FLT3*, *BCOR*, *BCORL1*, *NRAS*, *RUNX1*, *SRSF2* veya *STAG2* mutasyonları varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir. *SF3B1* mutasyonu bulundurmeyen vakalar ise MDS-*SF3B1*'e göre daha kötü total sağkalım ve lösemisiz sağ kalıma sahiptir. MDS-*SF3B1*'in bu iyi prognostik öngörüsü ise blastların KİB veya periferik kanda saptanmaya başlaması ile sona erer (69).

#### **4.2.4.1.3. Biallelik *TP53* İnaktivasyonlu Myelodisplastik Sendrom**

Biallelik (multi-hit) *TP53* mutasyonlu MDS (MDS-bi-*TP53*) sitopeni, displazi, %20'den az blast ve %30'dan az eritroblast ile karakterli iki veya daha fazla *TP53* mutasyonu bulunduran veya bir *TP53* mutasyonu yanısıra *TP53*'ün bir kopyasında kayıp gösteren (heterozigosite kaybı / loss of heterozygosity – LOH) olgulardır. MDS olguları içerisinde yaklaşık %11'i *TP53* alterasyonları içerirken bunlar içerisinde yaklaşık %60'ı bi-allelik alterasyon içerir (71). MDS-bi-*TP53*, KT/RT maruziyeti sonrası spontan bir şekilde *TP53* mutasyonu ile veya kalıtsal bir

predispozisyon (Li-Fraumeni sendromu vb.) sonucu yaşa bağı gelişen *TP53* mutasyonu ile gelişebilir (72).

*P53* genom stabilitesinin sağlanması, hücre siklusu, hücre ölümü ve oksidatif strese karşı yanıt geliştirilmesinde görev alır ve mutasyonu sonucunda anöploidik hücrelerin G2 kontrol noktasından geçişi engellenemez. Bunun sonucu olarak anöploidik, genomik olarak stabil olmayan tümörler meydana gelebilir. Bi-allelık mutasyonlarda daha az sayıda ek sürücü mutasyonlar ile birlikte daha fazla kopya sayısı anomalileri ve kompleks sitogenetik değişiklikler (5q del., 17p LOH, 7q del. vb.) izlenir (71).

Bu tür MDS’de kötü prognoz ile ilişkili olabilecek Kİ fibrozisi ve blast artışı gibi morfolojik özellikler sık olmakla birlikte displastik değişiklikler diğer MDS türleri ile benzerdir (73).

Yüksek blast içeren MDS vakalarının birçoğunda *TP53* gen alterasyonları bulunur. Bu vakalarda blast oranı dikkatli değerlendirilmeli ve KİB’nde eritroblastların  $\geq 30\%$  oranında izlendiği vakalara akut eritroid lösemi (eski adıyla pür eritroid lösemi) denmelidir. Bu gibi durumlar dışında morfolojik ve immünfenotipik özellikler diğer MDS türleri ile benzerlik gösterebilir.

Biallelik *TP53* mutasyonları birden çok mutasyon içerebileceği gibi bir mutasyon ve karşı allelde delesyon ile de oluşabilir. Bunun sonucunda organizmada “wild-type” protein oluşturulamaz. NGS ile bakıldığında VAF değeri %49’dan yüksek olan mutasyonlar trans allelde kopya kaybı ve LOH’u düşündürür. Eğer germline bir mutasyon dışlanabildi ise iki veya daha fazla *TP53* mutasyonu tespit edildiğinde genellikle her iki alleli de etkiler ve “multi-hit” olarak kabul edilir (71). Bu olguların çoğunda kompleks ve oldukça kompleks (>3 mutasyon) kromozom anomalileri izlenir ve bu grup IPSS-R’nin en yüksek risk sınıfını oluşturur.

Mono allelik *TP53* mutant vakaların klinik sonuçları diğer MDS grupları ile benzer iken bi-allelık mutasyon bulunduran vakalar daha yüksek blast oranına sahiptir ve lösemik dönüşüm riski, mortalitesi yüksektir, tedavi direnci belirgindir (74). Bu nedenle bu olgular mono-allelık *TP53* mutasyonlu ve bi-allelık *TP53* mutasyonlu olmak üzere ayrı ayrı hem WHO 2022 hem de ICC-2022 sınıflamasında ayrı başlıklar altında toplanmıştır. Bunun başlıca sebebi prognozun diğer türlere göre belirgin kötü olmasıdır.

ICC 2022 sınıflamasında WHO 2022 sınıflamasından farklı olarak *TP53* mutasyonu bulunduran olguların başka neredeyse hiçbir özelliğine bakılmaksızın *TP53* mutasyonu bulunduran MDS olarak adlandırılması söz konusuyken WHO 2022 sınıflamasında bu olguların KİB'sindeki fenotipik özellikleri ve laboratuvar bulguları da göz önünde bulundurulmaya devam edilir.

#### 4.2.4.2. Morfolojik Özellikleri İle Tanımlanan Myelodisplastik Sendromlar

##### 4.2.4.2.1. Düşük Blastlı Myelodisplastik Sendrom

Düşük blastlı MDS (MDS-LB) tanımlayıcı genetik anomalisi bulunmayan ancak sitopeni, displazi ve buna eşlik eden <math><5\%</math> Kİ blastı ve <math><2\%</math> periferik kan blastı ile karakterli bir tablodur. Hematopoietik klonların genişlemesi ve genetik değişikliklerin birikmesiyle birlikte yaşa bağlı KH'in neoplastik dönüşümü sonucu olduğu düşünülmektedir. Olgularda sıklıkla eritropoiez stimüle edici ajanlara duyarlı anemi görülür. Trombositopeni ve nötropeni daha nadirdir. Sıklıkla 8. dekatta gözlenir (75).

Disgranülopoiez olduğunda sıklıkla nükleer hiposegmente nükleus (psödo-Pelger-Huët anomalisi) veya hipersegmente nükleus, hipogranüler sitoplazma, psödo-Chédiak-Higashi granülleri veya küçük hücre boyutu şeklindedir (76). Blast oranı için KİAY'ndan yapılan mikroskopik inceleme ve/veya KİB'sinin immünofenotipik özellikleri göz önünde tutulmalıdır.

KİB genellikle hipersellülerdir. Diseritropoiez kendini budding, karyoreksis ve multinükleerite gibi nükleer değişiklikler ile gösterebilir. Eritroid prekürsörlerde sitoplazmik vakuoller ve bunlarda PAS pozitivitesi izlenebilir. Bu noktada bakır eksikliği ve alkol kullanımı ayırıcı tanıda düşünülmelidir (77).

Eritroid prekürsörlerin %15'inden azı olmak kaydıyla ring sideroblast izlenebilir. Megakaryosit displazisi, mikromegakaryositler, monolobe megakaryositler ve çok sayıda ayrık çekirdekli megakaryositler şeklinde olabilir. Megakaryositik displazi Kİ kesitlerinde kolaylıkla görülür ve hem biyopsi hem de aspirat örnekleri değerlendirilmelidir. Fibrozis bildirilmiştir ancak risk sınıflamasındaki önemi net değildir.

MDS-LB tanısı karakteristik genetik anomalilere sahip diğer MDS türleri dışlandıktan sonra verilmelidir. Moleküler analizler tanısal değerlendirme açısından önerilmektedir. Bu grup hastalarda sıklıkla *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *U2AF1*, *RUNX1*,

*ASXL1* ve *SRSF2* mutasyonları görülür (78). Klinik gidiş sitopeninin şiddeti ve IPSS-R skoru ile ilişkilidir (79).

#### 4.2.4.2.2. Hipoplastik Myelodisplastik Sendrom

Hipoplastik MDS (h-MDS) yaşa göre oldukça düşük sellülariteye sahip Kİ ile karakterli sitopeni ve displazi tablosudur. Bu özelliği ile aplastik anemiye benzediği gibi şiddetli ve birden fazla türde sitopeni bulundurması nedeniyle klinik olarak da benzerdirler (80). Diğer MDS türlerine kıyasla bu grup olguların kliniği daha derin sitopeniler ile başlar (81). Genellikle diğer MDS türlerinden daha genç ama aplastik anemi olgularından daha yaşlı popülasyonu etkiler (80).

Hipoplazinin ise IFN $\gamma$  ve IFN $\alpha$  ile uyarılan CD8+ T hücre aracılı immünite nedenli olduğu düşünülmektedir. Bu özellikleri ile paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve aplastik anemi ile belirgin örtüşmeler bildirilmektedir. Bu nedenle *PIGA* mutasyonlu ve MDS'nin karakteristik özelliklerini bulundurmayan vakalar paroksizmal nokturnal hemoglobinüri olarak raporlanmalıdır. *GATA2*, *DDX41*, Fankoni anemisi veya telomeraz kompleksi genlerinin germline mutasyonlarına sahip bireyler hipoplastik KİB'ne sahip olabilir ve MDS veya AML'ye dönüşebilir ve immünsupresif tedaviye yanıt vermeyebilir (82).

KİB ile değerlendirilen sellülarite 70 yaş altında %30'un altında, 70 yaş üstünde ise %20'nin altında olmalıdır. Hiposellülariteye bir veya daha fazla seride displazi de eşlik eder. Küçük boyut ve hipolobe nükleus ile göze çarpan displastik megakaryositler sayıca artmıştır ve gevşek gruplar yapar. Mikromegakaryositler nadirdir. Blast sayısı değişkendir ve bazı olgularda blastlar küçük gruplar halinde izlenebilir. Retikülin fibrozisi nadirdir (80).

Granülositik displazi hem periferik kanda hem de KİAY'nda göze çarpar. Artmış ring sideroblastlar (>%5) demir boyası ile görülebilir. Ring sideroblastların %15'i aştığı noktada düşük blastlı ve *SF3B1* mutasyonlu MDS tanısı ön planda düşünülmelidir. Hipoplazinin şiddetli olduğu vakalarda sitomorfolojik olarak aplastik anemi ile h-MDS'yi ayırmak imkansız olabilmektedir (83).

Vakaların bir kısmında görülen parsiyel veya total monozomi 7, AML transformasyon riskinin artışı ile ilişkilidir. Düşük blast sayısı ise iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

#### 4.2.4.2.3. Yüksek Blastlı Myelodisplastik Sendrom

Yüksek blastlı MDS (MDS-IB) karakteristik genetik değişikliği bulunmayan, sitopeni, displazi ve Kİ'nde WHO sınıflamasına göre %5-19 ve/veya periferik kanda %2-19; ICC 2022 sınıflamasına göre %5-9 ve/veya periferik kanda %2-4 oranında blast ile karakterli bir tablodur (79). Hematopoietik klonların genişlemesi ve genetik değişikliklerin birikmesiyle birlikte yaşa bağlı KH'in neoplastik dönüşümü sonucu geliştiği düşünülmektedir.

Yaymalarda diseritropoiez, disgranülopoiez ve plateletlerde büyük, hipogranüler formlar dikkati çeker. Blastlar kolaylıkla göze çarpar. KİB'nde normal histotopografi ve morfoloji bozulmuştur. Eritroid prekürsörleri ve megakaryositler normalde granülopoietik hücrelerin olduğu paratrabeküler alanlara kaymıştır. Dismegakaryopoiez küçük hipolobe nükleuslu hücreler, multinükleer hücreler ve mikromegakaryositlerden oluşan megakaryosit grupları ile karakterlidir. Blastlar küçük kümeler (3-5 hücre) veya topluluklar (>5 hücre) oluşturabilir ve immatür hücrelerin bulunması beklenmeyen kemik trabekülleri ve vasküler yapılardan uzak alanlarda yerleşirler. Eritroid serideki dismorfizm nükleer kontür düzensizliği ve internükler köprüleşme şeklinde izlenebilir. Granülositer serideki dismorfizm nükleer hipo-hiper segmentasyon ve hipogranüler sitoplazma ile kendini belli eder (84).

Az sayıda olguda hiposelüler veya normosellüler Kİ izlenebilir, bu vakalarda blast oranının CD34 immünohistokimyası kullanılarak gösterilmesi önem arz eder. Bu noktada megakaryositlerin aberran CD34 eksprese edebileceği akılda tutulmalıdır. Mikromegakaryosit veya diğer displastik küçük boyutlu megakaryositlerde aberran CD34 ekspresyonu izlendiğinde gerçek blastlardan ayırım amacıyla bu hücrelerde ayrıca CD61 ve CD42b ekspresyonu bulunması yardımcı olacaktır.

Olguların bir kısmında ise blast artışına fibrozis eşlik eder (WHO gradeleme sistemi: grade 2-3). Bu olguların WHO 2022 ve ICC 2022 sınıflamalarında aşağıda bahsedildiği şekliyle ayrı sınıflandırılıyor olmaları akılda tutulmalı ve tanı koyarken otoimmünite tabloları veya çeşitli reaktif tablolardan ayırt edilmelidirler (85).

Ayırıcı tanıda her zaman ilaç kullanımı, enfeksiyonlar gibi reaktif nedenlerin yanısıra MDS-bi-TP53 ve AML akılda tutulmalıdır.

DSÖ-2022 kılavuzuna göre MDS-IB subtipleri:

1. Yüksek blastlı MDS – 1 (MDS-IB-1): KİB’nde %5-9 ve/veya periferik kanda %2-4 blast bulunur. Retikülin fibrozis izlenmez.
2. Yüksek blastlı MDS – 2 (MDS-IB-2): KİB’nde %10-19 ve/veya periferik kanda %5-19 blast bulunur. Retikülin fibrozis izlenmez ve sitoplazmik Auer Rod izlenebilir.
3. Yüksek blastlı ve fibrotik MDS (MDS-F): Ki Bx’inde %5-19 ve/veya periferik kanda %2-19 blast bulunur. DSÖ derecelendirme sistemine göre grade 2-3 fibrozis eşlik eder.

ICC 2022 sınıflaması yüksek blastlı MDS alt gruplamasında MDS-IB-1’i MDS-EB olarak benzer şartlar ile kabul ederken MDS-EB-2’yi MDS/AML olarak kabul etmektedir. MDS/AML genel özellikleri:

- En az bir seride sitopeni, sitoz yoktur.
- Genellikle displazi olur ama gerekli değildir.
- AML için tanımlayıcı karyotip anomalileri yoktur.
- *NPM1* ya da *CEBPA* çerçeve içi mutasyonları yoktur.

Olguların yarısından fazlasında klonal sitogenetik anomaliler eşlik eder. Yüksek risk ile ilişkili olan değişiklikler 7q del., -7 ve kompleks karyotiptir. Moleküler mutasyonlar olguların %90’ına eşlik ettiği için moleküler genetik analiz olguların hepsine önerilir. *ASXL1*, *RUNX1*, *EZH2*, *NRAS*, *KRAS* ve *TP53* aşırı ekspresyonları yüksek risk ile ilişkilendirilmiş değişikliklerdir (78). Bunlar arasında *TP53* mutasyonu yüksek oranda kompleks karyotip ile birlikte seyrederek ve diğer genetik değişikliklere kıyasla daha kötü prognoza işaret eder (86).

Klinik gidiş IPSS-R skorlamasına göre öngörülebilir. KİB’nde %5-9 blast bulunan olgular ortalama 2.3 yıl sağ kalırken %25 ihtimalle de AML’ye transforme olurlar. KİB’nde %10-19 blast bulunan olgular ise ortalama 1.3 yıl sağ kalırken AML’ye transforme olanlar ortalama 0.93 yıl sağ kalır (79). Kötü prognozun öngörülmesinde blast oranı kadar genetik değişikliklerin sayısı ve türü de önemlidir (87).

### 4.2.4.3. Çocukluk Çağının Myelodisplastik Sendromları

#### 4.2.4.3.1. Düşük Blastlı Myelodisplastik Sendrom

Düşük blastlı çocukluk çağı MDS'si (cMDS-LB) genellikle 18 yaş altında ortaya çıkan, <%5 KİB blastı ve <%2 periferik kan blastı, sitopeni ve displazi ile karakterli myeloid bir neoplazidir. Klinik genel olarak yetişkinlerin MDS'si ile benzerdir ve sitopeni nedenli çeşitli semptomları içerir. Olgular sıklıkla kalıtsal Kİ yetmezlik sendromu veya *RUNX1*, *ETV6*, *GATA2*, *SAMD9* veya *SAMD9L* genleri ile ilişkili germline predispozisyon sendromları bulundurulur (88).

cMDS-IB çocukluk çağı MDS'leri içerisinde en sık gözlenen tiptir ve bu dönemin MDS olgularının >%60'ından sorumludur (89).

Displastik özellikler diğer MDS türleri ile oldukça benzerdir. Olguların %80'i hiposelüler KİB'sine sahiptir. Bunlar içerisinde %5-10 kadar vaka ise ağır aplastik anemi ile karışabilecek düzeyde hiposelüler görünüme sahiptir. Avrupa MDS Çalışma Grubu (The European Working Group of Myelodysplastic Syndromes (EWOG-MDS)) tarafından hiposelüler cMDS-LB ve ağır aplastik anemi ayırımını yapmaya yardımcı morfolojik kriterler belirlenmiştir (**Tablo 10**) (90).

KİB'sinde eritropoiezde hafif artış ve birden çok seriyi etkileyen displazi dikkati çeker. Retikülin fibrozis nadirdir. İmmatür hematopoietik hücrelerin anormal lokalizasyonu bu olgularda da bulunmaktadır. Kİ yetmezlik sendromları, iyileşmekte olan aplastik anemi ve cMDS-LB morfolojik ayrılması imkansız olabilmektedir (91). Az sayıda olguda ise küçük bir paroksizmal nokturnal hemoglobüri klonunun varlığı nedeniyle immünfenotipik anormaliler söz konusu olabilmektedir (92).

Fankoni anemisi gibi bazı kalıtsal Kİ yetmezlik sendromları, hematopoiezde morfolojik değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler, germline mutasyondan kaynaklanan değişiklikler ile hastalık ilerleyişi sırasında kazanılan ek değişiklikleri ayırt etmeyi zorlaştırabilir. Bu nedenle, morfolojik değişikliklerin yorumlanması, germline mutasyon bilgisi ile entegre edilerek Hipoplastik cMDS-LB tanısı koymak için kullanılabilir (93).

**Tablo 10:** EWOG-MDS hiposelüler cMDS-LB ve ağır aplastik anemi ayırımında morfolojik kriterler

Soy	Hiposelüler cMDS-LB	Ağır aplastik anemi
Eritropoiez	- Yamalı dağılım - Genç hücrelerin oluşturduğu gruplar (>20 hücre) ile karakterli sola kayma - Mitoz artışı	- Matür hücreden oluşan hücre grupları (>10 hücre) ve sayıca belirgin azalma
Granülopoiez	- Belirgin azalma ve sola kayma	- Belirgin azalma veya yok olma ancak matürasyon bulunmaktadır.
Megakaryopoiez	- Belirgin azalma veya yok olma - Mikromegakaryositler ile karakterli displazi ±	- Sayıca azalma veya yok olma - Displazi yok

#### 4.2.4.3.2. Yüksek Blastlı Çocukluk Çağı Myelodisplastik Sendromu

Yüksek blastlı çocukluk çağı MDS'si (cMDS-IB) genellikle %5-19 KİB blastı ve %2-19 periferik kan blastı, sitopeni ve displazi ile karakterli myeloid bir neoplazidir. Klinik genel olarak yetişkinlerin MDS'si ile benzerdir. Çocukluk çağı MDS'lerinin %10-25'ini oluşturur (94, 95). Etiyoloji genel olarak net aydınlatılmamış olsa da bazı vakalarda ciddi aplastik anemi, Kİ yetmezlik sendromları, miyeloid neoplaziye yatkınlık yaratan kalıtsal mutasyonlar, kemoterapi veya radyasyona maruziyet etiyojide rol oynamaktadır (96). Patojenik ve genetik altyapı cMDS-LB ile benzerdir (95).

Artmış blast dışındaki sitolojik, histopatolojik ve İmmünofenotipik bulgular cMDS-LB ile oldukça benzerdir. Yetişkin MDS'sine kıyasla, Kİ blastlarının %5-9'u ve/veya periferik kan blast hücrelerinin %2-4'ü ile KİB blastlarının %10-19'u ve/veya periferik kan blastlarının %5-19'u arasında ayırım yapmak anlamsızdır (97).

#### 4.2.5. Myelodisplastik Sendrom/Myeloproliferatif Neoplaziler

MDS/MPN, sıklıkla çeşitli kombinasyonlarda sitopeni ve sitoz belirtileri ile ortaya çıkan, MDS ve MPN ile örtüşen patolojik ve moleküler özelliklerine göre tanımlanan bir miyeloid neoplazi kategorisidir. Sitopeni tanımı, MDS ile aynıdır.

En yaygın MDS/MPN, süregelen periferik kan monositozu ve epigenetik düzenlemeyi, spliceozomu ve sinyal iletimi genlerini içeren çeşitli somatik mutasyon kombinasyonlarına sahip olma özelliği taşıyan KMML'dir. Tanı kriterleri 2022 WHO sınıflamasında yeniden düzenlenmiştir. Bu sınıflamada periferik kan monosit alt gruplarının anormal bölünmesi yeni bir destekleyici kriter olarak tanıtılmıştır. KMML'nin yeni tanı kriterlerine uymayan, açıklanamayan klonal monositozu olan bireylerin sınıflandırılması için en uygun yaklaşımın belirlenmesi için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenmektedir. Başka bir değişiklik, myelodisplastik KMML ve miyeloproliferatif KMML'nin farklı hastalık alt tipleri olarak tanınmasıdır, bunun yanı sıra blast tabanlı alt gruplar iki seviyeye (KMML-1 ve KMML-2) ayrılmıştır.

WHO 2022 sınıflamasında eski adıyla atipik KML olarak adlandırılan olgular nötrofili ile karakterli MDS/MPN olarak tekrar adlandırılmıştır. Bu değişiklik, hastalığın MDS/MPN özelliğini vurgulamakta ve KML ile potansiyel karışıklığı önlemek amacıyla yapılmıştır. ICC 2022 sınıflamasında ise atipik KML tanımı aynı özellikleri ile kullanılmaya yalnızca BCR::ABL1 negatif kriteri çıkarılarak devam etmektedir.

WHO 2022 sınıflamasında ring sideroblast ve trombositoz ile karakterli MDS/MPN, *SF3B1* mutasyonuna dayalı olarak yeniden tanımlanarak *SF3B1* mutasyonu ve trombositoz ile karakterli MDS/MPN olarak adlandırılmıştır. ICC 2022 sınıflamasında bu grup için tanı kriterleri aynen kabul edilmekle birlikte hasta takibinde yeniden sınıflama ile bu gruba alınması gereken olgular için WHO değişiklik yapılmasını önerirken ICC bu konuda net yorum yapmamıştır. Bu grup ile benzer morfolojik ve klinik özelliklere sahip olan ancak *SF3B1* mutasyonu bulundurmayan vakalar için ise WHO 2022 kılavuzu MDS/MPN, NOS tanımını önerirken ICC 2022 kılavuzu ring sideroblast ve trombositoz ile karakterli MDS/MPN, NOS tanımını önermektedir.

“MDS/MPN, Unclassifiable” her iki sınıflamada da “MDS/MPN, Not otherwise specified” olarak adlandırılmıştır. Bu, sınıflandırmanın tamamından paradoksal “sınıflandırılmaz” terimini çıkarmak amacıyla yapılan değişiklikler kapsamında atılan bir adımdır.

Bu grup altında ICC 2022 sınıflaması izole izokromozom 17q ile karakterli MDS/MPN tanımını provizyonel bir antite olarak eklemiştir. Bunun farklı bir antite mi yoksa benzer genomik imzayı paylaştığı aKML/ nötrofili ile karakterli MDS/MPN spektrumuna mı girdiği henüz belli değildir. Agresif bir tablo olması ve tanınması hedefe yönelik yaklaşımların

geliştirilmesini kolaylaştırabileceği için yeni çalışmalar yapılana kadar izole izokromozom 17q ile karakterli MDS/MPN grubunun MDS/MPN, NOS grubu altında ayrıca belirtilmesi gerektiğini savunmuşlardır.

#### 4.2.5.1. Kronik Myelomonositik Lösemi

KMML, süregelen periferik kan monositozu ve epigenetik düzenleme, spliceozom ve sinyal iletimini içeren çeşitli somatik mutasyon kombinasyonlarıyla karakterize miyelodisplastik ve miyeloproliferatif özelliklere sahip bir miyeloid neoplazidir (98).

Sıklıkla 8. dekad popülasyonu ve erkekleri etkileyen bu neoplazi genellikle anemi ile prezante olur. Trombositler sıklıkla azalmış olsa da küçük bir hasta grubunda artmış olabilir. Lökosit sayısı ise tamamen değişkendir (99, 100).

KMML insidansı yaşları standardize edilmiş gruplarda yapılan çalışmalarda ülkelere göre değişmekle birlikte yıllık 1.05-19.4/100.000 oranında bildirilmektedir (67). Etyolojide YBKH ile ailesel germline yatkınlıklar rol oynamaktadır (101).

ICC 2022 ve WHO 2022 sınıflamalarında KMML için CMUS ve CCMUS olmak üzere iki öncül tablo tanımlanmıştır. CMUS tanı kriterleri:

- Persistan mutlak ( $\geq 0.5 \times 10^9$  /L) ve rölatif ( $\geq 10\%$ ) periferik kan monositozu
- Miyeloid neoplazi ilişkili olduğu bilinen en az 1 uygun VAF'a sahip mutasyon
- KİB'nde KMML için spesifik bir bulgu (belirgin displazi, artmış blast sayısı miyeloid hücre baskın hipersellülarite vb.) olmaması
- Başka bir miyeloid neoplazi için tanısal bulgu olmaması
- Monositozu açıklayabilecek reaktif bir etken tanımlanamamış olgular, olarak belirtilmiştir.

Tanı klinik olarak persistan monositoz bulunan olgularda diğer tüm monositoz yapabilecek etyolojik ajanlar dışlandıktan konulabilir. Periferik kandaki monosit sayısı değerlendirilirken yüksek lökosit (WBC) sayısına sahip olgularda mutlak monosit sayısı da yüksek olabileceğinden  $\geq 10\%$  monosit oranı kullanılır (102). KMML olgularının çoğunluğunda mutlak monositoz ( $\geq 1 \times 10^9$  /L) olmasına rağmen, bir grup olgu  $\geq 10\%$  monosit ve mutlak monositoz  $0.5-1 \times 10^9$  /L iken KMML ile benzer klinikopatolojik özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir (103). Bu bulgulara dayanarak, karakteristik somatik mutasyonlar varlığında,

KMML kriterlerini karşılayan ancak göreceli monositozisi >10% ve mutlak monositozisi  $\geq 0.5 \times 10^9$  /L olan hastalar KMML tanısı alabilirler.

DSÖ tanı kriterleri:

1. Persistan mutlak ( $\geq 0.5 \times 10^9$  /L) ve rölatif ( $\geq 10\%$ ) periferik kan monositozu
2. Periferik kan ve KİB'nde <%20 blast
3. KML veya diğer MPN tanı kriterlerine uymamak
4. Eozinofili ile karakterli myeloid/lenfoid neoplazilerin tanı kriterlerini bulundurmama ve bunların tanısal gen yeniden düzenlemelerine (*PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* ve *JAK2* gibi) sahip olmama

Destekleyici kriterler:

1. Bir veya daha fazla miyeloid tip hücre ailesinin displazisi
2. Edinilmiş klonal sitogenetik veya moleküler anomali
3. Periferik kan monosit alt gruplarının anormal bölünmesi

Tanı için gerekenler:

1. Tanı kriterleri tüm vakalarda sağlanmalıdır.
2. Monositoz  $\geq 1 \times 10^9$  /L ise bir veya daha fazla destekleyici kriter olmalıdır.
3. Monositoz  $< 1 \times 10^9$  /L ise destekleyici kriter 1 ve 2 mutlaka olmalıdır.

ICC-2022 sınıflamasında KMML tanı kriterleri **Tablo 11**'de belirtilmiştir.

**Tablo 11:** ICC 2022 KMML tanı kriterleri

ICC 2022 Tanı Kriterleri
Periferik kanda persistan monositoz ( $\geq 0.5 \times 10^9$ /L) (Rölatif $\geq 10\%$ )
Periferik kan ve KİB'nde blast <%20
Sitopeni (Sınırlar MDS tanı kriterleri ile aynı)
Klonalite varlığı: anormal sitogenetik ve/veya myeloid neoplazi ilişkili olduğu bilinen en az %10 VAF'na sahip bir mutasyon
Klonalite kanıtlanamıyorsa periferik kanda persistan monositoz ( $\geq 1.0 \times 10^9$ /L) (Rölatif $\geq 10\%$ ) ve artmış blast ya da morfolojik displazi varlığı ya da KMML ile uyumlu anormal immünofenotip
KİB KMML ile uyumlu ve monositoz ile ilişkili olabilecek başka bir tabloyu desteklememekte
<i>BCR::ABL1</i> yok ya da eozinofili veya tirozin kinaz yolağı ilişkili myeloid/lenfoid neoplaziler ile ilişkili olabilecek bir mutasyon yok

KMML DNA metilasyonu (örn. *TET2*), histon modifikasyonları (örn. *ASXLI*), pre-mRNA birleştirmeyi (örn. *SRSF2*, *U2AF1*) ve hücre içi sinyal yollarını (örneğin *NRAS*, *KRAS*, *CBL* veya *JAK2*) etkileyen mutasyonların hematopoietik kök hücrelerde birikmesi ile ortaya çıkar. KMML mutasyon profili analizi için asgari bir gen seti önerilmektedir (**Tablo 12**) (99).

Önceki adıyla KMML-0 olan hasta grubunun (periferik kanda <1% ve KİB'nde <5% blast ile) klinik sonuçlar ile korele olmadığı veya minimal korelasyon gösterdiği ortaya konarak hem WHO 2022 hem ICC 2022 sınıflamasında subgruplardan çıkarılmıştır (104).

KMML, miyeloblast ve monoblastların yüzdesine (ve promonositlere eşdeğer hücrelere) dayalı olarak WHO 2022 ve ICC 2022 sınıflamasında iki alt gruba ayrılır:

KMML-1: Periferik kanda <5% blast ve KİB'nde <10% blast

KMML-2: Periferik kanda %5-19 blast ve KİB'nde %10-19 blast

ICC 2022 sınıflamasında bu iki gruba ek olarak oligomonositik KMML (KMML-O) alt grubu bulunmaktadır. Bu grup olgular monositoz için gereken sınırlara ulaşamayan ılımlı monositoz göstermekle birlikte KMML tanısı için destekleyici olan genetik alterasyonları (*ASXLI*, *TET2* mutasyonları vb.) bulunduran olgulardır. Bu olguların tanısı için morfolojik ve klinik değerlendirme yanısıra moleküler analiz mutlaka gerekmektedir (9).

KMML olgularının büyük bir çoğunluğunda KİB hipersellülerdir. Hücrelerin büyük bir çoğunluğunu myelomonositik hücreler oluşturmakta ve buna bağlı eritroid prekürsörlerinde azalma görülebilmektedir. KİB'nde ayrıca immatür prekürsör hücrelerin anormal topografik yerleşimi dikkati çeker (105).

Disgranülopoiez KMML olgularında değişen oranlarda görülebilir ve KİB'nde periferik kana nazaran daha belirgindir. Disgranülopoiezde hiposegmente veya anormal segmentasyon gösteren nükleuslar sık izlenirken Auer Rod nadir bir bulgudur. Genellikle megaloblastoid değişiklikler ile giden diseritropoiez nadir olguda ring sideroblast halinde de izlenebilir.

KMML'de megakaryositlerin morfolojik karakteri değişkendir. Megakaryositler sayıca artmakla beraber grup oluşturmazlar (105). Genellikle hipolobe veya hiperlobe nükleuslu megakaryositler veya küçük megakaryositler izlenir (106).

Olguların küçük bir kısmında retikülin fibrozis izlenebilir ve bu grup içerisinde daha az sayıda bir grupta ise tanı anında dahi ciddi retikülin fibrozisi mevcut olabilir.

Periferik kan monositleri, CD14 ve CD16 ifadelerine göre CD14(+)/CD16(-) klasik monositler; CD14(+)/CD16(+) ara monositler; ve CD14(low)/CD16(+) klasik olamayan monositler olarak üçe ayrılır. KMML’de CD14(+)/CD16(-) klasik monositlerin fraksiyonunda karakteristik bir artış olur. Klasik monosit alt grubunun genişlemesi (>94%), KMML’yi reaktif monositoz ve diğer hematolojik neoplazilerden ayırtmada duyarlı ve özgündür (107). Aynı zamanda, KMML’yi MDS’den ve diğer MDS/MPN tablolarından ayırt etmede yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiği savunulmaktadır (108).

Olguların büyük kısmı normal karyotipe sahiptir ve anormal karyotipe sahip olan vakalar ise spesifik bir değişiklik göstermezler (109). En yaygın anormallikler arasında trizomi 8, kromozom 7 değişiklikleri (-7 veya del(7q)), kromozom Y kaybı ve trizomi 21 bulunurken, karmaşık karyotip daha nadirdir. Such et al. üç sitogenetik risk kategorisi önermiştir: düşük risk (normal karyotip veya yalnızca kromozom Y kaybı); yüksek risk (+8, kromozom 7 değişiklikleri veya  $\geq 3$  anormali içeren karmaşık karyotip); ve ara risk (diğer tüm anormallikler)(110). Literatürde birden fazla KMML risk stratifikasyon modeli bulunsa da bunlar farklı değişkenleri ve prognostik puanlama için farklı noktaları içermekte olup, hastalığın örtüşen yönlerini yansıtan değişkenlere dayanırlar. Bu değişkenler arasında sitopeniler, sitozlar, sola kaymış miyelomonositik diferansiasyon, sitogenetik, ve somatik mutasyonlar bulunmaktadır (111, 112).

KMML prognozu genel olarak kötüdür. Olgular 2-3 yıl kadar ortalama sağ kalıma sahip iken %15-30 kadarı AML’ye transforme olur (113).

**Tablo 12:** KMML tanısı sırasında test edilmesi önerilen asgari gen seti ve görülme sıklıkları

Gen	Sıklık (%)	Gen	Sıklık (%)
<i>TET2</i>	29-61	<i>ZRSR2</i>	4-8
<i>ASXL1</i>	32-44	<i>CBL</i>	8-22
<i>DNMT3A</i>	2-12	<i>KRAS</i>	7-16
<i>EZH2</i>	5-13	<i>NRAS</i>	4-22
<i>IDH1</i>	1-2	<i>NF1</i>	6-7
<i>IDH2</i>	6-7	<i>JAK2</i>	1-10
<i>BCOR</i>	6-7	<i>RUNX1</i>	8-23
<i>SRSF2</i>	29-52	<i>SETBP1</i>	4-18
<i>U2AF1</i>	4-10	<i>NPM1</i>	1-3
<i>SF3B1</i>	6-10	<i>FLT3</i>	1-3

#### 4.2.5.2. Nötrofili İle Seyreden Myelodisplastik Sendrom/Myeloproliferatif Neoplazi

WHO 2016 ve ICC 2022 sınıflamalarında aKML adı ile tanımlanan, WHO 2022 sınıflamasında nötrofili ile seyreden MDS/MPN (MDS/MPN-N) olarak adlandırılan bu grup, periferik kan nötrofilisi ve nötrofilik sola kayma ile karakterli hem MDS hem de MPN grubu hastalıkların özelliklerini taşıyan bir tablodur. Klinik Kİ yetmezliği ilişkili olmakla beraber hepatosplenomegali ilişkili de olabilmektedir.

Cinsiyet ayırt etmeden genellikle 7-8. dekad popülasyonu etkileyen nadir bir tablodur (114). Hematopoietik kök ve progenitor hücrelerde somatik mutasyonların sıralı edinimi yoluyla KH üzerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (40).

ICC 2022 sınıflamasında aKML adıyla tanımlanan bu grupta yalnızca *BCR::ABL1* negatif olma kriteri çıkarılmıştır.

Patogeneizde *ETNK1* ve *SETBP1* mutasyonlarının temel rol oynadığı bilinmektedir. *ETNK1* mitokondride görevlidir ve mutasyonu oksidatif stresi artırır ve mutageneze yol açar. *SETBP1* mutasyonları ise gen transkripsiyonunu ve histon modifikasyonu yolaklarını bozar. ve RAS yoluyla ilişkili mutasyonlar patogenezin ilerleyen süreçlerinde tabloya katılır. *CBL* mutasyonlarının genellikle somatik uniparental dizomi yoluyla ilişkilendirilir (115, 116).

KİB'si tipik olarak yaşa göre hiperselülerdir. Myeloid:eritroid oranı artmış görünümündedir. Disgranülopoiez (hipogranüler sitoplazma, nükleer segmentasyon anomalileri, kromatin kondenzasyonu, nükleer projeksiyonlar vb.) ve dismegakaryopoiez (küçük boyutlu, hipolobe nükleuslu megakaryositler veya mikromegakaryositler) belirgindir (117). Diseritropoiez daha nadirdir. Retikülin fibrozis izlenebilmekle birlikte genellikle ılımlıdır. Blastlar tanım itibari ile hücrelerin tamamının <20'sini oluşturmalı ve gruplar halinde dağılmamalıdır (117).

Sitogenetik analizlerde kromozom 8 ve 20'yi etkileyen anomaliler başta olmak üzere alterasyonlar %30-40 vakada izlenebilir. Bu kromozomal anomalilerin hastalık progresyonu ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. MDS/MPN-N tanısı koyarken *BCR::ABL1* füzyon geni varlığı mutlaka dışlanmalıdır (115, 118).

Prognoz genellikle kötüdür. Ortalama sağ kalımları 14-29 ay arasında seyreder. >67 yaş, kadın cinsiyet, WBC  $>50 \times 10^9$  /L, trombositopeni, hemoglobin  $<10$  g/dL; *NRAS*, *GATA2*,

*ASXL1*, *SETBP1*, *RUNX1*, *TP53* veya *ASXL1* genlerinde mutasyon varlığı; kompleks karyotip kötü prognostik belirteçler arasındadır (114).

#### **4.2.5.3. *SF3B1* Mutasyonu Bulunduran ve Trombositoz ile Seyreden Myelodisplastik Sendrom/Myeloproliferatif Neoplazi**

*SF3B1* mutasyonu bulunduran ve trombositoz ile seyreden MDS/MPN (MDS/MPN-SF3B1-T), trombositoz ve *SF3B1* mutasyonu bulundurması ile karakterli ring sideroblast bulunduran bir neoplazidir (119). 68-75 yaş arası popülasyonu etkiler ve kadınlarda hafifçe daha baskındır (120).

YBKH sırasında yaşlanmanın devamı ile hematopoietik kök ve progenitör hücrelerde somatik mutasyonların sıralı edinimi sonucu neoplazi gelişimi gerçekleşir (121). *SF3B1* mutasyonu ile ilişkili olarak ring sideroblast bulunduran bu neoplazi *SF3B1* mutasyonu ile karakterli MDS'den farklı olarak hücre içi sinyal yollarını düzenleyen genlerdeki (*JAK2*, *CBL* ve *MPL* gibi) eş zamanlı aktive edici mutasyonlara da sahiptir (122).

Kemik iliğinde megaloblastoid ve displastik özellikleri ortaya çıkan eritropoiez artışı dikkati çeker.  $\geq 15\%$  ring sideroblast izlenir. Dizplazi nadir sayıda vakada birden çok seriyi etkileyecek kadar yaygındır (123). Megakaryositler sayıca artmıştır ve morfolojik olarak *BCR::ABL1* negatif MPN tablosuna benzer görünümlere sahiptir. Retikülin fibrozisi küçük bir grup hastada izlenebilmektedir (123).

MDS/MPN-SF3B1-T için spesifik bir immünofenotipik özellik olmamakla beraber diğer MDS/MPN grubu neoplazilere benzer şekilde hematopoietik kök hücre neoplazisine işaret eden akım sitometride CD34+ hematopoietik prekürsör hücre anomalileri bulundurulur. Ek olarak nötrofillerde myeloperoksidaz ekspresyon azalması veya kaybı izlenebilir.

ICC tanı kriterleri:

- Trombositoz ( $\geq 450 \times 10^9$  /L)
- Anemi (sınır MDS sınırları ile aynı)
- $< 1\%$  periferik kan ve  $< 5\%$  KİB blast oranı
- $VAF \geq 10\%$  *SF3B1* mutasyonu ve buna eşlik eden başka bir myeloid neoplazi ilişkili mutasyon/sitogenetik değişiklik olmayışı
- Yakın zamanlı sitotoksik terapi veya büyüme faktörü tedavisi öyküsü olmaması

- *BCR::ABL1* dahil tirozin kinaz yolağı ilişkili olabilecek veya eozinofili ilişkili olabilecek genlerde mutasyon olmaması
- MPN, MDS veya diğere MDS/MPN tanısı olmaması

Tanı sırasında poliklonal olan ve ring sideroblastlar ile ilişkili olabilecek durumlar ve reaktif trombositoz nedenleri ekarte edilmelidir. Ayrıca sitotoksik terapiye maruz kalma öyküsü MDS/MPN-SF3B1-T tanısını ekarte ettirir. Tanı sırasında trombositoz ve  $\geq 15\%$  ring sideroblast bulunduran MDS/MPN grubu bir olguda *SF3B1* mutasyonu gösterilemezse WHO 2022 sınıflamasına göre MDS/MPN, NOS tanısı alırken ICC 2022 sınıflamasına göre MDS/MPN-RS-T tanısı alır.

Moleküler analizde *SF3B1* mutasyonu ile birlikte *JAK2 p.V617F*, *TET2*, *ASXL1*, *DNMD3A*, *SETBP1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*, *EZH2*, *IDH2*, *ETV6*, *RUNX1*, *CBL*, *CALR* ve *MPL* genlerinde de mutasyonlar bulunabilir (121). MDS-SF3B1 tanısı almış ve *JAK2 p.V617F* veya eşdeğere bir mutasyon bulunduran ve bu nedenle trombositoza sahip olgularda klonal evrim sonucu MDS/MPN-SF3B1-T geliştiğı WHO 2022 sınıflamasına göre kabul edilebilirken ICC 2022 sınıflaması bu konuda net bir yargıda bulunmamaktadır.

Tüm MDS/MPN tipleri içerisinde MDS/MPN-SF3B1-T olguları ortalama 76-128 aylık bir sağkalım ile en iyi prognoza sahiptir (124). *ASXL1* çerçeve kayması ve non-sense mutasyonları, hemoglobin düşüklüğü ( $\leq 10\text{g/dL}$ ) ve anormal karyotip bağımsız kötü prognostik indikatörlere dir. Anormal karyotip, *ASXL1* ve/veya *SETBP1* mutasyonları ve hemoglobin seviyesini baz alan bir risk sınıflaması Patnaik et al. tarafından önerilmiş (**Tablo 13**) ancak henüz geniş kitleler tarafından kabul edilmemiştir. Bu skorlama sistemine göre 0 puan alan grup düşük riskli, 1 puan alan grup orta riskli ve  $\geq 2$  puan alan grup yüksek risklidir (122).

**Tablo 13:** Patnaik et al.'ın sunduğı MDS/MPN-SF3B1-T risk skorlama sistemi

Kriterler	Puan
Anormal karyotip	2
ASXL1 ve/veya SETBP1 mutasyonu	1
Hb < 10 mg/dl	1

#### 4.2.5.4. Myelodisplastik Sendrom/Myeloproliferatif Neoplazi, NOS

Displastik ve proliferatif özellikleri olan ancak diğer tanımlanmış MDS/MPN grubu neoplazi kriterlerini karşılamayan olgular için kullanılan MDS/MPN, NOS tanımından WHO 2016 sınıflamasında bulunan “sınıflanamaz” terimi kaldırılmıştır. Kemik iliği ve periferik kan ile birlikte çeşitli ekstramedüller dokuları da etkileyen bu tablo klinik olarak spesifik bir bulgu göstermez.

İzokromozom 17q sitogenetiğine sahip olgular ICC 2022 sınıflamasında ayrı bir alt grup olarak belirtilir. ICC MDS/MPN, NOS tanı kriterleri:

- Diğer MDS, MPN, MDS/MPN tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan hem miyeloproliferatif hem myelodisplastik özellikleri olan neoplazi
- MDS ile aynı sınırlara sahip sitopeni
- Kemik iliği ve periferik kanda <%20 blast oranı
- Trombositoz ( $\geq 450 \times 10^9 /L$ ) ve/veya lökositoz ( $\geq 13 \times 10^9 /L$ )
- Klonalite varlığı: klonal sitogenetik anormal/somatik mutasyon(lar), bu kanıtlanamıyor ise bulguların persistan olması ve diğer tüm etyolojik nedenlerin (sitotoksik tedavi öyküsü vb.) ekartasyonu
- Eozinofili veya tirozin kinaz füzyonu ilişkili olabilecek genetik anormali, *BCR::ABL1*, t(3;3), inv(3) veya del(5q) olmayışı

ICC i(17q) ile karakterli MDS/MPN, NOS tanı kriterleri:

- Genel olarak MDS/MPN, NOS tanı kriterlerinin karşılanması
- Lökositoz ( $\geq 13 \times 10^9 /L$ )
- MDS ile aynı sınırlara sahip sitopeni
- Kemik iliği ve periferik kanda <%20 blast oranı
- Non-segmente veya psödo-Pelger-Huët anormalili nötrofiller ile disgranülopoiezis
- İzole i(17q) veya buna -7/del(7q) harici başka bir sitogenetik anormali ile birlikte i(17q)
- Eozinofili veya tirozin kinaz füzyonu ilişkili olabilecek genetik anormali, *BCR::ABL1*, t(3;3), inv(3) veya del(5q) olmayışı
- MDS/MPN özelliklerini açıklayabilecek yakın zamanlı sitotoksik tedavi veya büyüme faktörü tedavi öyküsü bulunmaması

Ortalama 70 yaş popülasyonu ve baskın olarak erkekleri etkileyen bu grubun nadir bir antite olması beklenir, sınıflandırılmayan tüm olguları kapsayan bir şemsiye tanı olarak kullanılmamalıdır (125).

Spesifik bir genetik değişiklik bulunmamakla birlikte olguların yaklaşık yarısı kompleks karyotipe sahiptir. Görülen çeşitli değişiklikler içerisinde izokromozom 17q'ya sıklıkla *SRSF2* ya da *SETBP1* mutasyonları eşlik eder ve kötü prognostiktirler (126). *TET2*, *NRAS*, *RUNX1*, *CBL*, *SETBP1* ve *ASXL1* en sık mutasyon bulunduran genlerdendir. Vakaların küçük bir kısmında ise mono- veya bi- allelik *TP53* mutasyonu izlenir (36).

Bu nadir neoplazi grubunun prognozuna dair bilgiler oldukça sınırlıdır. Sağkalım ortalama 12-24 ay arasındadır. Prognoz değişkendir ve belirsizliği, IPSS-R skorlaması da dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılan prognostik skorlama sistemlerinde alt grupların yetersizliği nedeniyle daha da artmaktadır (127).

#### 4.3. Myeloid Neoplazilerin Patogenezinde Rol Oynayan/Oynayabilecek Genler

Çalışma çerçevesinde incelenmiş genler rol aldıkları yolaklar ve görevler üzerinden **Tablo 14**'te sınıflandırılmıştır.

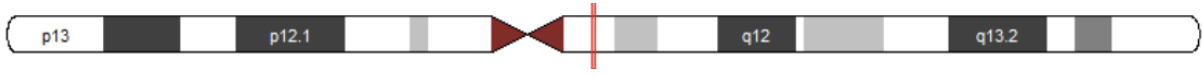
**Tablo 14:** Myeloid neoplazilerin patogenezinde rol oynayan/oyunabilecek ve bu çalışma çerçevesinde irdelenmiş genlerin görevlerine yönelik sınıflama

KME	TR	HSD	ERK	PO	EM	PTK	RAS	SK	TS
ASXL1	ATRX	CBL	CSF1R	DDX41	DNMT3A	JAK1	KRAS	SF3B1	PTEN
BCOR	CALR	IDH1		MPL	EP300	JAK2	NF1	SRSF2	TP53
EZH2	CEBPA	IDH2			RUNX1	JAK3	NRAS	U2AF1	
	CUX1	NOTCH1			TET2			ZRSR2	
	CREBBP	STAG2							
	GATA2	XPO1							
	PHF6								
	SETBP1								

KME: Kromatin modifiye ediciler, TR: Transkripsiyon regülatörleri, HSD: Hücrel sinyalizasyon düzenleyiciler, ERK:ERK yolağında görev alan genler, PO: Onkogen/Protoonkogen, EM: Epigenetik modifikatör, PTK: Protein tirozin kinaz ailesi, RAS: RAS yolağında görevli genler, SK: Splicing kompleks, TS: Tümör supressör gen

### 4.3.1. ASXLI

20. kromozomun uzun kolunda yerleşimli *ASXLI* geninin (Şekil 3.1) kodladığı protein, homeotik ve diğer lokusların stabil baskılanmasının sürdürülmesi için gerekli olan Polycomb protein grubunun bir üyesidir. Proteinin lokalize alanlarda, bazı genlerin transkripsiyonunu artırırken diğer genlerin transkripsiyonunu baskıladığı düşünülmektedir (128).



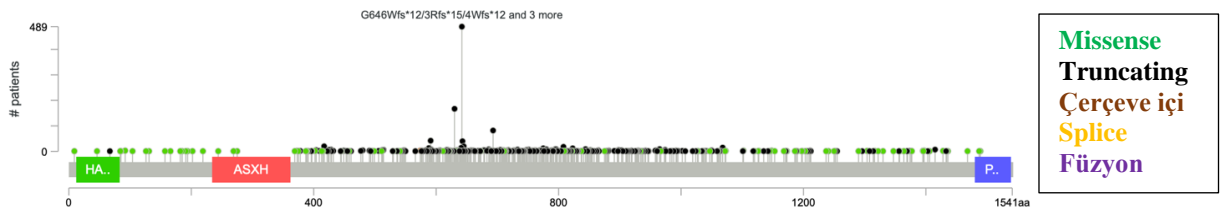
Şekil 3.1: *ASXLI* geninin 20. kromozom üzerinde yerleşimi (129)

Bu gen tarafından kodlanan protein, nükleer reseptör ortak aktifleştirici 1 ile işbirliği içinde retinoik asit reseptörü için ligand bağımlı ko-aktivatör olarak işlev görür. Bu gendeki mutasyonlar AML, MDS, MPN ve KMML ile ilişkilidir (Şekil 2.2). Mutasyonları genellikle truncating özellikte olup ekzon 12'de meydana gelir (128).

*ASXLI* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 3.2'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- MDS
- Nötrofil ile seyreden MDS/MPN (ICC-2022: atipik KML)
- Agresif sistemik mastositoz



Şekil 3.2: *ASXLI* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (130)

### 4.3.2. ATRX

X kromozomu uzun kolunda yerleşimli bu gen (Şekil 4.1) tarafından kodlanan protein, nükleer matriksi ve kromatin ilişkisini düzenler, hücre döngüsüne bağlı fosforilasyona

uğrayarak mitozun interfaz evresi ve kromozomal ayrışmasında, gen regülasyonunda rol oynar (131).



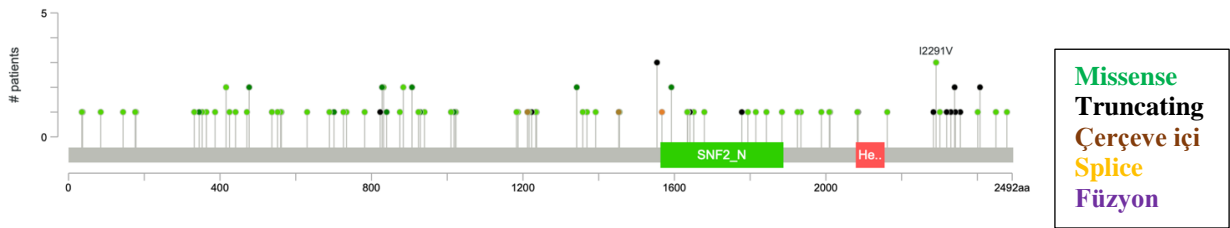
Şekil 4.1: *ATRX* geninin X kromozomu üzerinde yerleşimi (132)

*ATRX* mutasyonları MDS popülasyonunda %0.5 sıklıkla görülür ve nadir bir alt tür olan  $\alpha$ Talasemi ilişkili MDS'ye neden olur (133).

*ATRX* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 3.2'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- $\alpha$ Talasemi ilişkili MDS
- $\alpha$ Talasemi X'e bağlı zihinsel yetersizlik sendromu
- Pankreatik nöroendokrin tümörler
- Glial tümörler
- AML



Şekil 4.2: *ATRX* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (134)

### 4.3.3.BCOR

X kromozomunun kısa kolunda yerleşimli *BCOR* geni (Şekil 5.1) tarafından kodlanan protein, germinal merkez oluşumu için gerekli olan ve apoptozu etkileyebilen bir transkripsiyon baskılayıcısı olarak *BCL6* ile birlikte çalışır (135).

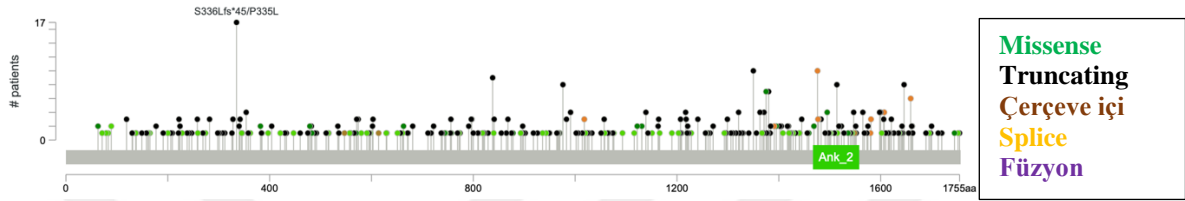


Şekil 5.1: *BCOR* geninin X kromozomu üzerinde yerleşimi

*BCOR* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar **Şekil 5.2**'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- Berrak hücreli renal hücreli karsinoma
- AML
- B hücreli lenfomalar



**Şekil 5.2:** *BCOR* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (136)

#### 4.3.4. *CALR*

19. kromozomun kısa kolunda yer alan Kalretikülin (*CALR*) geninin (**Şekil 6.1**) öncelikle endoplazmik retikulumda bulunan ve hücre adhezyonu da dahil olmak üzere çeşitli hücresel işlemlerde yer alan bir şaperon proteinidir. Ayrıca proteinlerin katlama kontrolünde ve kalsiyum homeostazisinde görev yapar. Kalretikülin ayrıca transkripsiyon düzenlemesinde ve maternal gen ekspresyonunun düzenlenmesinde görevlidir (137).



**Şekil 6.1:** *CALR* geninin 19. kromozom üzerinde yerleşimli (138)

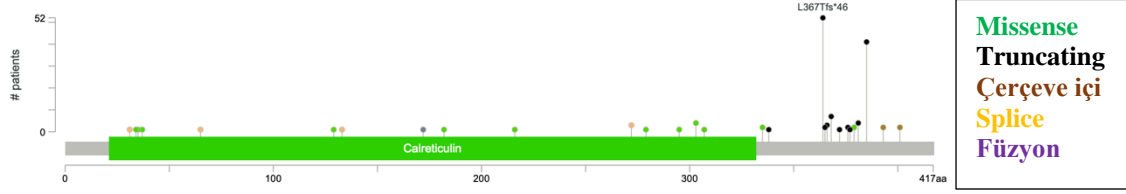
*CALR* mutasyonları taşıyan miyeloproliferatif neoplazili olgular diğer olgulara göre yüksek trombosit sayısı ve daha düşük hemoglobin seviyelerine sahiptir (139).

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- Myeloproliferatif hastalıklar
- Budd-Chiari sendromu

- Sistemik lupus eritematozus

*CALR* mutasyonları taşıyan miyeloproliferatif neoplazili olgular diğer olgulara göre yüksek trombosit sayısı ve daha düşük hemoglobin seviyelerine sahiptir (139).



**Şekil 6.2:** *CALR* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (140)

#### 4.3.5. *CBL*

11. kromozomun uzun kolunda yer alan *CBL* geni (**Şekil 7.1**) CBL proteini başlıca bir E3 ubiquitin ligazı olarak işlev görür ve çeşitli reseptör protein tirozin kinaz sinyal yollarının negatif düzenleyicisi olarak hareket eder. Bu, reseptörleri parçalanmaya sürükler ve aynı zamanda tirozin fosforilasyonuna bağlı sinyalleşmede bir adaptör protein olarak görev yapar. Bu genin, AML dahil birçok kanserde mutasyona veya translokasyona uğradığı bulunmuştur (6).

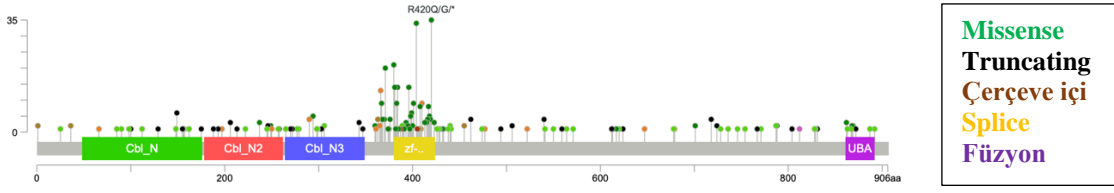


**Şekil 7.1:** *CBL* geninin 11. kromozom üzerinde yerleşimi (141)

*CBL* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar **Şekil 7.2**'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

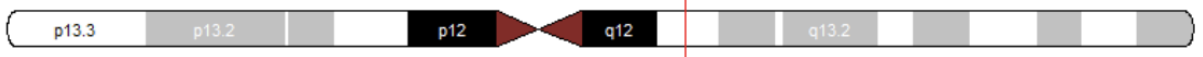
- Çeşitli lenfomalar
- Juvenil myelomonositik lösemi



Şekil 7.2: *CBL* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (142)

#### 4.3.6. CEBPA

19. kromozomun uzun kolunda yer alan *CEBPA* geni (Şekil 8.1) hücre döngüsü düzenlenmesinde görevli olan genlerin ekspresyonunu modüle eder. Mutasyonu AML gelişimi ile ilişkilidir. *CEBPA* mutasyonu özellikle sitogenetiği normal olan AML olgularında araştırılmalıdır (143).

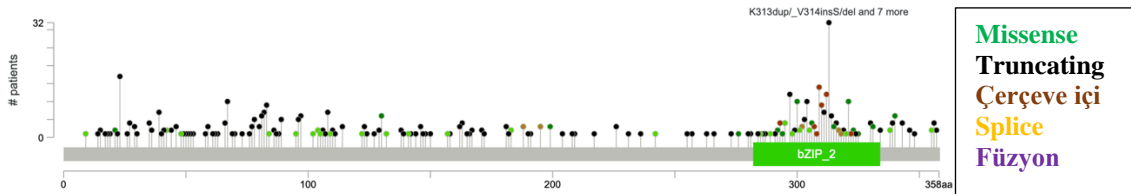


Şekil 8.1: *CEBPA* geninin 19. kromozom üzerinde yerleşimi (144)

*CEBPA* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 8.2'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- AML
- Ağır konjenital nötrojeni

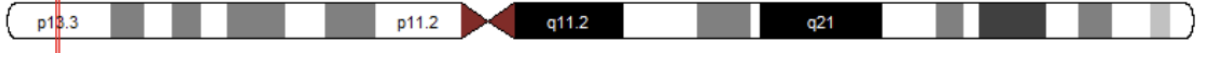


Şekil 8.2: *CEBPA* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (145)

#### 4.3.7. CREBBP

16. kromozomun kısa kolunda yer alan *CREBBP* geni (Şekil 9.1) birçok farklı transkripsiyon faktörünün transkripsiyonel ortak aktivasyonunda rol oynar. İlk olarak cAMP-

yanıt elemanı bağlayıcı proteine (CREB) bağlanan bir nükleer protein olarak izole edilen bu genin, artık kromatin yeniden yapılanmasını transkripsiyon faktörüyle birleştirerek embriyonik gelişim, büyüme kontrolü ve homeostazda kritik roller oynadığı bilinmektedir. Bu geni içeren kromozomal translokasyonlar, AML ile ilişkilendirilmiştir (146, 147).

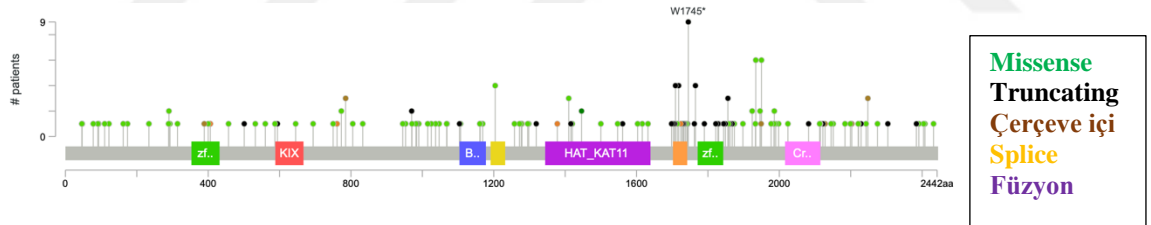


Şekil 9.1: *CREBBP* geninin 16. kromozom üzerinde yerleşimi (148)

*CREBBP* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 8.2’de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- Rubinstein-Taybi sendromu
- Non-Hodgkin lenfoma
- AML
- ALL



Şekil 9.2: *CREBBP* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (149)

#### 4.3.8. *CSF1R*

5. kromozomun uzun kolunda yer alan *CSF1R* geni (Şekil 10.1) tarafından kodlanan protein, makrofajların üretimini, farklılaşmasını ve fonksiyonunu kontrol eden bir sitokin olan koloni uyarıcı faktör 1'in reseptörüdür. Bu reseptör, bu sitokinin biyolojik etkilerinin çoğuna aracılık eder. Bu gendeki mutasyonlar miyeloid maligniteye yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir.



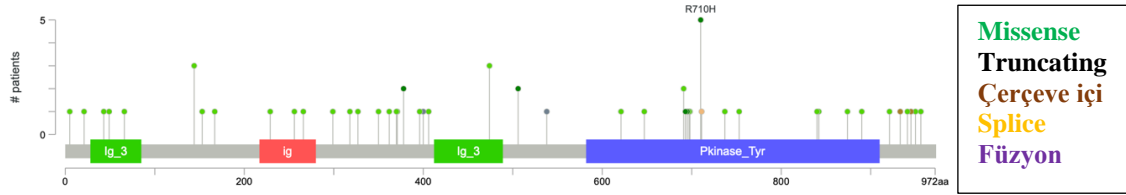
Şekil 10.1: *CSF1R* geninin 5. kromozom üzerinde yerleşimi (150)

Somatik mutasyonları çeşitli çalışmalar ile myelodisplastik ve lösemik tablolarda gösterilmiştir. Bunlar en yaygın KML ve AML-M4'te izlenir (151). Hodgkin lenfomada Reed Sternberg hücreleri *CSF1R* anormal aktivasyonu gösterir. Bu aktivasyon sırasında gen doğal başlangıç bölgesinden farklı, normalde epigenetik değişiklikler ile kapanmış olması beklenen alternatif bir başlangıç bölgesi ile aktive olur. Bu transkriptler benzer şekilde anaplastik büyük hücreli lenfomada da gözlenmiştir (152).

*CSF1R* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar **Şekil 10.2**'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- MPN'ler
- Anaplastik büyük hücreli lenfoma
- Tenosinoviyal dev hücreli tümör
- Frontotemporal demans



**Şekil 10.2:** *CSF1R* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (153)

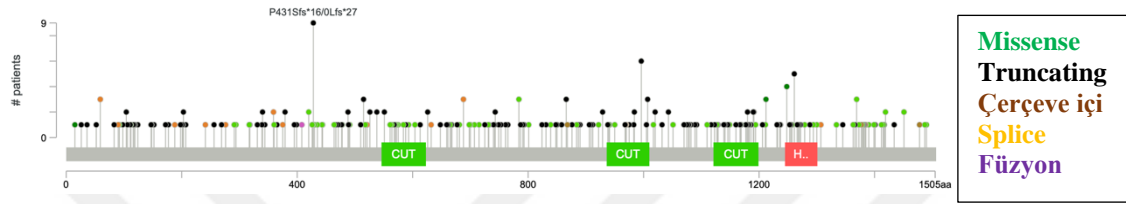
#### 4.3.9. *CUX1*

7. kromozomun uzun kolunda yer alan *CUX1* geni tarafından kodlanan protein, DNA bağlayıcı proteinlerin homeodomain ailesinin bir üyesidir. Gen ekspresyonunu, morfogenezini ve farklılaşmasını düzenleyebilir ve ayrıca hücre döngüsünün ilerlemesinde (G1'den S'e geçiş) rol oynar. Nöronal farklılaşmayı kontrol eder (154). CDP promoter bölgesini baskılayan *CUX1* gen mutasyonlarında CDP aşırı ifadesi gözlenir ve bu durum melanom, kolon kanseri ve diğer çeşitli tümörlerde gözlenen HLA-B lokusunun selektif down-regülasyonuna yol açar. Bu değişimin T hücre aracılı lizise karşı azalmış duyarlılığa neden olabileceği öne sürülmektedir (155).

*CUX1* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar **Şekil 11**'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- Myelofibrozis
- Leiomyoma
- Endometriyal karsinom



**Şekil 11:** *CUX1* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (156)

#### 4.3.10. *DDX41*

5. kromozomun uzun kolunda yerleşen *DDX41* geni translasyonun başlatılması, nükleer ve mitokondriyal spicing; ribozom ve spliceozom düzenlenmesi gibi RNA ikincil yapısının değiştirilmesini içeren bir dizi hücresel süreçte rol oynar.

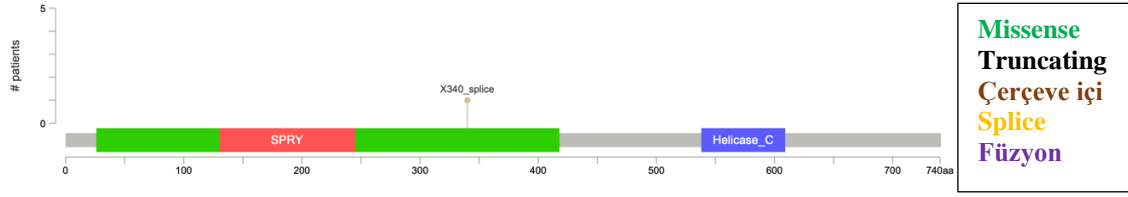
MDS/AML olguları arasında özellikle del(5q) bulunduranlarda artmış mutasyon prevalansı bildirilmiştir. Ek olarak *DDX41* mutasyonu bulunduran myeloid neoplazili olgular daha kötü sağkalım göstermektedirler. Tümör baskılayıcı olduğu düşünülen bu genin baskılanması proliferasyon artışı, koloni oluşumunun uyarılması, hücre diferansiyasyonunun bozulması, apoptoza direnç ve büyüme faktörlerine artmış duyarlılık ile ilişkilendirilmektedir (157).

*DDX41* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar **Şekil 12**'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- Ailesel myeloproliferatif/lenfoproliferatif neoplaziler
- MDS

- AML
- Down sendromu ilişkili AML



Şekil 12: *DDX41* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (158)

#### 4.3.11. *DNMT3A*

2. kromozomun kısa kolunda yerleşimli *DNMT3A* geni (Şekil 13.1) *EZH* geni ile birlikte, de-novo metilasyonda görevli olduğu düşünülen bir DNA metiltransferazı kodlar. AML'de tekrarlayan mutasyona uğradığı belirlenen birkaç epigenetik değiştiriciden biridir.

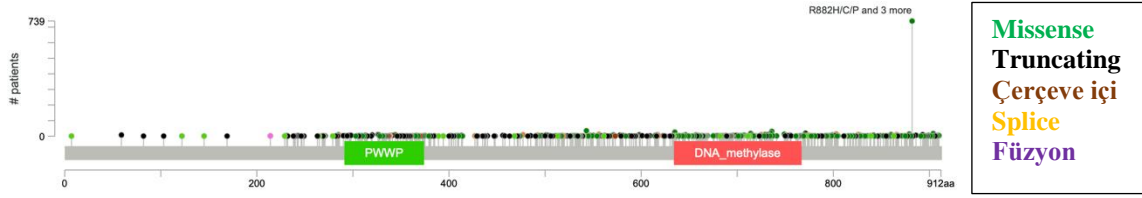


Şekil 13.1: *DNMT3A* geninin 2. kromozom üzerinde yerleşimi (159)

Sitogenetik olarak normal AML olgularında izlenir. Mutasyonları kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir ve *FLT3* mutasyonu bulunduran ve iyi klinik gidiş göstermesi beklenen olgularda tabloya eklendiğinde sağkalım süresini beklenen sürenin dörtte birine kadar düşürebilir (160). *DNMT3A* mutant olgular mutant olmayanlara göre daha ileri yaşta ve daha çok promonositik/monositik diferansiasyon göstermektedir (161). *DNMT3A* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 13.2'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- AML-MR
- AML
- Sporadik feokromasitoma
- Paraganglioma



Şekil 13.2: *DNMT3A* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (162)

#### 4.3.12. *EP300*

22. kromozomun uzun kolunda yer alan *EP300* geni (Şekil 13.1) transkripsiyonu ile oluşan protein, kromatin yeniden yapılanması yoluyla transkripsiyonu düzenleyen histon asetiltransferaz olarak işlev görür ve hücre çoğalması, farklılaşmasında görev alır. cAMP geninin düzenlenmesine aracılık eder. Aynı zamanda HIF1A'nın ortak aktivatörü olarak da tanımlanmıştır ve dolayısıyla vasküler endotelial büyüme faktörü gibi hipoksi ile indüklenen genlerin uyarılmasında rol oynar (163).

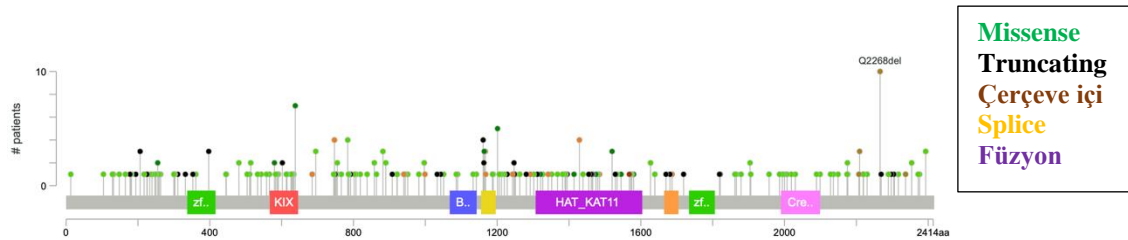


Şekil 14.1: *EP300* geninin 22. kromozom üzerinde yerleşimi (164)

*EP300* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 14.2'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- AML-M5
- Rubinstein-Taybi sendromu
- Kolorektal kanserler



Şekil 14.2: *EP300* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (165)

### 4.3.13. EZH2

7. kromozomun uzun kolunda yer alan *EZH2* geni (Şekil 15.1) polycomb grubu (PcG) ailesinin bir üyesini kodlar. PcG ailesi üyeleri, ardışık hücre nesilleri boyunca genlerin transkripsiyonel baskılayıcı durumun korunmasında rol oynayan multimerik protein kompleksleri oluşturur (166).

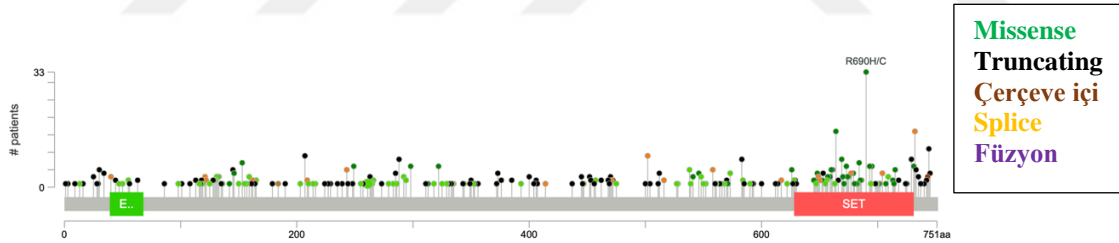


Şekil 15.1: *EZH2* geninin 7. kromozom üzerinde yerleşimi (167)

*EZH2* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 15.2’de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- B hücreli non-Hodgkin lenfomalar
- Mantle zon lenfoma
- Deri melanomu



Şekil 15.2: *EZH2* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (168)

### 4.3.14. GATA2

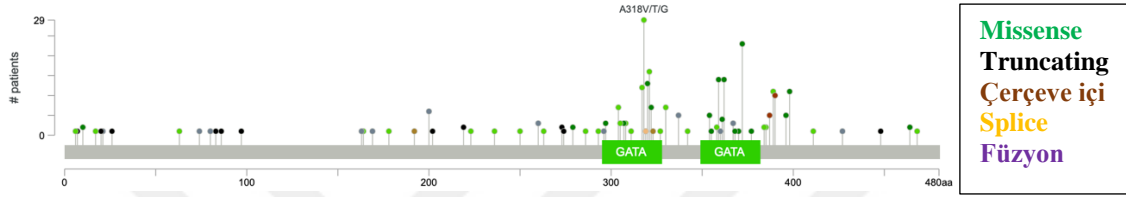
3. kromozomun uzun kolunda yer alan *GATA2* geni hedef genlerin promotör bölgelerinde bağlandıkları ortak nükleotid sekansı olarak adlandırılan çinko-parmak transkripsiyon faktörlerinden oluşan GATA ailesinin bir üyesini kodlar. Kodlanan protein hematopoietik, endokrin hücre gelişimi ve çoğalmasında rol oynayan genlerin transkripsiyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar (169).

*GATA2* somatik mutasyonları KML blastik evresinde %9.41 oranında görülürken kronik fazda görülmez. *GATA2* mutasyonları olan hastalar, blastik fazda diğer KML hastalarına kıyasla daha kötü bir prognoza sahiptir. Bu veriler, *GATA2* mutasyonlarının KML hastalarının

bir alt grubunda akut myeloid transformasyonda rol oynadığını güçlü bir şekilde göstermektedir (170). *GATA2* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar **Şekil 16**'da gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- MDS
- AML
- KMML



**Şekil 16:** *GATA2* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (171)

#### 4.3.15. *IDH1*

2. kromozomun uzun kolunda bulunan *IDH1* geni (**Şekil 17.1**) tarafından kodlanan protein, sitoplazmada ve peroksizomlarda bulunan NADP'ye bağımlı izositrat dehidrojenazdır. Mutasyonları sarkomlar, hematolojik maligniteler, kolon kanseri ve beyin kanseri dahil olmak üzere bir dizi kanser türünde gözlemlenmiştir. Mutasyonlar en sık R132'de görülür. Mutasyonların etkileri kanser türüne göre büyük ölçüde değişir. MDS ve AML'lerde, *IDH1* mutasyonları daha kötü sonuçlar, daha kısa genel sağkalım ve normal karyotip ile ilişkilendirilmiştir. Glioblastoma ve astrositomda ise *IDH1* mutasyonlarına sahip hastalar, mutasyonsuzlara göre daha iyi genel sağkalıma sahiptir. IDH mutasyonları sitogenetik olarak normal AML ile ilişkili iken, glioblastomada spesifik sitogenetik anormallikler, 1p ve 19q delesyonları ile ilişkilendirilmiştir (172, 173).

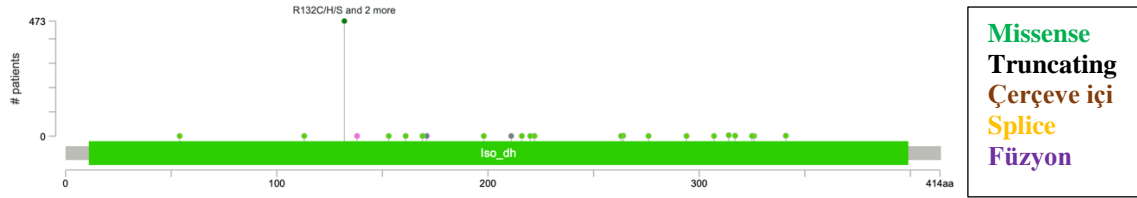


**Şekil 17.1:** *IDH1* geninin 2. kromozom üzerinde yerleşimi (174)

*IDH1* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar **Şekil 17.2**'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- AML-MR
- MDS
- Glioblastoma
- Astrojitoma



Şekil 17.2: *IDH1* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (175)

#### 4.3.16. *IDH2*

15. kromozomun uzun kolunda yer alan *IDH2* geni (Şekil 18.1) tarafından kodlanan protein, mitokondride bulunan NADP'ye bağımlı izositrat dehidrojenazdır. Ara metabolizmada ve enerji üretiminde rol oynar. Mutasyonları sarkomlar, hematolojik maligniteler, kolon kanseri ve beyin kanseri dahil olmak üzere bir dizi kanser türünde gözlemlenmiştir. Mutasyonlar en sık R172'de görülür. Mutasyonların etkileri kanser türüne göre büyük ölçüde değişir. MDS olgularında *IDH1* mutasyonları daha kötü sonuçlar, daha kısa genel sağkalım ve normal karyotip ile ilişkilendirilmiş olsa da prognostik belirteç olarak kullanımı halen tartışmalıdır. AML olgularında ise *IDH2* mutasyonları daha iyi sağkalım ile ilişkilendirilmektedir (176).



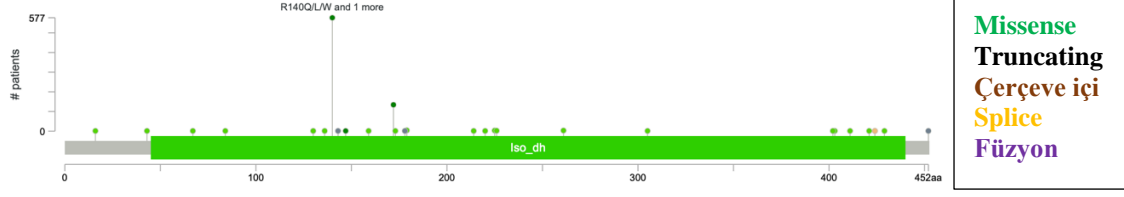
Şekil 18.1: *IDH2* geninin 15. kromozom üzerindeki yerleşimi (177)

*IDH1* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 18.2'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- AML-MR
- MDS
- Glioblastoma

- Astrositoma



Şekil 18.2: *IDH2* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (178)

#### 4.3.17. *JAK1*

1. kromozomun kısa kolunda yer alan *JAK1* geni (Şekil 19.1) bir protein-tirozin kinaz sınıfının üyesi olan membran proteinini kodlar. Kodlanan kinaz, STAT proteinlerini fosforile eder ve interferon- $\alpha/\beta$ , interferon- $\gamma$  ve sitokin sinyal iletiminde anahtar rol oynar. Bu gen, inflamasyona, epitelial yeniden yapılanmaya ve metastatik kanser ilerlemesine aracılık eden genlerin ekspresyonunu etkilemede çok önemli rol oynar. İnterlökin-6 (IL-6)/*JAK1*/STAT3 immün tepki ve inflamasyon tepkisinin önemli bir bileşenidir ve sitokin fırtınalarını hafifletmeye yönelik terapötik bir hedeftir (179, 180).

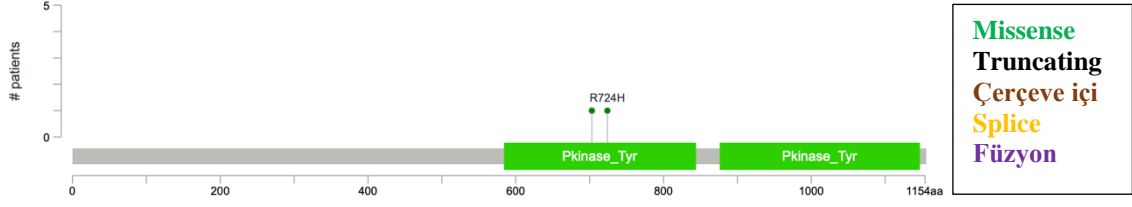


Şekil 19.1: *JAK1* geninin 1. kromozom üzerinde yerleşimi (181)

*JAK1* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 19.2'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- Akut lösemi
- Polistemia vera
- Down sendromu ilişkili akut megakaryoblastik lösemi
- Plazmablastik lenfoma



Şekil 19.2: *JAK1* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (182)

#### 4.3.18. *JAK2*

9. kromozomun kısa kolunda yerleşimli *JAK2* geni (Şekil 20.1) sitokin ve büyüme faktörü sinyal yollarında merkezi bir rol oynayan, non-reseptör tirozin kinazı kodlar. Birçok inflamatuvar hastalık ve malignite ile ilişkilidir. B ve T lenfositler, dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından immün yanıt veya inflamasyon oluşturmak için üretilen çok yönlü sitokin IL6'nın hedefidir. IL6/*JAK2*/STAT3 sinyal yollarının düzensizliği, hematopoietik kök hücrelerin proliferasyonuna ve miyeloproliferatif neoplazilerin gelişimine neden olur (183).

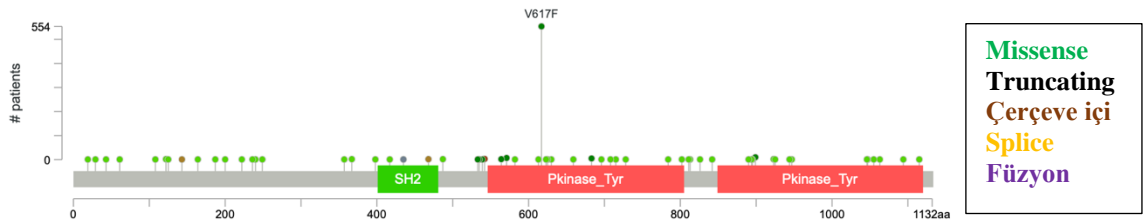


Şekil 20.1: *JAK2* geninin 9. kromozom üzerinde yerleşimi (184)

*JAK2* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 20.2'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- Polistemia vera
- Myelofibrozis
- AML



Şekil 20.2: *JAK2* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (185)

### 4.3.19. JAK3

19. kromozomun kısa kolunda yer alan *JAK3* geni (Şekil 21.1) tarafından kodlanan protein, sitokin reseptörünün aracılık ettiği hücre içi sinyal iletiminde rol oynayan tirozin kinazların Janus kinaz ailesinin bir üyesidir. Ağırlıklı olarak immün sistem hücrelerinde eksprese edilir ve interlökin reseptörleri tarafından tirozin fosforilasyonu yoluyla aktivasyonuna yanıt olarak bir sinyal iletir. Reseptör olmayan tirozin kinaz, hücre büyümesi, gelişimi veya farklılaşması gibi çeşitli işlemlerde rol oynar. Hem doğuştan hem de kazanılmış bağışıklıktaki temel sinyal olaylarına aracılık eder ve T hücrelerinin gelişimi sırasında hematopoiezde çok önemli bir rol oynar (186, 187).

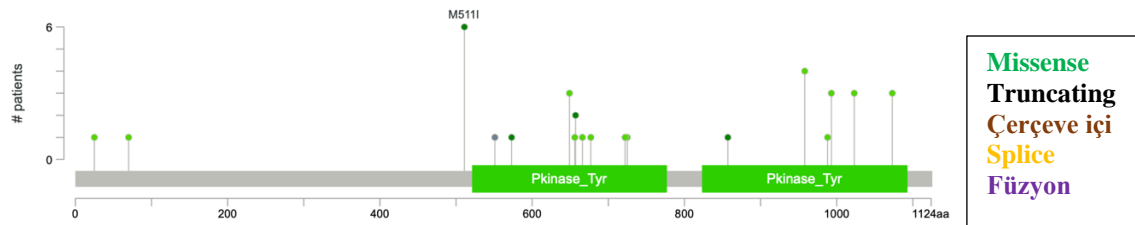


Şekil 21.1: *JAK3* geninin 19. kromozom üzerinde yerleşimi (188)

*JAK3* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 21.2'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- Ağır kombine immün yetmezlik
- NK hücreli enteropati
- MPN
- Akut megakaryositik lösemi
- Anaplastik büyük hücreli lenfoma



Şekil 21.2: *JAK3* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (189)

#### 4.3.20. KRAS

12. kromozomun kısa kolunda yer alan *KRAS* geni (Şekil 22.1) memeli RAS gen ailesinden bir Kirsten RAS onkogen homologu olan bu gen, GTPaz süper ailesinin üyesi olan bir proteini kodlar. Sıklıkla G12, G13 ve Q61 noktalarından birinde gerçekleşen nokta mutasyonu sonucu bir aminosit değişimi ile aktive olur (190). MDS'nin progresyonu ile görülen AML olgularında mutasyonları gösterilen *KRAS*'ın günümüzde AML gelişimi erken evreleride rol oynayabileceği düşünülmektedir (191).

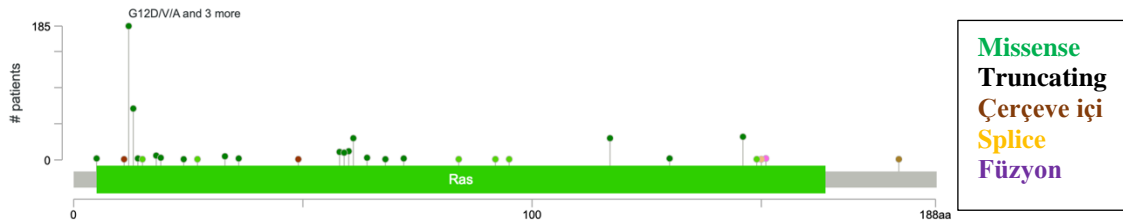


Şekil 22.1: *KRAS* geninin 12. kromozom üzerinde yerleşimi (192)

*KRAS* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 22.2'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- AML-MR
- Plazma hücreli neoplaziler
- Juvenil myelomonositik lösemi
- Çeşitli adenokarsinomlar



Şekil 22.2: *KRAS* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (193)

#### 4.3.21. MPL

1. kromozomun kısa kolunda yer alan *MPL* geni (Şekil 23.1) trombopoietin reseptörü kodlar. Bu, hematopoietik büyüme faktörüdür ve çeşitli hematopoietik progenitör hücrelerin ve

trombositlerin üretimini düzenler. Gen ilk kez hayvanlarda akut lösemiye sebep olan bir retrovirüs olarak tanımlandığı için myeloproliferatif lösemi (*MPL*) olarak adlandırılmıştır (194).

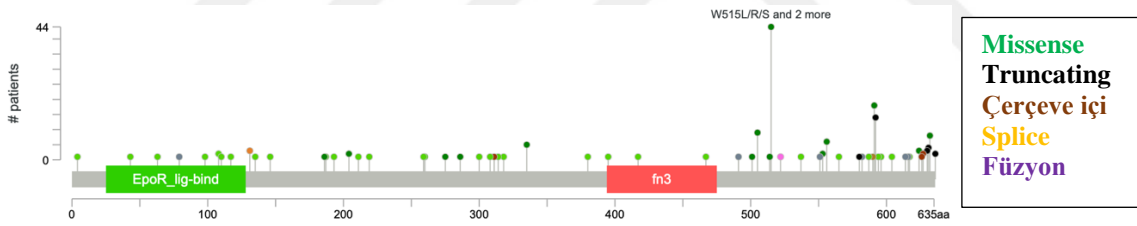


**Şekil 23.1:** *MPL* geninin 1. kromozom üzerinde yerleşimi (195)

*MPL* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar **Şekil 23.2**'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- Myelofibrozis
- Konjenital amegakaryositik trombositopeni
- Esansiyel trombositemi
- Trombositopeni



**Şekil 23.2:** *MPL* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (196)

#### 4.3.22. *NF1*

17. kromozomun uzun kolunda yerleşimli *NF1* gen (**Şekil 24.1**) ürünü, RAS sinyal iletim yoluyla negatif düzenleyici olarak çalışır. Bu genin mRNA'sı RNA düzenlemesine tabi tutulur ve bu da önceden oluşmuş çevirinin erken sonlanmasına neden olur (197).

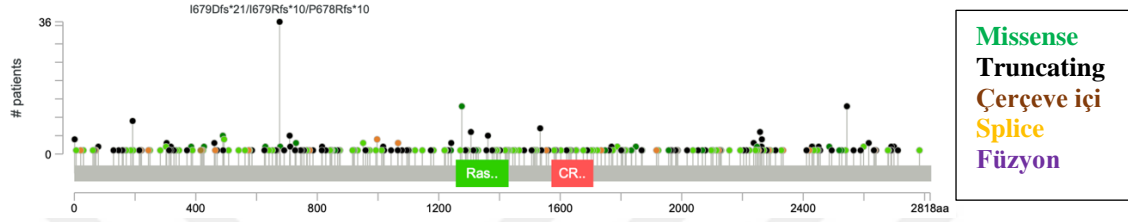


**Şekil 24.1:** *NF1* geninin 17. kromozom üzerinde yerleşimi (198)

*NF1* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 24.2’de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- Jüvenil myelomonositik lösemi
- Nörofibromatozis
- Watson sendromu



Şekil 24.2: *NF1* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (199)

#### 4.3.23. *NOTCH1*

9. kromozomun uzun kolunda yerleşimli *NOTCH1* geni (Şekil 25.1) NOTCH ailesinin bir üyesini kodlar. Notch sinyali, Notch ailesi reseptörlerinin ligandlarına bağlanarak fiziksel olarak bitişik hücreler arasındaki etkileşimleri düzenleyen bir hücrelerarası sinyal yoludur. Bu reseptör, bir çok hücre ve doku tipinin gelişiminde rol oynar (200).

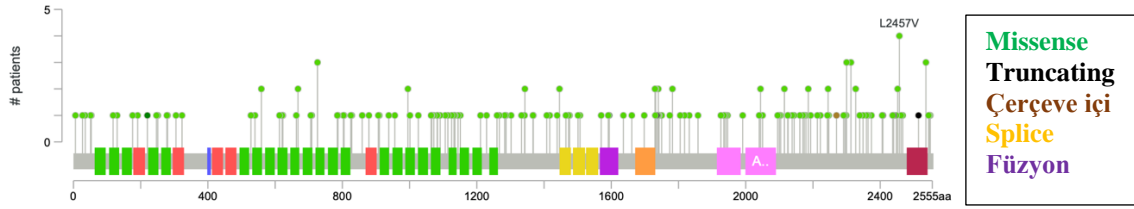


Şekil 25.1: *NOTCH1* geninin 9. kromozom üzerindeki yerleşimi (201)

*NOTCH1* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 25.2’de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- T-ALL
- KLL



Şekil 25.2: *NOTCH1* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (202)

#### 4.3.24. *NRAS*

1. kromozomun kısa kolunda yerleşimli *NRAS* geni (Şekil 26.1) golgi ile plazma zarı arasında mekik yapan bir zar proteinini kodlayan N-RAS onkogenidir. Sinyal iletimi aracılığıyla, protein hücrenin dışından çekirdeğine sinyal ileterek çalışır. Bu sinyaller, hücrenin büyümesini ve bölünmesini veya olgunlaşmasını ve özelleşmiş işlevler üstlenmesini (farklılaşma) yönlendirir (203).

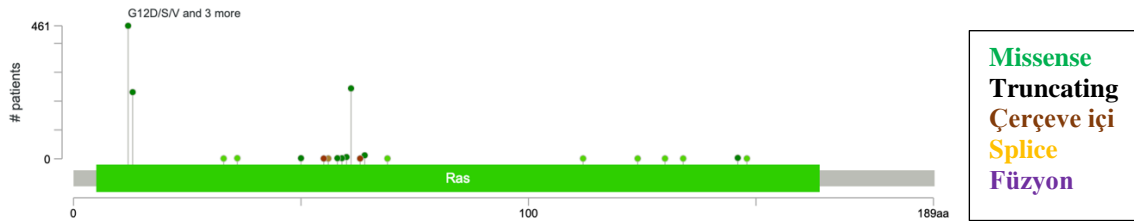


Şekil 26.1: *NRAS* geninin 1. kromozom üzerinde yerleşimi (204)

*NRAS* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 26.2’de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- Erdheim Chester hastalığı
- Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
- RAS ilişkili otoimmün lökoproliferatif hastalık



Şekil 26.2: *NRAS* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar

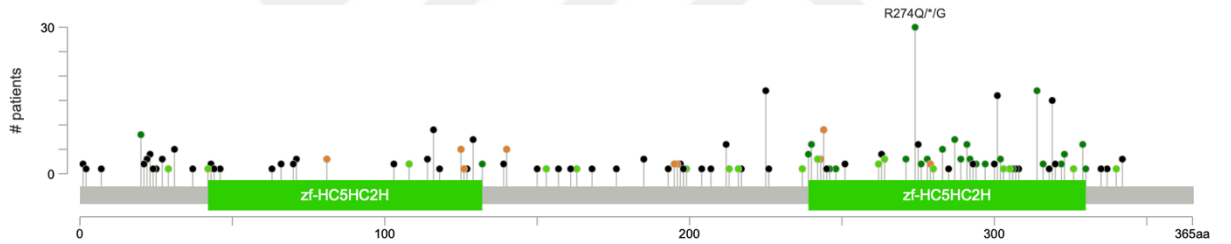
#### 4.3.25. *PHF6*

X kromozomunun uzun kolunda yer alan *PHF6* geni bitki homeodomain benzeri parmak (Plant Homeodomain-like Finger) ailesinin bir üyesidir. İki PHD tipi çinko parmak alanına sahip bir proteini kodlar. Bu protein nükleolusta bulunur ve transkripsiyonel düzenlemede potansiyel bir role sahiptir (205). İnsanlarda özellikle timositlerde ve CD4/CD8+ T hücrelerde eksprese edilir (206).

*PHF6* geninin hematolenfoid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar **Şekil 27**'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- Akut bifenotipik lösemi
- T/Myeloid mikst fenotipik akut lösemi
- MDS



**Şekil 27:** *PHF6* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (207)

#### 4.3.26. *PTEN*

10. kromozomun uzun kolunda yerleşimli *PTEN* geni (**Şekil 28.1**) çok sayıda kanserde yüksek frekansta mutasyona uğrayan bir tümör baskılayıcı genidir. Hücrelerdeki fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfatın hücre içi seviyelerini negatif olarak düzenler ve AKT/PKB sinyal yolunu negatif olarak düzenleyerek tümör baskılayıcı olarak işlev görür. PI3K/AKT/mTOR yolağının bir parçasıdır (208).

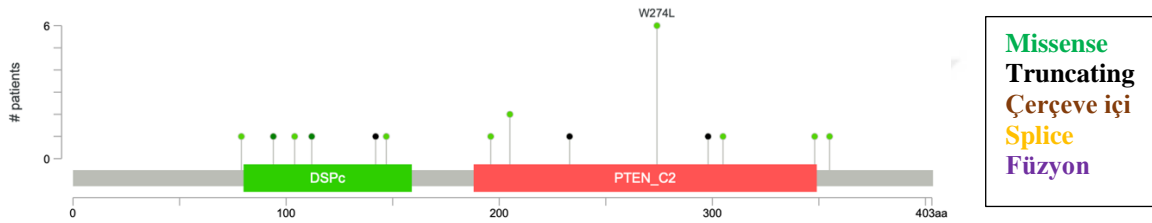


**Şekil 28.1:** *PTEN* geninin 10. kromozom üzerindeki yerleşimi (209)

*PTEN* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar **Şekil 28.2**'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- AML
- MDS
- Prostat kanseri
- Küçük hücreli karsinoma



**Şekil 28.2:** *PTEN* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (210)

#### 4.3.27. *RUNX1*

21. kromozomun uzun kolunda yer alan *RUNX1* geni (**Şekil 29.1**) birçok güçlendiricinin ve promotörün çekirdek elemanına bağlanan bir heterodimerik transkripsiyon faktörü olan “çekirdek bağlanma faktörü”nün alfa alt birimini kodlar. *RUNX1*, kofaktör *CBFB* ile kompleks oluşturan bir transkripsiyon faktörüdür. Bu kompleks, hematopoietik kök hücrelerin oluşumunda ve bunların miyeloid ve lenfoid hatlara farklılaşmasında rol oynayan *RUNX1* proteinine stabilite sağlar. *RUNX1* fonksiyonunun kaybının miyeloid ve lenfoid hatlar arasındaki farklılaşmayı bozduğu gösterilmiştir (211).

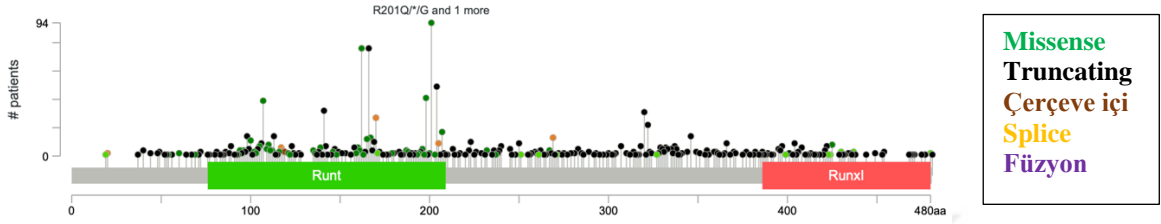


**Şekil 29.1:** *RUNX1* geninin 21. kromozom üzerindeki yerleşimi (212)

*RUNX1* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar **Şekil 29.2**'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- AML
- B-ALL
- KML
- MDS



Şekil 29.2: *RUNX1* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (213)

#### 4.3.28. *SETBP1*

18. kromozomun uzun kolunda yerleşimli *SETBP1* geni (Şekil 30.1) bir SET bağlama bölgesi dahil olmak üzere çeşitli motifler içeren bir proteini kodlar. Kodlanan proteinin, DNA replikasyonunda rol oynayan SET nükleer onkogenine bağlandığı gösterilmiştir. Somatik mutasyonu ile aktive olur. Aktivasyonu miyeloid lösemik dönüşüm, MDS gelişimi ve KMML'de kötü prognoz ile ilişkilidir (214).

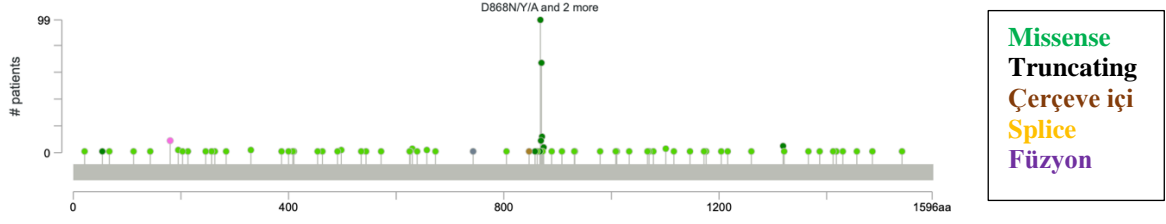


Şekil 30.1: *SETBP1* geninin 18. kromozom üzerinde yerleşimi (215)

*SETBP1* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 30.2'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- MDS/MPN
- KMML
- MDS-IB



Şekil 30.2: *SETBP1* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (216)

#### 4.3.29. *SF3B1*

2. kromozomun uzun kolunda yer alan *SF3B1* geni (Şekil 31.1) RNA spliceozomunun oluşması için gerekli olan komponentlerden birini kodlar. Böylelikle mRNA'nın işlenmesi ve olgunlaşmasında görev alır. Mutasyonları çeşitli myeloid neoplazide görülebilir. *SF3B1* mutasyonlarına sahip MDS hastalarının, mutasyonu bulundurmayan muadillerine göre daha iyi genel ve olaysız hayatta kalma oranlarına sahip oldukları bilinmektedir. Ek olarak, bu mutasyonlar, ring sideroblastlı MDS alt tipi ile ilişkilidir (217).

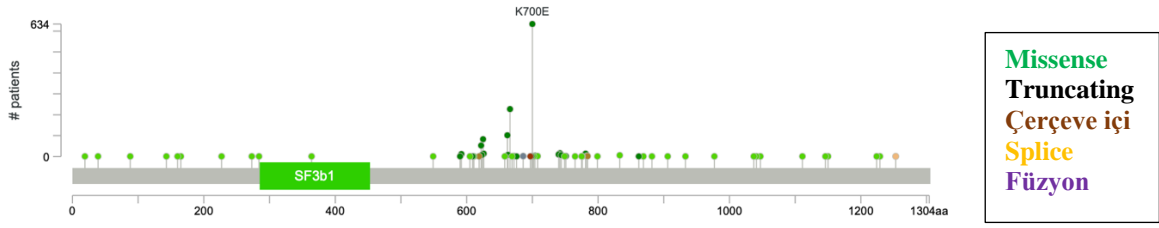


Şekil 31.1: *SF3B1* geninin 2. kromozom üzerinde yerleşimi (218)

*SF3B1* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 31.2'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- MDS
- KML
- KLL
- Meme kanseri
- Uveal melanom



Şekil 31.2: *SF3B1* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (219)

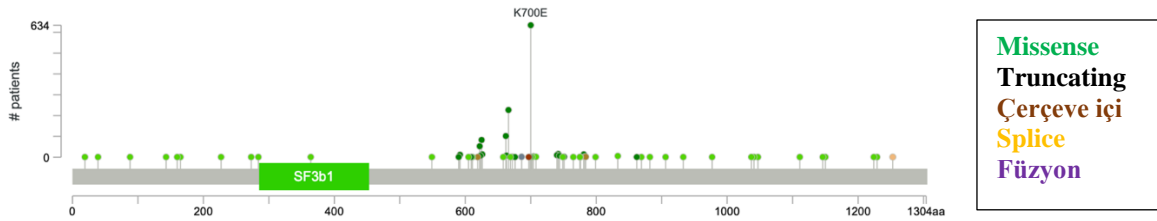
#### 4.3.30. *SRSF2*

17. kromozomun uzun kolunda yerleşimli *SRSF2* geni tarafından kodlanan protein, spliceozomun bir parçasını oluşturan serin/arginin (SR) açısından zengin pre-mRNA birleştirme faktörleri ailesinin bir üyesidir. mRNA birleştirilmesi için kritik olmasının yanı sıra, SR proteinlerinin aynı zamanda çekirdekte mRNA aktarımında ve translasyonda da rol oynadığı gösterilmiştir (220).

*SRSF2* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 32’de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- Nötrofil ile karakterli MDS/MPN (ICC: Atipik KML)
- AML
- KMML
- Myelofibrozis



Şekil 32: *SRSF2* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (221)

### 4.3.31. STAG2

X kromozomunun uzun kolunda yer alan *STAG2* geni (Şekil 33.1) tarafından kodlanan protein, hücre bölünmesi sırasında kardeş kromatidlerin ayrılmasını düzenleyen kohezın kompleksinin bir alt birimidir. Bu genin inaktivasyonu, kromatid yapışma kusurları ve anöploidi ile sonuçlanır (222).

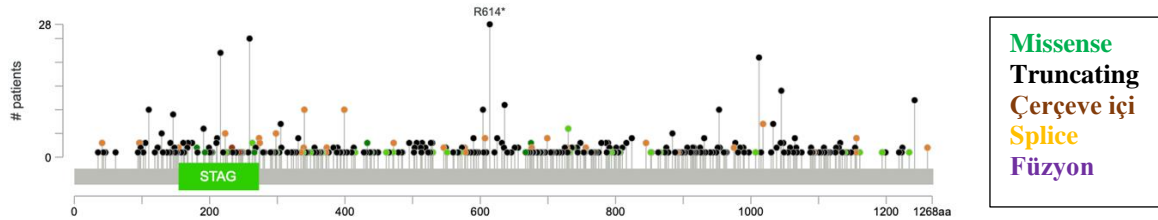


Şekil 33.1: *STAG2* geninin X kromozomu üzerinde yerleşimi (223)

*STAG2* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 33.2’de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- *BCR::ABL1* ilişkili AML
- MDS
- Holoprozensefali



Şekil 33.2: *STAG2* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (224)

### 4.3.32. TET2

4. kromozomun uzun kolunda yer alan *TET2* geni (Şekil 34.1) tarafından kodlanan protein, metilsitozinin 5-hidroksimetilsitosine dönüşümünü katalize eden bir metilsitozin dioksijenazdır. Kodlanan protein miyelopoiezde rol oynar ve bu gendeki kusurlar çeşitli miyeloproliferatif bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (225).

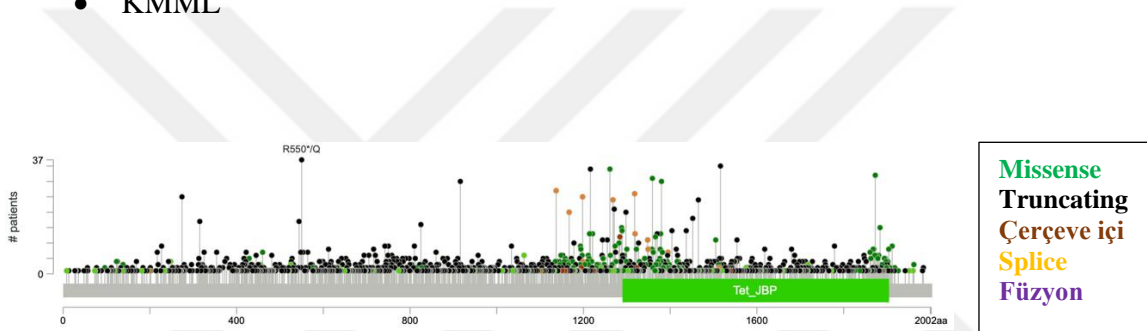


**Şekil 34.1:** *TET2* geninin 4. kromozom üzerinde yerleşimi (226)

*TET2* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar **Şekil 34.2**'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- MDS-IB
- Mastositoz
- Trombositoz
- KMML



**Şekil 34.2:** *TET2* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (227)

#### 4.3.33. TP53

17. kromozomun kısa kolunda yer alan *TP53* geni (**Şekil 35.1**) transkripsiyonel aktivasyon, DNA bağlanması ve oligomerizasyon alanlarını içeren bir tümör baskılayıcı proteini kodlar. Kodlanan protein, hedef genlerin ekspresyonunu düzenlemek için çeşitli hücresel streslere yanıt verir, böylece hücre döngüsünün durdurulmasını, apoptozu, yaşlanmayı, DNA onarımını veya metabolizmadaki değişiklikleri indükler (228).

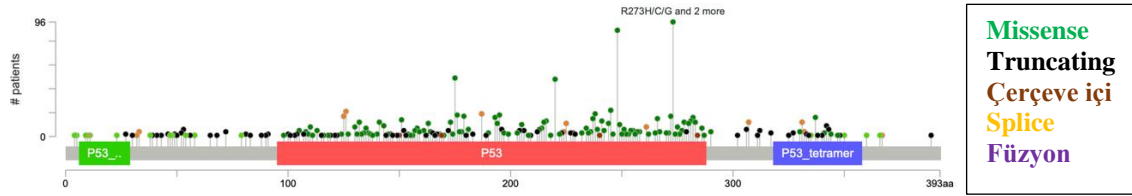


**Şekil 35.1:** *TP53* geninin 17. kromozom üzerinde yerleşimi (229)

*TP53* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar **Şekil 35.2**'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- Li-Fraumeni sendromu
- Hipodiploid AML
- MDS



Şekil 35.2: *TP53* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (230)

#### 4.3.34. *U2AF1*

21. kromozomun uzun kolunda yer alan *U2AF1* geni (Şekil 36.1) genlerin birleştirme faktörü SR ailesine aittir. Bir büyük ve bir küçük alt birimden oluşan U2 yardımcı faktörü, U2 snRNP'nin mRNA öncesi dal bölgesine bağlanması için gerekli olan, snRNP olmayan bir proteindir. Bu gen, büyük alt birim ile güçlendiricilere bağlı proteinler arasındaki etkileşimlere doğrudan aracılık ederek hem kurucu hem de güçlendiriciye bağımlı RNA birleştirmede kritik bir rol oynayan küçük alt birimi kodlar. MDS'de izlenen mutasyonları AML'ye dönüşüm riski ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte genel sağkalım etkisi bilinmemektedir (231, 232).

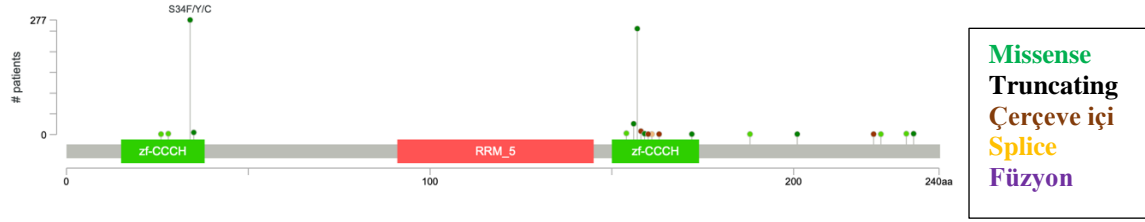


Şekil 36.1: *U2AF1* geninin 21. kromozom üzerinde yerleşimi (233)

*U2AF1* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 36.2'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- MDS
- KMML
- AML
- Uterin karsinosarkoma
- Pankreatik adenokarsinoma



Şekil 36.2: *U2AF1* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (234)

#### 4.3.35. *XPO1*

2. kromozomun kısa kolunda yerleşimli *XPO1* geni (Şekil 37.1) lösün açısından zengin nükleer export sinyaline bağımlı protein taşınmasına aracılık eden bir proteini kodlar. Siklin B, MPAK ve MAPKAP kinaz 2'nin lokalizasyonunu kontrol ederek çeşitli hücresel süreçlerin kontrolünde rol oynar (235).

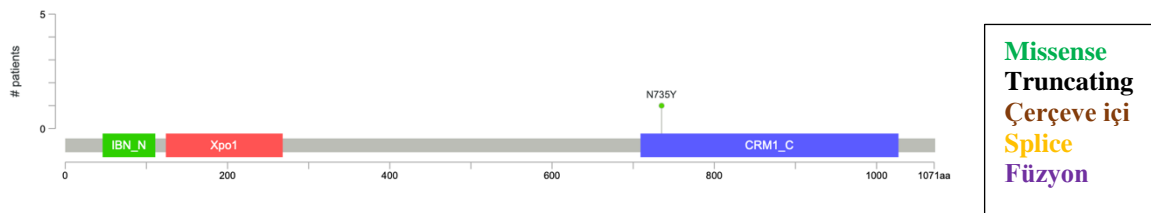


Şekil 37.1: *XPO1* geninin 2. kromozom üzerinde yerleşimi (236)

*XPO1* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar Şekil 37.2'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı bazı tablolar:

- Pediatrik AML
- Primer mediastinal B hücreli lenfoma
- KLL
- Mediastinal gri zon lenfoma



Şekil 37.2: *XPO1* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (237)

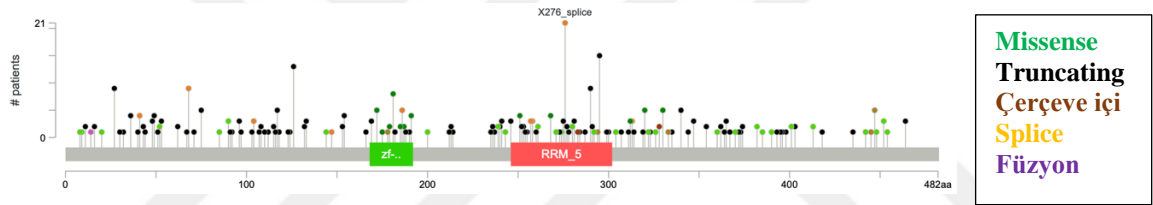
### 4.3.36. ZRSR2

X kromozomunun kısa kolunda yerleşimli *ZRSR2* geni önemli bir birleştirme faktörünü kodlar. Kodlanan protein, mRNA öncesi birleştirmede fonksiyonel bir 3' birleştirme bölgesinin tanınması için gerekli olan U2 yardımcı faktör heterodimeri ile birleşir ve spliceozom montajı sırasında ağ etkileşimlerinde bir rol oynayabilir (238).

*ZRSR2* geninin myeloid neoplazilerde bulundurabileceği mutasyonlar **Şekil 38**'de gösterilmiştir.

Patogenezinde rol oynadığı başlıca hastalıklar:

- MDS
- MDS/MPN



**Şekil 38:** *ZRSR2* geninin myeloid neoplazilerde gösterdiği mutasyonlar (239)

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından İ02-87-23 sayılı karar ile onaylanmıştır.

### 5.1. Olgu Seçimi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında, Kasım 2018 – Kasım 2022 yılları arasında incelenmiş kemik iliği biyopsi materyalleri arasından NGS yöntemi ile analiz yapılmış ve MDS, KMML, MDS/MPN tanısı almış tüm olgulara “Hastane Bilgi Sistemi” kayıtlarından ulaşılmıştır.

Taranan olgular içerisinde arşivimizde onam formu bulunan, tanı anı kemik iliği biyopsi materyaline ait H&E boyalı kesitleri ve hastane bilgi sisteminde klinik bilgileri bulunan, 18 yaşından büyük olguların ayrıntılı NGS verilerine “QIAGEN Clinical Interpretation Services” arşivinden ulaşılmış ve bu olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

Tanı anı kemik iliği biyopsi materyaline ait H&E boyalı kesitleri bulunmayan, hiçbir klinik bilgisine ulaşılamayan, NGS yöntemi ile araştırılmamış veya yeterli veri elde edilememiş, 18 yaşından küçük, hasta veya hasta yakınından alınmış aydınlatılmış onam formu olmayan vakalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilme koşullarını sağlayan 71 olgunun H&E boyalı kesitleri ve aspirasyon yaymaları patoloji arşivinden çıkartılarak EKC ve IK tarafından yeniden değerlendirilmiştir. NGS varyant analizlerine eş zamanlı olarak “QIAGEN Clinical Interpretation Services” kitaplığından ulaşılmıştır ve bu veriler de iki patolog (IK, EKÇ) tarafından, birlikte ve eş zamanlı olarak yeniden değerlendirilmiştir.

### 5.2. Histopatolojik Değerlendirme

Olguların H&E ve gümüş boyalı kesitleri kemik iliği sellülaritesi (% ve yaşa göre hipersellüler/normosellüler/hiposellüler), granülositer seride matürasyon (matür baskın/matür ve immatür eşit/immatür baskın), eritroid seri yoğunluğu (azalmış/normal/artmış), eritroid seri kümeleri (yok/var/genişlemiş), megakaryosit nükleus özellikleri

(monolobe/mikromegakaryosit/ayrık nükleus), megakaryositlerin dağılımı (dağınık/gevşek küme/sıkı küme), lenfosit dağılımı (Dağınık seyrek/topluluk oluşumu var), sinüsler (kapalı/açık/genişlemiş), kemik trabekülleri (incelmiş/normal/kalınlaşmış), retikülün lif varlığı (2005 European Consensus'a uygun olarak: Grade 1/2/3) kriterleri üzerinden değerlendirilmiştir (47).

Olguların Giemsa boyalı kemik iliği aspirasyon yaymaları sellülarite (Hiperselüler/normosellüler/hiposellüler), eritroid seri morfolojisi (displazi (sınır %10) var/yok), eritoid seri oranı (%), granülositer seri morfolojisi (displazi (sınır %10) var/yok), genç granülositer seri oranı (%), matür granülositer seri oranı (%), genç eozinofil oranı (%), matür eozinofil oranı (%), lenfosit oranı (%), plazma hücresi oranı (%), monosit oranı (%), blast oranı (%), ring sideroblast oranı (%) kriterleri üzerinden değerlendirilmiştir.

Elde edilen veriler hastane bilgi sistemi üzerinden eş zamanlı yapılmış periferik kan sayımı, kan biyokimyası değerleri ve eş zamanlı akım sitometrik veriler ile birlikte değerlendirilerek 2022 WHO ve 2022 ICC sınıflamalarına göre yeniden sınıflandırılmıştır.

### **5.3. Klinik bilgilerin elde edilmesi**

Çalışmaya dahil edilen olguların klinik bilgilerine hastane bilgi sistemi ve konsültasyon mektupları üzerinden ulaşılmıştır.

Genetik olarak olguların kurum içi başka merkezde yapılmış eş zamanlı genetik analiz sonuçlarından JAK2, CALR, MPL genlerinde mutasyon bulundurup bulundurmadığı (Yok/Var) ve sitogenetik analiz sonuçları değerlendirilmiştir.

Olguların akım sitometrik verileri içerisinde CD34, CD117, CD123, CD56, CD71, CD13, CD33, CD16 sonuçları irdelenmiş; uzman yorumları not edilmiştir.

Hastane bilgi sistemi üzerinden tanı anı kemik iliği biyopsisi ile eş zamanlı alınmış periferik kan sayım değerleri ve nutrisyonel değerlerine (serum demiri, transferrin saturasyonu, Ferritin, Folik asit, B12) ulaşılmıştır. Olgu takiplerinde indüksiyon tedavi rejimleri, tedavi sonrası durum (stabil hastalık:SD/tedaviye yanıt:TR/ilerleyici hastalık:PD), takip süresi, takip süresindeki nüks (yok:0/var:1), exitus (yok:0/var:1) olayları ve takip süreleri kaydedilmiştir.

## 5.4. Moleküler Çalışma Metodu

### 5.4.1. Yeni Nesil Dizileme (NGS)

Yapılan çalışmada neoplazi panelinin laboratuvar uygulaması; kemik iliği biyopsisi örneklerinden genomik ve serbest tümör DNA'sı izole edilmesi, uygun kalite ve miktardaki DNA'lardan hedef bölge zenginleştirilmesi, çalışma kütüphanelerinin oluşturulması ve NGS aşamalarından meydana gelmektedir. Ardından veri analizi ile çalışma kalitesinin tayini ve hastaların klinik öyküleri doğrultusunda varyant analizi ile varyantların biyoinformatik olarak yorumlanması yapılmıştır.

### 5.4.2. Data Analizi ve Varyant Tespiti

Olgulara ait ham datalar kurum içinde bulunan ağ üzerinden FQ dosyaları halinde QCE analiz programı içine aktarılmıştır (primer analiz). Veriler QCE analizi içinde FQ formatından analizle VCF formatına çevrilmiştir (sekonder analiz). Qiagen Clinical Insight programı içerisine aktarıldı. Burada fenotipe göre bulunan varyantlar analiz edilerek raporlanmıştır (tersiyer analiz).

### 5.4.3. Biyoinformatik Analiz

Kullanılan hedefe özgü multipl gen panellerinin (Quiagen myeloid neoplazi paneli, lösemi 1 panel ve düzenlenmiş myeloid panel (**Tablo 15**)) içerdiği ortak ekzonlardan sanal bir hedefe özgü panel oluşturulmuştur. Bu sanal panelin kapsadığı genler **Tablo 16**'da belirtilmiştir. Bu panel somatik varyantların prognostik olarak önemli olduğu veya tedaviye verilen yanıtın tahmin edilebildiği neoplaziler ile ilgili genleri içermektedir. Bu paneller üzerinden olgular değerlendirilmiştir.

Dizi sonuçlarının veri analizleri Qiagen Clinical Insight biyoinformatik analiz platformu ile incelenmiştir. Seçili varyantlar biyoinformatik bankaların verileri ile karşılaştırmalı analiz edilmiştir. Bu karşılaştırma sonucu bulunan varyantlar patojenik, olası patojenik, anlamı belirsiz, olası benign ve benign gibi gruplara ayrılırken klinik etki ve hedef ilaç değerleri açısından Moleküler Patoloji Derneği (AMP)/ASCO/CAP kılavuzlarına göre Tier kategorilerine ayrılmıştır. Patojenik mutasyonlar literatür ve veri tabanlarına göre kanser ile ilişkisi net tanımlanmış genomik değişikliklerdir. Olası patojenik mutasyonlar %90'ın üzerinde olası bir hastalık nedeni olarak kabul edilen genomik değişiklikler olup bunların protein işlevi

üzerinde muhtemel etkileri olduğu tahmin edilmektedir. Anlamı belirsiz mutasyonlar ise kanser üzerine etkileri henüz net bilinmeyen veya şüpheli etkilere sahip genomik değişikliklerdir.

Analiz edilen varyantlar içerisinde genomda  $\geq 0.01$  oranında karşılaşılan varyasyonlar ve okuma sayısı 500'den az olan varyasyonlar analizden çıkarıldı.

**Tablo 15:** AÜTF Tıbbi Patoloji AD'nda kullanılmış NGS gen panelleri

CUSTOM Myeloid Panel		Miseq Myeloid Panel	Lösemi 1 Panel	
Gen	Ekzon	Hepsi Tüm Ekzon	Gen	Ekzon
<i>ARID1A</i>	Tüm ekzon	<i>ABL1</i>	<i>ABL1</i>	4,5,6,7,8,9,10
<i>ASXL1</i>	Tüm ekzon	<i>ADA</i>	<i>ALK</i>	22,23,24,25
<i>ATRX</i>	Tüm ekzon	<i>ANKRD26</i>	<i>ASXL1</i>	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10, 11,12
<i>BCOR</i>	Ekzon 4 - 15	<i>ASXL1</i>	<i>ANKRD26</i>	1
<i>BCORL1</i>	Ekzon 3 - 13	<i>ASXL2</i>	<i>ATM</i>	Tüm ekzon
<i>BRAF</i>	Ekzon 10 - 18	<i>ATM</i>	<i>ATRX</i>	Tüm ekzon
<i>BRCC3</i>	Tüm ekzon	<i>ATRX</i>	<i>BCOR</i>	Tüm ekzon
<i>CALR</i>	Ekzon 2 - 9	<i>BCL6</i>	<i>BCORL1</i>	Tüm ekzon
<i>CBL</i>	Ekzon 2 - 16	<i>BCOR</i>	<i>BCR</i>	1,2,3,4,5
<i>CEBPA</i>	Ekzon 1	<i>BCORL1</i>	<i>BIRC3</i>	2,3,4,5,6,7,8,9
<i>CREBBP</i>	Tüm ekzon	<i>BCR</i>	<i>BRAF</i>	3,10,11,12,13,14,15
<i>CSF1R</i>	Tüm ekzon	<i>BIRC3</i>	<i>BTK</i>	15
<i>CSF3R</i>	Tüm ekzon	<i>BLM</i>	<i>CALR</i>	Tüm ekzon
<i>CTCF</i>	Ekzon 3 - 12	<i>BRAF</i>	<i>CARD11</i>	5,6,7,8,9
<i>CUX1</i>	Tüm ekzon	<i>BRCA1</i>	<i>CBL</i>	2,3,4,5,7,8,9,16
<i>DDX41</i>	Tüm ekzon	<i>BRCA2</i>	<i>CBLB</i>	3,9,10
<i>DNM2</i>	Ekzon 5 - 15	<i>C17orf97</i>	<i>CBLC</i>	9, 10
<i>DNMT3A</i>	Tüm ekzon	<i>CALR</i>	<i>CD79A</i>	4,5
<i>EP300</i>	Tüm ekzon	<i>CARD11</i>	<i>CD79B</i>	5,6
<i>ERBB3</i>	Ekzon 15,21,24	<i>CBL</i>	<i>CDKN2A</i>	1,2,3,
<i>ETV6</i>	Tüm ekzon	<i>CBLB</i>	<i>CEBPA</i>	1
<i>EZH2</i>	Tüm ekzon	<i>CBLC</i>	<i>CREBBP</i>	Tüm ekzon
<i>FLT3</i>	Tüm ekzon	<i>CDKN2A</i>	<i>CSF1R</i>	Ekzon10, 14-18
<i>GATA2</i>	Ekzon 2 - 6	<i>CEBPA</i>	<i>CXCR4</i>	1,2
<i>GNB1</i>	Ekzon 5 t- 8	<i>CHEK2</i>	<i>CUX1</i>	1-24
<i>IDH1</i>	Ekzon 4 - 9	<i>CREBBP</i>	<i>DCK</i>	2,3
<i>IDH2</i>	Ekzon 1 - 11	<i>CRLF2</i>	<i>DDX41</i>	Tüm ekzon
<i>JAK1</i>	Ekzon 12 - 25 + İntron 6, 19, 22	<i>CSF1R</i>	<i>DNM2</i>	17,18,19
<i>JAK2</i>	Tüm ekzon	<i>CSF3R</i>	<i>DNMT3A</i>	1-23
<i>JAK3</i>	Ekzon11 - 24	<i>CTCF</i>	<i>EP300</i>	Tüm ekzon
<i>KDM6A</i>	Tüm ekzon	<i>CUX1</i>	<i>ETV6</i>	1,2,3,4,5,6
<i>KIT</i>	Tüm ekzon	<i>DAXX</i>	<i>EZH2</i>	Tüm ekzon

CUSTOM Myeloid Panel		Miseq Myeloid Panel	Lösemi 1 Panel	
Gen	Ekzon	Hepsi Tüm Ekzon	Gen	Ekzon
<i>KRAS</i>	Ekzon 2 - 5	<i>DDX41</i>	<i>FBXW7</i>	Tüm ekzon
<i>MAP2K1</i>	Ekzon 2 - 11	<i>DNM2</i>	<i>FLT3</i>	8-17, 19,20,21
<i>MAP2K2</i>	Ekzon 2 - 11	<i>DNMT1</i>	<i>GATA1</i>	2
<i>MPL</i>	Tüm ekzon	<i>DNMT3A</i>	<i>GATA2</i>	2,3,4,5,6
<i>MYD88</i>	Tüm ekzon	<i>EED</i>	<i>GNAS</i>	8,9,10,11
<i>NF1</i>	Tüm ekzon	<i>EGFR</i>	<i>HRAS</i>	2,3,4
<i>NOTCH1</i>	Tüm ekzon	<i>ELANE</i>	<i>IDH1</i>	3,4
<i>NRAS</i>	Ekzon 2 - 5	<i>EP300</i>	<i>IDH2</i>	4,6
<i>PHF6</i>	Tüm ekzon	<i>ETNK1</i>	<i>IKZF1</i>	Tüm ekzon
<i>PIGA</i>	Tüm ekzon	<i>ETV6</i>	<i>IKZF3</i>	5,8
<i>PIK3CA</i>	Ekzon 5 - 21	<i>EZH2</i>	<i>JAK1</i>	14,15,16
<i>PPM1D</i>	Tüm ekzon	<i>FAM154B</i>	<i>JAK2</i>	12,13,14,15,16, 19-25
<i>PRPF40B</i>	Tüm ekzon	<i>FAM47A</i>	<i>JAK3</i>	3,11,13,15,18,19
<i>PTEN</i>	Tüm ekzon	<i>FAM5C</i>	<i>KDM5A</i>	8,11,13,14,18,21,23,25
<i>PTPN11</i>	Tüm ekzon	<i>FAS</i>	<i>KDM6A</i>	Tüm ekzon
<i>RAD21</i>	Tüm ekzon	<i>FBXW7</i>	<i>KIT</i>	Tüm ekzon
<i>RB1</i>	Tüm ekzon	<i>FLRT2</i>	<i>KLF2</i>	1,2,3
<i>RUNX1</i>	Tüm ekzon	<i>FLT3</i>	<i>KMT2A=MLL</i>	Tüm ekzon
<i>SETBP1</i>	Ekzon 2 - 6	<i>GATA1</i>	<i>KMT2C</i>	14,25,27,36,38,43,44,55
<i>SF1</i>	Tüm ekzon	<i>GATA2</i>	<i>KMT2D</i>	8,11,15,31,34,39,44,53
<i>SF3A1</i>	Ekzon 1 - 14	<i>GJB3</i>	<i>KMT2E</i>	14,15,21
<i>SF3B1</i>	Tüm ekzon	<i>GNAS</i>	<i>KRAS</i>	2,3,4
<i>SLC29A3</i>	Tüm ekzon	<i>HNRNPK</i>	<i>LUC7L2</i>	Tüm ekzon
<i>SMCIA</i>	Tüm ekzon	<i>HRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	1-11
<i>SMC3</i>	Tüm ekzon	<i>IDH1</i>	<i>MEF2B</i>	1,2
<i>SRSF2</i>	Tüm ekzon	<i>IDH2</i>	<i>MPL</i>	10,12
<i>STAG1</i>	Tüm ekzon	<i>IKZF1</i>	<i>MYC</i>	1,2,3
<i>STAG2</i>	Tüm ekzon	<i>IKZF3</i>	<i>MYD88</i>	3,4,5
<i>STAT3</i>	Ekzon 2 - 24	<i>IL7R</i>	<i>NF1</i>	Tüm ekzon
<i>SUZ12</i>	Tüm ekzon	<i>JAK1</i>	<i>NFKBIE</i>	1
<i>TET2</i>	Tüm ekzon	<i>JAK2</i>	<i>NOTCH1</i>	26,27,28,34
<i>TP53</i>	Tüm ekzon	<i>JAK3</i>	<i>NOTCH2</i>	34
<i>U2AF1</i>	Tüm ekzon	<i>KAT6A</i>	<i>NPM1</i>	11
<i>WT1</i>	Tüm ekzon	<i>KCNA4</i>	<i>NRAS</i>	3,4,5
<i>XPO1</i>	Ekzon 18 - 25	<i>KCNK13</i>	<i>NT5C2</i>	9,11,13,15,17,18,19
<i>ZRSR2</i>	Tüm ekzon	<i>KDM6A</i>	<i>PDGFRA</i>	12,13, 15,15,18
		<i>KDR</i>	<i>PHF6</i>	Tüm ekzon
		<i>KIT</i>	<i>PLCG2</i>	19,24
		<i>KLHDC8B</i>	<i>PML</i>	Tüm ekzon
		<i>KLHL6</i>	<i>PPM1D</i>	6
		<i>KMT2A</i>	<i>PRPF40B</i>	Tüm ekzon

CUSTOM Myeloid Panel		Miseq Myeloid Panel	Lösemi 1 Panel	
Gen	Ekzon	Hepsi Tüm Ekzon	Gen	Ekzon
		<i>KMT2C</i>	<i>PTEN</i>	Tüm ekzon
		<i>KRAS</i>	<i>PTPN11</i>	3,4,7,8,11,12,13
		<i>LRRC4</i>	<i>RAD21</i>	Tüm ekzon
		<i>LUC7L2</i>	<i>RARA</i>	5,6,7,9
		<i>MAP2K1</i>	<i>RB1</i>	Tüm ekzon
		<i>MLH1</i>	<i>RB8P6</i>	16
		<i>MPL</i>	<i>RHOA</i>	2
		<i>MSH2</i>	<i>RPS15</i>	4
		<i>MSH6</i>	<i>RUNX1</i>	2,3,4,5,6,7,8,9
		<i>MYC</i>	<i>SETBP1</i>	4
		<i>MYD88</i>	<i>SETD2</i>	Tüm ekzon
		<i>NBN</i>	<i>SF3B1</i>	13-21
		<i>NF1</i>	<i>SH2B3</i>	2-8
		<i>NOTCH1</i>	<i>SLC29A1</i>	4,13
		<i>NPAT</i>	<i>SMC1A</i>	Tüm ekzon
		<i>NPM1</i>	<i>SMC3</i>	10,13,19,23,25,28
		<i>NRAS</i>	<i>SRC</i>	10
		<i>NSD1</i>	<i>SRSF2</i>	1,2
		<i>NTRK3</i>	<i>STAG2</i>	Tüm ekzon
		<i>OR13H1</i>	<i>STAT3</i>	Tüm ekzon
		<i>OR8B12</i>	<i>STAT5B</i>	15,16,17
		<i>P2RY2</i>	<i>TET2</i>	3-11
		<i>PAX5</i>	<i>TNFAIP3</i>	1-9
		<i>PCDHB1</i>	<i>TNFRSF14</i>	Tüm ekzon
		<i>PDGFRA</i>	<i>TP53</i>	Tüm ekzon
		<i>PHF6</i>	<i>U2AF1</i>	2,6,7
		<i>PML</i>	<i>U2AF2</i>	Tüm ekzon
		<i>PMS2</i>	<i>WT1</i>	Tüm ekzon
		<i>PRAMEF2</i>	<i>XPO1</i>	15,16,18
		<i>PRF1</i>	<i>ZRSR2</i>	1-11
		<i>PRPF40B</i>		
		<i>PRPF8</i>		
		<i>PTEN</i>		
		<i>PTPN11</i>		
		<i>RAD21</i>		
		<i>RB1</i>		
		<i>RELN</i>		
		<i>RUNX1</i>		
		<i>SETBP1</i>		
		<i>SF1</i>		
		<i>SF3A1</i>		
		<i>SF3B1</i>		
		<i>SH2B3</i>		

CUSTOM Myeloid Panel		Miseq Myeloid Panel	Lösemi 1 Panel	
Gen	Ekzon	Hepsi Tüm Ekzon	Gen	Ekzon
		<i>SH2D1A</i>		
		<i>SMARCB1</i>		
		<i>SMC1A</i>		
		<i>SMC3</i>		
		<i>SRP72</i>		
		<i>SRSF2</i>		
		<i>STAG2</i>		
		<i>STAT3</i>		
		<i>STXBP2</i>		
		<i>SUZ12</i>		
		<i>TAL1</i>		
		<i>TERC</i>		
		<i>TERT</i>		
		<i>TET2</i>		
		<i>TNFRSF13B</i>		
		<i>TP53</i>		
		<i>TPMT</i>		
		<i>TUBA3C</i>		
		<i>U2AF1</i>		
		<i>U2AF2</i>		
		<i>WAS</i>		
		<i>WRN</i>		
		<i>WT1</i>		
		<i>XPO1</i>		
		<i>ZRSR2</i>		

**Tablo 16:** Hedefe yönelik düzenlenmiş sanal gen paneli

Gen	Ekzon	Gen	Ekzon
<i>ASXL1</i>	Ekzon 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10, 11,12	<i>JAK3</i>	Ekzon 3,11,13,15,18,19
<i>ATRX</i>	Tüm ekzon	<i>KRAS</i>	Ekzon 2,3,4
<i>BCOR</i>	Ekzon 4 - 15	<i>MPL</i>	Ekzon 10,12
<i>CALR</i>	Ekzon 2 - 9	<i>NF1</i>	Tüm ekzon
<i>CBL</i>	Ekzon 2,3,4,5,7,8,9,16	<i>NOTCH1</i>	Ekzon 26,27,28,34
<i>CEBPA</i>	Ekzon 1	<i>NRAS</i>	Ekzon 3,4,5
<i>CREBBP</i>	Tüm ekzon	<i>PHF6</i>	Tüm ekzon
<i>CSF1R</i>	Ekzon 10, 14-18	<i>PTEN</i>	Tüm ekzon
<i>CUX1</i>	Ekzon 1-24	<i>RUNX1</i>	Ekzon 2,3,4,5,6,7,8,9
<i>DDX41</i>	Tüm ekzon	<i>SETBP1</i>	Ekzon 4
<i>DNMT3A</i>	Ekzon 1-23	<i>SF3B1</i>	Ekzon 13-21
<i>EP300</i>	Tüm ekzon	<i>SRSF2</i>	Ekzon 1,2
<i>EZH2</i>	Tüm ekzon	<i>STAG2</i>	Tüm ekzon
<i>GATA2</i>	Ekzon 2 - 6	<i>TET2</i>	Ekzon 3-11
<i>IDH1</i>	Ekzon 3, 4	<i>TP53</i>	Tüm ekzon
<i>IDH2</i>	Ekzon 4, 6	<i>U2AF1</i>	Ekzon 2,6,7
<i>JAK1</i>	Ekzon 14,15,16	<i>XPO1</i>	Ekzon 15,16,18
<i>JAK2</i>	Ekzon 12,13,14,15,16, 19-25	<i>ZRSR2</i>	Ekzon 1-11

### 5.5. İstatistiksel Değerlendirme

Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler (ortalama  $\pm$  standart sapma), normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler (median, çeyrekler arası aralık, IQR), kategorik değişkenler ise sıklık (%) olarak ifade edilecektir.

İki bağımsız grup arasında, normal dağılım gösteren sayısal verilerin karşılaştırması için “Independent Samples T testi”; normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin veya ordinal verilerin karşılaştırılması için “Mann-Whitney U” testi kullanıldı.

İki gruptan oluşan kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında “Chi square”, “Fischer’s exact test”leri kullanıldı.

İki parametrik değişkenin korelasyonunun incelenmesinde normal dağılıma uymayan değişkenlerin analizi Spearman testi ile yapılırken normal dağılıma uyan değişkenlerin analizi Pearson testi ile yapılmıştır.

Normal dağılıma uymayan, bağımsız, ikiden fazla parametrik grubun karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis” analizi kullanıldı. Anlamli fark saptanan parametreler için “Mann-Whitney U” testi kullanılarak “post-hoc” analiz yapıldı. Normal dağılıma uyan, bağımsız, ikiden fazla parametrik grubun karşılaştırılmasında “One way ANOVA” testi kullanıldı. Anlamli fark saptanan parametreler için Levene’s testinde homojen saptanan değişkenlerde “Turkey”; non-homojen saptanan gruplar da ise “Tamhane” testleri ile “post-hoc” analiz yapıldı.

Sağkalım analizi için “Kaplan-Meier” analizi, sağkalım/nüks/metastaz üzerindeki bağımsız prognostik değişkenlerin belirlenmesi için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon modelleri oluşturuldu.

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 22.0 (IBM, Armark, NY, ABD) paket programı ile yapıldı ve  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamli kabul edildi

## 6. BULGULAR

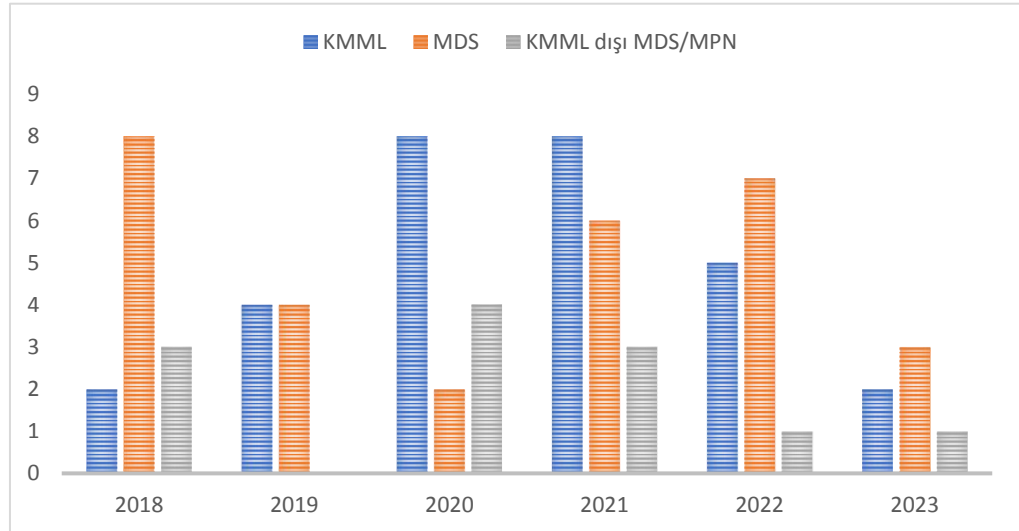
### 6.1. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Vakalara Genel Bakış

AÜTF Tıbbi Patoloji AD’da Kasım 2018- Kasım 2022 tarihleri arasında, NGS yapılmış toplam 71 MDS, KMML ve KMML dışı MDS/MPN tanılı yetişkin yaştaki olgunun 30’u MDS, 29’u KMML ve 12 ‘si KMML dışı MDS/ MPN tanılıdır (**Tablo 17**).

**Tablo 17:** Kasım 2018- Aralık 2023 tarihleri arasında AÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim dalında NGS yapılan MDS, KMML ve KMML dışı MDS/MPN tanılı olguların cinsiyet ve yaş dağılımı

	n (%)	Yaş	Cinsiyet	
MDS	30 (%42,25)	66,00 (57,00-71,00)	15 Erkek	15 Kadın
KMML	29 (%40,84)	63.28±10,94	17 Erkek	12 Kadın
KMML dışı MDS/MPN	12 (%16,90)	66,00 (57,00-73,50)	9 Erkek	3 Kadın

NGS yapılmış bu olguların yıllara göre dağılımı değişkendir. (**Şekil 39**)



**Şekil 39:** Kasım 2018- Kasım 2022 tarihleri arasında AÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim dalında NGS yapılan MDS, KMML ve KMML dışı MDS/MPN tanılı olguların yıllara göre dağılımı

## 6.2. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Vakalara Ait Klinik Tanımlayıcı Veriler

### 6.2.1. Periferik Kan Bulguları

26 KMML, 12 KMML dışı MDS/MPN, 24 MDS olgusunun eş zamanlı periferik kan sonuçlarına ulaşıldı. Bu veriler **Tablo 18**'de özetlenmiştir.

**Tablo 18:** Olguların tanı sırasında periferik kan tetkik sonuçları

	KMML	KMML dışı MDS/MPN	MDS	Referans aralık
WBC ( $\times 10^9$ /L)	16,64 (6,60 - 42,23)	15,74 $\pm$ 15,43	3,50 (3,12 - 5,60)	4,5-11
RBC ( $\times 10^{12}$ /L)	3,36 $\pm$ 1,00	3,20 $\pm$ 0,90	2,83 $\pm$ 0,57	3,8-5,3
PLT ( $\times 10^9$ /L)	104,20 $\pm$ 70,18	235,11 $\pm$ 225,79	140,00 (39,00 - 267,75)	150-400
Hb (g/dL)	9,66 $\pm$ 2,03	7,60 (7,05 - 10,60)	9,09 $\pm$ 1,73	11,7-16
Hematokrit (%)	30,42 $\pm$ 6,97	24,40 (24,20 - 33,70)	28,07 $\pm$ 5,10	35-47
Mutlak nötrofil sayısı ( $\times 10^9$ /L)	3,62 (0,00 - 10,84)	4,83 (2,06 - 9,02)	1,99 (1,15 - 3,79)	1,8-7,7
Nötrofil yüzdesi (%)	50,90 (0,00 - 59,10)	58,20 $\pm$ 26,49	49,47 $\pm$ 19,19	40-70
Mutlak lenfosit sayısı ( $\times 10^9$ /L)	2,19 $\pm$ 1,65	1,77 $\pm$ 1,29	1,34 $\pm$ 0,48	1,5-4
Lenfosit yüzdesi (%)	16,88 $\pm$ 13,05	14,10 $\pm$ 10,91	34,73 $\pm$ 16,13	20-45
Mutlak monosit sayısı ( $\times 10^9$ /L)	2,16 (0,89 - 4,12)	0,67 (0,36 - 3,96)	0,43 (0,22 - 0,64)	0,2-0,95
Monosit yüzdesi (%)	19,25 $\pm$ 12,70	12,10 (4,40 - 17,40)	9,65 (6,20 - 14,42)	3-9
Mutlak eozinofil sayısı ( $\times 10^9$ /L)	0,02 (0,01 - 0,17)	0,06 (0,00 - 0,08)	0,04 (0,00 - 0,11)	0-0,7
Eozinofil yüzdesi (%)	0,30 (0,10 - 0,80)	0,30 (0,00 - 0,60)	0,90 (0,07 - 3,15)	0-6
Mutlak bazofil sayısı ( $\times 10^9$ /L)	0,04 (0,03 - 0,19)	0,05 $\pm$ 0,04	0,01 (0,00 - 0,04)	0-0,15
Bazofil yüzdesi (%)	0,30 (0,20 - 0,40)	0,42 $\pm$ 0,24	0,40 (0,00 - 0,77)	0-1
Serum demir miktarı ( $\mu$ g/dL)	93,93 $\pm$ 39,75	68,00 (40,50 - 117,50)	112,00 (67,50 - 212,50)	37-145

	KMML	KMML dışı MDS/MPN	MDS	Referans aralık
Kan transferrin saturasyonu (%)	31,00 (26,00 - 45,00)	38,55±31,56	39,50 (26,75 - 91,75)	13-45
Ferritin (ng/dL)	101,00 (56,58 - 1075,00)	678,04 (319,20)	623,00 (217,50 - 1172,05)	11-306.8
Folik asit (ng/mL)	376,00 (273,00 - 865,00)	742,36±390,97	586,00 (258,50 - 1034,00)	3,89-20
B12 (pg/mL)	6,87 (5,47 - 10,17)	4,64 (4,40 - 7,82)	7,51 (4,80 - 14,10)	197-771

### 6.2.2. Akım Sitometrik Veriler

Tanı anında akım sitometri 25 KMML, 10 KMML dışı MDS/MPN, 30 MDS olgusunda çalışılmıştır. Akım sitometrik veriler **Tablo 19**'da özetlenmiştir.

**Tablo 19:** Olguların tanı sırasında akım sitometri sonuçları

	KMML	KMML dışı MDS/MPN	MDS
CD34 (%)	0,90 (0,50-1,60)	1,67 (1,14-2,05)	1,30 (0,60-2,03)
CD123 (%)	0,00 (0,00-1,00)	1,00 (0,00-2,00)	1,00 (0,00-2,00)
CD56 (%)	4,00 (1,00-7,00)	6,00 (2,00-11,00)	4,00 (2,00-9,00)
CD71 (%)	7,00 (3,00-11,00)	13,92±9,19	17,49±9,79
CD33 (%)	79,00 (57,00-85,00)	53,00±16,43	49,44±15,32
CD117 (%)	3,10±1,87	2,74 (1,31-4,26)	3,88±2,20
CD13 (%)	56,56±21,72	50,00±16,43	37,78±14,65
CD16 (%)	44,00±19,14	46,22±9,80	36,03±12,54

### 6.3. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Vakalara Ait Histopatolojik Tanımlayıcı Veriler

#### 6.3.1. KMML Tanılı Olgular

29 olgu WHO 2022 ve ICC 2022 sınıflamalarına göre yeniden değerlendirildiğinde WHO sınıflamasına göre 22'si KMML-1, 7'si KMML-2 tanısı almıştır. ICC sınıflamasına göre ise 2'si KMML-O (Oligomonositik), 20'si KMML-1, 7'si KMML-2 tanısı almıştır (**Tablo 20**).

**Tablo 20:** Yeniden sınıflandırılarak KMML tanısı almış olguların alt tanıları

WHO 2016 sınıflamasına göre tanılar	Olgu sayısı	WHO 2022 sınıflamasına göre tanılar	Olgu sayısı	ICC 2022 sınıflamasına göre tanılar	Olgu sayısı
KMML-1	22	KMML-1	22	KMML-1	20
KMML-2	7	KMML-2	7	KMML-2	7
				KMML-O	2
Toplam	29	Toplam	29	Toplam	29

Bu sınıflama sırasında izlenen blast yüzdesi her vaka için akım sitometri verilerine göre KİAY preparatlarında daha yüksektir ve bu nedenle blast tayini her zaman KİAY preparatlarından yapılmıştır.

Olguların KİB'sinin H&E boyalı kesitlerinin incelenmesinde kemik iliği selüleritesi ortalama %92,75 bulunmuştur ve yaşına göre hepsi hiperselülerdir. Granülositer seri incelendiğinde olguların 17'sinde genç granülositer seri elemanları artmışken 8'inde genç granülositer seri elemanları ile matür granülositer seri elemanları eşit büyüklükte popülasyonu oluşturmaktadır. 4 olguda ise matürasyon duraklaması izlenmemiştir. Eritroid seri 17 olguda azalmış ve kümeleri dağılmış, 5 olguda normal miktar ve normal büyüklükteki kümeler, 7 olguda artmış ve büyümüş kümeler görünümündedir. 9 olguda mikromegakaryositler, 16 olguda monolobe megakaryositler; 9 olguda ayırık nükleuslu megakaryositler dikkati çekerken; 14 olguda (3'ünde grupları sıkı olmak üzere) megakaryositler grup yapmaktadır. Bir olguda bu morfolojik bulgulara ek lenfoid topluluklar dikkati çekmiştir. Kemik trabekülleri 2 olguda incelmıştır, 4 olguda kalınlaşmıştır, 23 olguda ise doğaldır. Retikülin boyası ile retikülin liflerinin değerlendirilmesi WHO kılavuzuna göre yapılmıştır ve bunun sonucunda 1 olguda grade 0/III, 19 olguda grade I/III, 9 olguda grade II/III retikülin lif varlığı izlenmiştir.

Bu olguların Giemsa boyalı kemik iliği aspirasyon yayması preparatları incelendiğinde 5 olgunun hiposellüler, 2 olgunun normosellüler, 22 olgunun hipersellüler yayma preparatlara sahip olduğu görülmüştür. Yayma preparatlarda ortalama %21,26 (%5-%60) eritroid seri, %27,34 (%6-%51) genç granülositer seri, %32,73 (%6-%59) matür granülositer seri, %0,65 (%0-%5) genç eozinofilik seri, %0,50 (%0-%5) matür eozinofilik seri, %4,92 (%0-%19) lenfosit, %8,11 (%0-%32) monosit, %3,57 (%0-%15) blast ve %0,15 (%0-%3) plazma hücresi izlenmiştir. Bu olguların 14'ünde eritroid seride displazi, 12'sinde granülositer seride hipogranülasyon, 10'unda hiposegmentasyon, 7'sinde hipersegmentasyon, 2'sinde lenfosit displazisi izlenmiştir.

18 olgunun yayma preparatına Prusya mavisi boyası uygulanmıştır ve birinde ring sideroblast (%34) izlenmiştir.

KİB kesitleri ve KİAY birlikte değerlendirildiğinde 6 olguda yalnızca 1 hücre serisinde, 11 olguda 2 hücre serisinde, 9 olguda her 3 seride de displazi saptanmıştır.

### **6.3.2. KMML Dışı MDS/MPN Tanılı Olgular**

WHO 2022 ve ICC 2022 sınıflamasına göre yeniden sınıflandırılan 12 KMML dışı MDS/MPN tanısı almış olgudan ICC sınıflamasına göre 3'ü MDS/MPN-T-*SF3B1*, 7'si MDS/MPN NOS, 2'si MDS/MPN-T-RS tanısı almıştır. Bu olgular WHO sınıflaması ile sınıflandırıldığında ise 3'ü MDS/MPN-T-*SF3B1* ve 9'u MDS/MPN, NOS tanısı almıştır (**Tablo 21**).

**Tablo 21:** Yeniden sınıflandırılarak KMML dışı MDS/MPN tanısı almış olguların alt tanıları

WHO 2016 sınıflamasına göre tanıları	Olgu sayısı	WHO 2022 sınıflamasına göre tanıları	Olgu sayısı	ICC 2022 sınıflamasına göre tanıları	Olgu sayısı
aKML	0	MDS/MPN-N	0	aKML	0
MDS/MPN-T-RS	5	MDS/MPN-T- <i>SF3B1</i>	3	MDS/MPN-T- <i>SF3B1</i>	3
				MDS/MPN-T-RS	2
MDS/MPN, Sınıflandırılmayan	7	MDS/MPN, NOS	9	MDS/MPN NOS	7
Toplam	12	Toplam	12	Toplam	12

Bu olguların KİB'lerinin H&E boyalı kesitlerinin incelenmesinde kemik iliği selüleritesi ortalama %95.83 bulunmuştur ve yaşına göre hepsi hiperselülerdir. Granülositer seri incelendiğinde olguların 8'inde genç granülositer seri elemanları artmışken 4'ünde matür granülositer seri elemanları baskın görünümde. Eritroid seri 5 olguda azalmış ve kümeleri dağılmış halde, 5 olguda normal miktar ve normal büyüklükteki kümeler halinde, 2 olguda artmış ve büyümüş kümeler görünümde. 3 olguda mikromegakaryositler; 5 olguda monolobe nükleuslu, 6 olguda ise ayırık nükleuslu megakaryositler dikkati çekerken; 7 olguda (6'sında grupları sıkı olmak üzere) megakaryositler grup yapmaktadır. Kemik trabekülleri 4 olguda kalınlaşmış, 8 olguda ise doğaldır. Retikülin boyası ile retikülin liflerinin değerlendirilmesi WHO kılavuzuna göre yapılmıştır ve bunun sonucunda 1 olguda grade 0/III, 2 olguda grade I/III, 9 olguda grade II/III retikülin lif varlığı izlenmiştir.

Bu olguların Giemsa boyalı KİAY preparatları incelendiğinde 7 olgunun hiposellüler, 5 olgunun hiperselüler yayma preparatlara sahip olduğu görülmüştür. Yayma preparatlarda ortalama %30,62 (%15-%54) eritroid seri, %15,25 (%3-%27) genç granülositer seri, %37,50 (%24-%58) matür granülositer seri, %0,75 (%0-%3) genç eozinofilik seri, %0,50 (%0-%1) matür eozinofilik seri, %5,00 (%0-%16) lenfosit, %4,50 (%0-%15) monosit, %5,55 (%0-%14) blast ve %1,12 (%0-%4) plazma hücresi izlenmiştir.

Bu olguların 9'unda eritroid seride displazi; 4'ünde granülositer seride hipogranülasyon, 3'ünde hiposegmentasyon, 3'ünde hipersegmentasyon izlenmiştir.

10 olgunun KİAY preparatına Prusya mavisi boyası uygulanmıştır ve bunların 5'inde %15'ten fazla fazla ring sideroblast izlenmiştir.

KİB kesitleri ve KİAY'ları birlikte değerlendirildiğinde 2 olguda yalnızca 1 hücre serisinde, 4 olguda 2 hücre serisinde, 5 olguda her 3 seride de displazi saptanmıştır.

### 6.3.3. MDS Tanılı Olgular

Yeniden sınıflandırılarak WHO 2022 ve ICC 2022 sınıflamasına göre MDS tanısı almış 30 olgunun aldıkları tanılar **Tablo 22**'de belirtilmiştir.

**Tablo 22:** Yeniden sınıflandırılarak MDS tanısı almış olguların alt tanıları

WHO 2016 sınıflamasına göre tanılar	Olgu sayısı	WHO 2022 sınıflamasına göre tanılar	Olgu sayısı	ICC 2022 sınıflamasına göre tanılar	Olgu sayısı
MDS-SLD	2	AML-MD	2	AML-MD	1
MDS-MLD	13	MDS-IB-1	3	MDS-EB	2
MDS-RS	10	MDS-IB-2	1	MDS-AML	1
MDS-İzole 5q del	1	MDS-LB-del(5q)	1	MDS-NOS-MLD	11
MDS-EB	4	MDS-LB	8	MDS-SF3B1	8
Sınıflandırılmayan	0	MDS-LB-RS	2	MDS-TP53	5
		MDS-F	1	MDS-BiTP5	1
		MDS-SF3B1	8	MDS-AML-BiTP53	1
		MDS-BiTP53	4		
Toplam	30	Toplam	30	Toplam	30

Bu olguların KİB kesitlerinin incelenmesinde kemik iliği selüleritesi ortalama %83,44 bulunmuştur ve yaşına göre 27 olgu hiperselüler, 3 olgu normoselülerdir. Granülositer seri incelendiğinde olguların 23'ünde genç granülositer seri elemanları artmışken, 1 olguda matür ve immatür elemanlar eşit görünümde, 6'sında matür granülositer seri elemanları baskın görünümde. Eritroid seri 6 olguda azalmış ve kümeleri dağılmış halde, 8 olguda normal miktar ve normal büyüklükteki kümeler halinde, 16 olguda sayıca artmış ve büyümüş kümeler görünümde. 6 olguda mikromegakaryositler; 23 olguda monolobe nükleuslu, 15 olguda ise ayrıık nükleuslu megakaryositler dikkati çekerken; 14 olguda (5'inde grupları sıkı olmak üzere) megakaryositler grup yapmaktadır. Kemik trabekülleri 5 olguda osteosklerotik, 1 olguda

osteoporotik, 24 olguda ise doğaldır. Retikülin boyası ile retikülin liflerinin değerlendirilmesi WHO kılavuzuna göre yapılmıştır ve bunun sonucunda 3 olguda grade 0/III, 18 olguda grade I/III, 6 olguda grade II/III, 2 olguda grade III/III retikülin lif varlığı izlenmiştir.

Bu olguların Giemsa boyalı KİAY preparatları incelendiğinde 5 olgunun hiposellüler, 1 olgunun normosellüler ve 24 olgunun hipersellüler yayma preparatlar sahip olduğu görülmüştür. Yayma preparatlarda ortalama %35,06 (%0-%71) eritroid seri, %21,96 (%9-%38) genç granülositer seri, %25,06 (%4-%44) matür granülositer seri, %1 (%0-%5) genç eozinofilik seri, %1,56 (%0-%6) matür eozinofilik seri, %7,90 (%0-%20) lenfosit, %2,03 (%0-%17) monosit, %3,10 (%0-%22) blast ve %2,00 (%0-%21) plazma hücresi izlenmiştir.

Bu olguların 23'ünde eritroid seride displazi, 5'inde granülositer seride hipogranülasyon, 16'unda hiposegmentasyon, 3'ünde hipersegmentasyon izlenmiştir.

24 olgunun KİAY preparatına Prusya mavisi boyası uygulanmıştır ve bunların 16'sında %15'ten fazla ring sideroblast izlenmiştir.

H&E boyalı kesitler ve KİAY'ları birlikte değerlendirildiğinde 2 olguda yalnızca 1 hücre serisinde, 11 olguda 2 hücre serisinde, 16 olguda her 3 seride de displazi saptanmıştır.

#### **6.4. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Vakalara Ait Sitogenetik Tanımlayıcı Veriler**

Sitogenetik analiz yapılan 24 MDS olgusundan 19'unda sitogenetik anormali saptanmazken 5'inde sitogenetik anormali mevcuttur. 24 KMML olgusundan 19'unda sitogenetik anormali saptanmazken 5'inde sitogenetik anormali mevcuttur. 7 KMML dışı MDS/MPN olgusundan 6'sında sitogenetik anormali saptanmazken 1'inde sitogenetik anormali mevcuttur. Veriler **Tablo 23**'te ayrıntılandırılmıştır.

**Tablo 23:** Olguların sitogenetik profilleri

Olgu no.	Sitogenetik anormali	2016 WHO tanısı	2022 WHO tanısı	2022 ICC tanısı
1	del (17)	MDS-MLD	MDS-LB	MDS-NOS-MLD
2	del (5q)	MDS-MLD	MDS-izole 5q del.	MDS- <i>TP53</i>
3	del (5q) ve del (7q)	MDS-MLD	MDS- bi <i>TP53</i>	MDS- <i>TP53</i>
4	9. kromozomda rearranjman	MDS-SLD	MDS- <i>SF3B1</i>	MDS- <i>SF3B1</i>
5	del (Y)	MDS-MLD	MDS-LB-RS	MDS-MLD
6	del (20q)	KMML-1	KMML-1	KMML-1
7	8. kromozomda kazanım	KMML-1	KMML-1	KMML-1
8	Monozomi 7	KMML-1	KMML-1	KMML-1
9	Trizomi 8 hem ve Y kromozomu kaybı	KMML-1	KMML-1	KMML-1
10	del (20q)	MDS/MPN, Sınıflandırılmayan	MDS/MPN, NOS	MDS/MPN, NOS
11	Trizomi 8	KMML-1	KMML-1	KMML-1

### 6.5. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Vakalara Ait Moleküler Tanımlayıcı Veriler

AÜTF Tıbbi Patoloji ABD’da Kasım 2018- Kasım 2022 tarihleri arasında, NGS yapılmış toplam 30 MDS, 12 KMML dışı MDS/MPN ve 29 KMML tanılı olgunun; 17’si “Lösemi 1 panel” ile, 3’ü “Custom Miyeloid Panel” ile, 51’i “Miseq Myeloid Panel” ile analiz edilmiştir.

Bu olguların NGS analizi sonucunda tespit edilen mutasyonlu olguların sayısı **Tablo 24**'te tanımlanmıştır.

**Tablo 24:** Kasım 2018 – Kasım 2022 tarihleri arasında AÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim dalında NGS yapılan MDS, KMML ve KMML dışı MDS/MPN tanılı olguların bulundurduğu mutasyonlar

Gen	KMML (n)	KMML dışı MDS/MPN (n)	MDS (n)	Gen	KMML (n)	KMML dışı MDS/MPN (n)	MDS (n)
<i>ASXL1</i>	13	6	2	<i>JAK3</i>	1	0	1
<i>ATRX</i>	0	3	2	<i>KRAS</i>	4	5	0
<i>BCOR</i>	0	0	2	<i>MPL</i>	0	3	0
<i>CALR</i>	0	2	1	<i>NF1</i>	6	3	8
<i>CBL</i>	7	2	2	<i>NOTCH1</i>	1	0	2
<i>CEBPA</i>	1	0	0	<i>NRAS</i>	3	0	2
<i>CREBBP</i>	1	1	0	<i>PHF6</i>	0	2	0
<i>CSF1R</i>	1	1	1	<i>PTEN</i>	2	1	0
<i>CUX1</i>	2	1	1	<i>RUNX1</i>	8	0	1
<i>DDX41</i>	0	0	1	<i>SETBP1</i>	5	2	6
<i>DNMT3A</i>	6	1	9	<i>SF3B1</i>	0	4	13
<i>EP300</i>	1	0	1	<i>SRSF2</i>	16	2	1
<i>EZH2</i>	6	0	5	<i>STAG2</i>	3	1	2
<i>GATA2</i>	2	0	0	<i>TET2</i>	20	3	0
<i>IDH1</i>	1	0	0	<i>TP53</i>	1	0	9
<i>IDH2</i>	0	1	1	<i>U2AF1</i>	3	1	2
<i>JAK1</i>	1	1	1	<i>XPO1</i>	1	1	3
<i>JAK2</i>	2	5	1	<i>ZRSR2</i>	0	0	2

Tespit edilen mutasyonların özellikleri **Tablo 25**'te tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar genler üzerinde fonksiyon artışı, azalışı veya fonksiyonun aynı kalması gibi etkilere neden olmuştur. Mutasyonların, genlerin fonksiyonları üzerine etkileri **Tablo 26**'da özetlenmiştir.

**Tablo 25:** Çalışmaya dahil edilen olguların tespit edilen mutasyonlarının özelliklerinin hasta gruplarına göre dağılımı

	Missense (n)			Frameshift (n)			Stop (n)			Splicing (n)			Kompleks (n)		
	K	M	O	K	M	O	K	M	O	K	M	O	K	M	O
ASXL1															
ATRX		1													
BCOR				10	5	6	3	1							
CALR															
CBL			1								1				
CEBPA			1		1	1									
CREBBP		1													
CSF1R		2													
CUX1	2														
DDX41							1								
DNMT3A		4													
EP300				1		1									
EZH2	1	1	1												
GATA2		1													
IDH1					1								1		
IDH2	2	4		1	1					1			2		
JAK1	1												1		
JAK2						1									
JAK3	1														
KRAS	2	1	5												
MPL		1		1			2	2						1	
NF1		2					1								
NOTCH1	3		5										1		
NRAS			1												
PHF6	5	6	3		1					1				1	
PTEN	3		2												
RUNX1	4	4	1				1	1					1	1	
SETBP1	1														
SF3B1		1													
SRSF2		1													
STAG2	2			2			3	1		1					
TET2		13	4												
TP53	14		2										2	1	
U2AF1					2		2						1		1
XPO1													1		
ZRSR2	5	2	1	7	6	2	2						6	2	

K: KMML olgularında, M: MDS olgularında, O: KMML dışı MDS/MPN olgularında

**Tablo 26:** Çalışmaya dahil edilen genlerde izlenen mutasyonların, genlerin fonksiyonları üzerine etkileri

	Fonksiyonda Değişiklik											
	Artış (n)			Normal (n)			Kayıp (n)			Kompleks (n)		
	K	M	O	K	M	O	K	M	O	K	M	O
<i>ASXL1</i>	10	3	4				3	2	2		1	
<i>ATRX</i>								2	1			
<i>BCOR</i>								2				
<i>CALR</i>			1					1				1
<i>CBL</i>				1			6	2	2			
<i>CEBPA</i>							1					
<i>CREBBP</i>							1		1			
<i>CSF1R</i>				1		1		1				
<i>CUX1</i>							2	1	1			
<i>DDX41</i>								1				
<i>DNMT3A</i>							6	9	1			
<i>EP300</i>							1	1				
<i>EZH2</i>				2			4	5				
<i>GATA2</i>	1						1					
<i>IDH1</i>	1											
<i>IDH2</i>			1					1				
<i>JAK1</i>							1	1	1			
<i>JAK2</i>	2	1	5									
<i>JAK3</i>		1					1					
<i>KRAS</i>	3		5				1					
<i>MPL</i>			2			1						
<i>NF1</i>							6	8	3			
<i>NOTCH1</i>					1		1	1				
<i>NRAS</i>	3		2									
<i>PHF6</i>									2			
<i>PTEN</i>							2		1			
<i>RUNX1</i>							8	1				
<i>SETBP1</i>	2	1					3	5	2			
<i>SF3B1</i>		11	4					2				
<i>SRSF2</i>	15	1	2				1					
<i>STAG2</i>			1				2	2		1		
<i>TET2</i>	1			2	1		17	9	3			
<i>TP53</i>		6					1	1			2	
<i>U2AF1</i>	3	2							1			
<i>XPO1</i>							1	3	1			
<i>ZRSR2</i>								2				

K: KMML olgularında, M: MDS olgularında, O: KMML dışı MDS/MPN olgularında

#### **6.4.1. KMML Tanılı Olguların Kurum İçi Başka Merkezde Yapılmış Eş Zamanlı Genetik Analiz Sonuçları**

KMML olgularının 13'ünde *JAK2* geninde mutasyon araştırılmış ve hiçbirinde mutasyon saptanmamıştır. *MPL* ve *CALR* analizi yapılmamıştır.

#### **6.4.2. KMML Dışı MDS/MPN Tanılı Olguların Kurum İçi Başka Merkezde Yapılmış Eş Zamanlı Genetik Analiz Sonuçları ve Sitogenetik Özellikleri**

KMML dışı MDS/MPN olgularının 10'unda *JAK2* geninde mutasyon araştırılmış ve ikisinde mutasyon saptanmıştır. 2 olguda *CALR* mutasyonu araştırılmış ve ikisinde de mutasyon saptanmamıştır. *MPL* geni analiz edilmemiştir.

#### **6.4.3. MDS Tanılı Olguların Kurum İçi Başka Merkezde Yapılmış Eş Zamanlı Genetik Analiz Sonuçları**

MDS olgularının 9'unda *JAK2* geninde mutasyon araştırılmış ve birinde mutasyon saptanmıştır. 5 olguda *MPL* geninde mutasyon araştırılmış ve hiçbirinde mutasyon saptanmamıştır. *CALR* geni analiz edilmemiştir.

### **6.5. Tüm Vakaların Karşılaştırılması ve Sağkalım Analizi**

#### **6.5.1. Klinik Veriler**

Çalışmaya dahil edilen 29 KMML, 12 KMML dışı MDS/MPN ve 30 MDS olgusunun yaş ve cinsiyet bilgileri Tablo 17'de belirtilmiştir. Gruplar arasında popülasyon yaşları ( $p=0,345$ ) ve cinsiyet dağılımları ( $p=0,331$ ) açısından fark izlenmemiştir.

##### **6.5.1.1. Periferik Kan Bulguları**

Çalışmaya dahil edilen 29 KMML, 12 KMML dışı MDS/MPN ve 30 MDS olgusunun tanı anındaki periferik kan parametreleri karşılaştırıldığında elde edilen veriler **Tablo 27**'de belirtilmiştir.

**Tablo 27:** Çalışmaya dahil edilen olguların tanı anındaki periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

	KMML	KMML dışı MDS/MPN	MDS	p
WBC ( $\times 10^9$ /L)	16,64 (6,60-42,23)	15,74 $\pm$ 15,43	3,50 (3,12-5,60)	<b>0,000</b>
RBC ( $\times 10^{12}$ /L)	3,36 $\pm$ 1,00	3,20 $\pm$ 0,90	2,83 $\pm$ 0,57	0,116
PLT ( $\times 10^9$ /L)	104,20 $\pm$ 70,18	235,11 $\pm$ 225,79	140,00 (39,00-267,75)	0,115
Hb (g/dL)	9,66 $\pm$ 2,03	7,60 (7,05-10,60)	9,09 $\pm$ 1,73	0,282
Hematokrit (%)	30,42 $\pm$ 6,97	24,40 (24,20-33,70)	28,07 $\pm$ 5,10	0,299
Mutlak nötrofil sayısı ( $\times 10^9$ /L)	3,62 (0,00-10,84)	4,83 (2,06-9,02)	1,99 (1,15-3,79)	<b>0,024</b>
Nötrofil yüzdesi (%)	50,90 (0,00-59,10)	58,20 $\pm$ 26,49	49,47 $\pm$ 19,19	0,139
Mutlak lenfosit sayısı ( $\times 10^9$ /L)	2,19 $\pm$ 1,65	1,77 $\pm$ 1,29	1,34 $\pm$ 0,48	<b>0,030</b>
Lenfosit yüzdesi (%)	16,88 $\pm$ 13,05	14,10 $\pm$ 10,91	34,73 $\pm$ 16,13	<b>0,001</b>
Mutlak monosit sayısı ( $\times 10^9$ /L)	2,16 (0,89-4,12)	0,67 (0,36-3,96)	0,43 (0,22-0,64)	<b>0,000</b>
Monosit yüzdesi (%)	19,25 $\pm$ 12,70	12,10 (4,40-17,40)	9,65 (6,20-14,42)	<b>0,029</b>
Mutlak eozinofil sayısı ( $\times 10^9$ /L)	0,02 (0,01-0,17)	0,06 (0,00-0,08)	0,04 (0,00-0,11)	0,893
Eozinofil yüzdesi (%)	0,30 (0,10-0,80)	0,30 (0,00-0,60)	0,90 (0,07-3,15)	0,176
Mutlak bazofil sayısı ( $\times 10^9$ /L)	0,04 (0,03-0,19)	0,05 $\pm$ 0,04	0,01 (0,00-0,04)	<b>0,001</b>
Bazofil yüzdesi (%)	0,30 (0,20-0,40)	0,42 $\pm$ 0,24	0,40 (0,00-0,77)	0,270
	KMML	KMML dışı MDS/MPN	MDS	p
Serum demir miktarı ( $\mu$ g/dL)	93,93 $\pm$ 39,75	68,00 (40,50-117,50)	112,00 (67,50-212,50)	0,092
Kan transferrin saturasyonu (%)	31,00 (26,00-45,00)	38,55 $\pm$ 31,56	39,50 (26,75-91,75)	0,438
Ferritin (ng/mL)	101,00 (56,58 – 1075,00)	678,04 (319,20)	623,00 (217,50 – 1172,05)	0,133
Folik asit (ng/mL)	376,00 (273,00-865,00)	742,36 $\pm$ 390,97	586,00 (258,50-1034,00)	0,652
B12 (pg/mL)	6,87 (5,47-10,17)	4,64 (4,40-7,82)	7,51 (4,80-14,10)	0,273

Grupların lökosit değerleri arasında saptanan fark MDS ile KMML grupları ( $p=0,000$ ) arasındadır ve KMML grubunda lökosit değeri beklendiği üzere daha yüksek bulunmuştur.

Grupların monosit sayıları arasında saptanan fark KMML ve MDS grupları arasındadır (p=0,000) ve KMML grubunda beklendiği üzere daha yüksek bulunmuştur. Benzer fark monosit yüzdeleri için de geçerlidir (p=0,025).

Grupların mutlak nötrofil değerleri arasında saptanan fark MDS ile KMML grupları (p=0,042) arasındadır ve KMML grubunda mutlak nötrofil değeri daha yüksek bulunmuştur.

Grupların mutlak lenfosit değerleri arasında saptanan fark KMML ve MDS grupları arasındadır (p=0,026) ve KMML’de mutlak lenfosit sayısı daha yüksek bulunmuştur. Lenfosit yüzdeleri karşılaştırıldığında ise MDS grubunun mutlak lenfosit değerleri hem KMML grubundan (p=0,004) hem de KMML dışı MDS/MPN grubundan (p=0,015) daha yüksek bulunmuştur.

Grupların mutlak bazofil değerleri arasında saptanan fark MDS ile KMML grupları arasındadır (p=0,001) ve KMML grubunda daha yüksek bulunmuştur.

#### 6.5.1.2. Akım Sitometrik Veriler

Çalışmaya dahil edilen 29 KMML, 12 KMML dışı MDS/MPN ve 30 MDS olgusunun akım sitometrik verileri karşılaştırıldığında elde edilen veriler **Tablo 28**’de belirtilmiştir.

**Tablo 28:** Çalışmaya dahil edilen olguların akım sitometri verilerinin karşılaştırılması

	KMML	KMML dışı MDS/MPN	MDS	p
CD117	3,10±1,87	2,74 (1,31-4,26)	3,88±2,20	0,261
CD13	56,56±21,72	50,00±15,27	37,78±14,65	<b>0,017</b>
CD33	79,00(57,00-85,00)	53,00±16,43	49,44±15,32	<b>0,001</b>
CD16	44,00±19,14	46,22±9,80	36,03±12,54	0,136
CD34	0,90 (0,50-1,60)	1,67 (1,14-2,05)	1,30 (0,60-2,03)	0,261
CD123	0,00 (0,00-1,00)	1,00 (0,00-2,00)	1,00 (0,00-2,00)	0,513
CD56	4,00 (1,00-7,00)	6,00 (2,00-11,00)	4,00 (2,00-9,00)	0,697
CD71	7,00 (3,00-11,00)	13,92±9,19	17,49±9,79	<b>0,018</b>

Akım sitometrik parametrelerden CD13, CD33 ve CD71’de üç grup arasında anlamlı fark saptanmıştır. Bu parametreler için yapılan post-hoc analizde KMML grubunun CD33 pozitif hücre miktarı MDS ( $p=0,002$ ) ve KMML dışı MDS/MPN ( $p=0,021$ ) grubundan daha yüksek çıkmıştır. CD13 KMML grubu ve MDS grubu arasında farklı çıkmıştır ( $p=0,029$ ) ve KMML grubunda daha yüksektir. CD71 pozitif hücre miktarı arasında çıkan anlamlı fark ise KMML ile MDS olguları arasındadır ve MDS grubunda daha yüksektir( $p=0,014$ ).

### **6.5.2. Histopatolojik ve Sitolojik Veriler**

Çalışmaya dahil edilen olguların tanı anı KIB’leri ve KIAY preparatlarının incelenmesiyle elde edilen histopatolojik ve sitolojik veriler **Tablo 29** ve **Tablo 30**’da belirtilmiştir.



**Tablo 29:** Çalışmaya dahil edilen olguların tanı anındaki kemik iliği biyopsilerine ait histopatolojik veriler

	KMML	KMML dışı MDS/MPN	MDS	p
n	29	12	30	
KİB selüeritesi (Ortalama %)	92,75	95,83	83,44	<b>0,024</b>
Yaşa göre KİB selüerite durumu (n)	25 hiperselüler	12 hiperselüler	31 hiperselüler 3 normoselüler	0,113
Granülositer seri baskın popülasyon (n)	4 matür baskın 8 eş baskın 17 genç baskın	4 matür baskın 0 eş baskın 8 genç baskın	6 matür baskın 1 eş baskın 23 genç baskın	0,399
Eritroid seri miktarı (n)	17 azalmış 5 normal 7 artmış	5 azalmış 5 normal 2 artmış	6 azalmış 8 normal 16 artmış	<b>0,011</b>
Eritroid seri kümelerinin boyutu (n)	17 dağılmış 5 normal 7 büyük	5 dağılmış 5 normal 2 büyük	6 dağılmış 8 normal 16 büyük	<b>0,002</b>
Mikromegakaryosit varlığı (n)	9	3	6	0,437
Monolobe megakaryosit varlığı (n)	16	5	23	0,126
Ayrık nükleuslu megakaryosit varlığı (n)	9	6	15	0,287
Megakaryositlerin dağılımı (n)	25 dağınık 11 gevşek grup 3 sıkı grup	5 dağınık 1 gevşek grup 6 sıkı grup	16 dağınık 9 gevşek grup 5 sıkı grup	0,276
Lenfoid topluluk varlığı (n)	1	0	0	0,780
Kemik trabekülleri (n)	2 osteoporotik 23 normal 4 osteosklerotik	0 osteoporotik 8 normal 4 osteosklerotik	1 osteoporotik 24 normal 5 osteosklerotik	0,248
Retikülin (WHO gradeleme sistemi) (n)	0/III: 1 (%3) I/III: 19 (%65) II/III: 9 (%32) III/III: 0	0/III: 1 (%8) I/III: 2 (%17) II/III: 9 (%75) III/III: 0	0/III: 3 (%11) I/III: 17 (%61) II/III: 6 (%21) III/III: 2 (%7)	<b>0,010</b>

Gruplar arasında saptanan KİB selüerite farkı MDS ile KMML dışı MDS/MPN (p=0,044) grupları arasındadır ve KMML dışı MDS/MPN grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Grupların eritroid seri miktarları ve küme boyutları arasında izlenen fark KMML ile MDS grubu arasındadır (sırasıyla; p=0,011, p=0,001). Eritroid seride azalma durumu KMML grubunda daha sık izlenirken, MDS grubunda ise eritroid serinin aynı kalması veya artmış görünümde olması daha sık izlenmiştir. Benzer durum eritroid seri kümeleri için de gözlenmiştir: KMML grubunda eritroid seri kümelerinin dağılmış görünümde olması daha sık karşılaşılan bir tabloyken, MDS grubunda eritroid seri kümeleri sıklıkla normal veya büyümüş görünümde dir.

Gruplar arasında retikülün lif ağı karşılaştırıldığında anlamlı fark elde edilmiştir. Arada saptanan fark KMML dışı MDS/MPN tanı grubu ile MDS tanı grubu arasındadır (p=0,008) ve KMML dışı MDS/MPN tanı grubunda daha yüksektir.

**Tablo 30:** Çalışmaya dahil edilen olguların tanı anı KİAY preparatlarının incelenmesiyle elde edilen sitolojik veriler

	KMML	KMML dışı MDS/MPN	MDS	p
n	29	12	30	
Yayma preparat selüleritesi (n)	5 hiposelüler 2 normoselüler 22 hiperselüler	7 hiposelüler 0 normoselüler 5 hiperselüler	5 hiposelüler 1 normoselüler 24 hiperselüler	<b>0,024</b>
Ring sideroblast bulunduran olgu sayısı (n)	1	5	16	<b>0,000</b>
Eritroid seri yüzdesi (Ort%)	21,26	30,62	35,06	<b>0,002</b>
Eritroid seride displazi varlığı (n)	14	9	23	<b>0,026</b>
Genç granülositer seri yüzdesi (Ort%)	27,34	15,25	21,96	0,054
Matür granülositer seri yüzdesi (Ort%)	32,73	37,50	25,06	<b>0,008</b>
Granülositer seride hipogranülasyon varlığı (n)	12	4	5	0,069
Granülositer seride segmentasyon patolojisi (n)	10 hiposegmente 7 hipersegmente	3 hiposegmente 3 hipersegmente	16 hiposegmente 3 hipersegmente	0,170
Genç eozinofilik seri yüzdesi (Ort%)	0,65	0,75	1	0,488
Matür eozinofilik seri yüzdesi (Ort%)	0,50	0,50	1,56	<b>0,011</b>
Lenfosit yüzdesi (Ort%)	4,92	5	7,90	<b>0,043</b>
Lenfoid seride displazi varlığı (n)	2	0	0	0,248
Plazma hücresi yüzdesi (Ort%)	0,15	1,12	2	<b>0,000</b>
Monosit yüzdesi (Ort%)	8,11	4,50	2,03	<b>0,001</b>
Blast yüzdesi (Ort%)	3,57	5,55	3,10	0,536

Tanı gruplarının KİAY preparat selüleritesi karşılaştırıldığında elde edilen fark KMML ve KMML dışı MDS/MPN tanı grupları (p=0,049) ile MDS ve KMML dışı MDS/MPN tanı grupları (p=0,026) arasındadır. Her iki karşılaştırma için de KMML dışı MDS/MPN tanı grubunda hiposelüler yayma preparat izlenme durumu daha sık bulunmuştur.

Tanı gruplarının ring sideroblast yüzdeleri arasında izlenen fark MDS ile KMML tanı grupları arasında izlenmiştir (p=0,000). MDS tanı grubunda eşik değer üzerinde ring sideroblast bulunduran olgu sayısı yüksek bulunmuştur.

Tanı gruplarının ortalama eritroid seri yüzdeleri arasında izlenen fark KMML ile MDS tanı grupları arasındadır ( $p=0,001$ ). MDS tanı grubunun eritroid seri yüzdesi KMML tanı grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Tanı grupları eritroid seride displazi bulundurma oranlarına göre karşılaştırıldığında KMML ve MDS tanı grupları arasında ( $p=0,048$ ) fark izlenmiştir. MDS grubunun ortalama eritroid seri displazi oranı daha yüksek bulunmuştur.

Tanı gruplarının ortalama matür granülositer seri oranları arasında izlenen fark KMML ile MDS tanı grupları arasında ( $p=0,031$ ) ve MDS ile KMML dışı MDS/MPN tanı grupları arasındadır ( $p=0,036$ ). Her iki karşılaştırma için de MDS tanı grubunda matür granülositer seri oranı ortalaması daha düşük bulunmuştur.

Tanı gruplarının ortalama matür eozinofilik seri yüzdeleri arasında izlenen fark KMML ile MDS tanı grubu arasındadır ( $p=0,010$ ) ve MDS tanı grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Tanı gruplarının ortalama lenfoid hücre yüzdeleri arasında izlenen fark KMML ile MDS tanı grubu arasındadır ( $p=0,015$ ) ve MDS grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Tanı gruplarının ortalama plazma hücresi yüzdeleri arasında izlenen fark KMML ile MDS grubu ( $p=0,000$ ) arasındadır. MDS tanılı olgularda ortalama plazma hücresi yüzdesi daha yüksek bulunmuştur.

Tanı gruplarının ortalama monosit yüzdeleri arasında izlenen fark KMML ile MDS grubu ( $p=0,000$ ) arasındadır ve KMML grubunda daha yüksek bulunmuştur.

### **6.5.3. Moleküler Veriler**

Çalışma kapsamında değerlendirilen 72 olgunun mutasyon profilleri VAF'ları üzerinden heatmap tablosu oluşturularak **Tablo 31**, **Tablo 32**, **Tablo 33**'te gösterilmiştir.

**Tablo 31:** KMML olgularının mutasyonların VAF'ları dağılım tablosu

		KMML																																					
OLGU		ASXL1	ATRX	BCOR	CALR	CBL	CEBPA	CREBBP	CSF1R	CUX1	DDX41	DNMT3A	EP300	EZH2	GATA2	IDH1	IDH2	JAK1	JAK2	JAK3	KRAS	MPL	NFI	NOTCH1	NRAS	PHF6	PTEN	RUNX1	SETBP1	SF3B1	SRSF2	STAG2	TET2	TP53	U2AF1	XPO1	ZRSR2		
1																																							
2																																							
3																																							
4																																							
5																																							
6																																							
7																																							
8																																							
9																																							
10																																							
11																																							
12																																							
13																																							
14																																							
15																																							
16																																							
17																																							
18																																							
19																																							
20																																							
21																																							
22																																							
23																																							
24																																							
25																																							
26																																							
27																																							
28																																							
29																																							

Renk	VAF (%)
	0-9,9
	10-49,9
	50-100

**Tablo 32:** KMML dışı MDS/MPN olgularının mutasyonların VAF'ları dağılım tablosu

		KMML DIŞI MDS/MPN																																					
OLGU		ASXL1	ATRX	BCOR	CALR	CBL	CEBPA	CREBBP	CSF1R	CUX1	DDX41	DNMT3	EP300	EZH2	GATA2	IDH1	IDH2	JAK1	JAK2	JAK3	KRAS	MPL	NFI	NOTCH1	NRAS	PHF6	PTEN	RUNX1	SETBP1	SF3B1	SRSF2	STAG2	TET2	TP53	U2AF1	XPO1	ZRSR2		
1																																							
2																																							
3																																							
4																																							
5																																							
6																																							
7																																							
8																																							
9																																							
10																																							
11																																							
12																																							

Renk	VAF (%)
	0-9,9
	10-49,9
	50-100

**Tablo 33:** MDS olgularının mutasyonların VAF'ları dağılım tablosu

OLGU	MDS																																					
	ASXL1	ATRX	BCOR	CALR	CBL	CEBPA	CREBB	CSF1R	CUX1	DDX41	DNMT3	EP300	EZH2	GATA2	IDH1	IDH2	JAK1	JAK2	JAK3	KRAS	MPL	NF1	NOTCH	NRAS	PHF6	PTEN	RUNX1	SETBP1	SF3B1	SKSF2	STAG2	TET2	TP53	U2AF1	XPO1	ZKSR2		
1																																						
2																																						
3																																						
4																																						
5																																						
6																																						
7																																						
8																																						
9																																						
10																																						
11																																						
12																																						
13																																						
14																																						
15																																						
16																																						
17																																						
18																																						
19																																						
20																																						
21																																						
22																																						
23																																						
24																																						
25																																						
26																																						
27																																						
28																																						
29																																						
30																																						

Renk	VAF (%)
	0-9,9
	10-49,9
	50-100

Tanı gruplarının mutasyon yükleri; (med (min-maks))

- KMML = 4 (2-6),
- KMML dışı MDS/MPN = 3.5 (3-8),
- MDS = 3 (0-9), bulunmuştur.

Tanı grupları arasında mutasyon yükleri arasındaki fark araştırıldığında gruplar arasında fark bulunmuştur (p=0.011). Buna göre KMML tanı grubunda MDS tanı grubuna göre mutasyon yükü daha yüksektir (p=0.015). Bu fark sağkalım analizinde izlenmemiştir (p=0.342).

Mutasyon yükü TP53 mutasyonları göz ardı edilerek analiz edildiğinde gruplar arasında fark izlenmiştir. Buna göre; MDS tanı grubunda mutasyon yükü KMML tanı grubuna göre (p=0.001) ve KMML dışı MDS/MPN tanı grubuna göre (p=0.022) daha düşüktür.

Mutasyon yükü ile olguların KİB'sinde izlenen retikülün fibrozisi şiddeti karşılaştırıldığında ise istatistiki olarak anlamlı fark elde edilememiştir (p=0.843).

*TP53* mutasyonu bulandıran olgular ile bulandırmayan olguların mutasyon y¼kleri arasında anlamlı fark elde edilememiştir (p=0.933). Benzer karşılaştırma retik¼lin fibrozisi için yapıldığında *TP53* mutasyonu bulandıran ve bulandırmayan olgular arasında retik¼lin fibrozisleri açısından fark izlenmemiştir (p=0.414).

*SF3B1* mutasyonu bulandıran olgular ile bulandırmayan olgular arasında sağkalım farkı saptanmamıştır (p=0.128).

MDS/MPN olgularında KİB'sinde retik¼lin lif artışı gösteren olguların mutasyon y¼kleri de y¼ksek bulunmuştur (p=0.012).

### **6.5.3.1. Tanı Grupları Arasında Genlerde Mutasyon Bulandırma Durumlarının Karşılaştırılması**

Çalışma kapsamında incelenmiş olguların, oluşturulan sanal gen paneline dahil olan genlerde mutasyon bulandırma durumları karşılaştırıldığında;

- *KRAS* (sırasıyla: p=0,001, p=0,046) ve *PHF6* (sırasıyla: p=0,010, p=0,011) mutasyonları KMML dışı MDS/MPN tanı grubunda MDS ve KMML tanı grubuna göre daha sıktır.
- *RUNX1* (sırasıyla: p=0,016, p=0,049), *SRSF2* (sırasıyla: p=0,000, p=0,036) ve *TET2* (sırasıyla: p=0,019, p=0,032) mutasyonları KMML tanı grubunda MDS ve KMML dışı MDS/MPN tanı grubuna göre daha sıktır.
- *TP53* (sırasıyla: p=0,011, p=0,037) mutasyonu MDS tanı grubunda KMML ve KMML dışı MDS/MPN tanı grubuna göre daha sıktır.

### **6.5.3.2. Tanı Grupları Arasında Genlerdeki Mutasyonların Protein Fonksiyonuna Etkileri Arasındaki Farkların Araştırılması**

Gruplar arasında izlenen bu mutasyon profili farkı, mutasyonun proteinde neden olduğu değişiklikler üzerinden değerlendirildiğinde anlamlı fark elde edilememiştir.

### **6.5.3.3. Tanı Grupları Arasında Mutasyon İzlenen Genlerin Görevli Oldukları Yolaklara Göre Gruplanması**

Tanı gruplarının mutasyon bulandırdıkları genler görevli oldukları yolaklara göre gruplandırıldığında elde edilen veriler **Tablo 34**'te özetlenmiştir.

- KMML tanı grubunda en çok mutasyon epigenetik modifikatörlerde, en az protoonkogen/onkogenlerde;
- MDS tanı grubunda en çok mutasyon epigenetik modifikatörlerde, en az mutasyon protoonkogen/onkogenlerde ve ERK yolağında görevli genlerde;
- KMML dışı MDS/MPN tanı grubunda en çok mutasyon RAS yolağında görevli genlerde, en az mutasyon ERK yolağında görevli genlerde izlenmiştir.
- 

**Tablo 34:** Tanı gruplarının mutasyon buldukları genlerin görevli oldukları yollara göre gruplandırılması

	KME (n)	SK (n)	RAS (n)	PTK (n)	EM (n)	PO (n)	ERK (n)	HSD (n)	TR (n)	TS (n)
KMML	16	19	11	3	27	0	1	11	11	1
MDS	12	17	8	2	18	1	1	8	8	8
KMML dışı MDS/MPN	6	7	8	6	4	3	1	5	5	3

KME: Kromatin modifiye ediciler, TR: Transkripsiyon regülatörleri, HSD: Hücrel sinyalizasyon düzenleyiciler, ERK:ERK yolağında görev alan genler, PO: Onkogen/Protoonkogen, EM: Epigenetik modifikatör, PTK: Protein tirozin kinaz ailesi, RAS: RAS yolağında görevli genler, SK: Splicing kompleks, TS: Tümör supressör gen

Mutasyonlar genlerin görevlerine göre risk gruplarına ayrılmıştır. Buna göre:

- Kromatin modifikasyonunda görevli genler, transkripsiyon düzenleyici genler, protein tirozin kinaz ailesi genleri, RAS yolağında görevli genler, onkogen/protoonkogenler, tümör supressör genler yüksek riskli;
- Splicing komplekste görevli genler, hücrel sinyalizasyon düzenleyici genler, ERK yolağında görev alan genler orta riskli;
- Epigenetik modifikasyonda görevli genler ise düşük riskli olarak sınıflanmıştır. Bu sınıflamaya göre tanı gruplarının mutasyon profilleri **Tablo 35**'te ayrıntılandırılmıştır.

**Tablo 35:** Tanı gruplarının mutasyonun risk grubuna göre karşılaştırılması (med (min-max))

	KMML	KMML dışı MDS/MPN	MDS	p
Düşük risk mutasyon	1 (0-2)	1 (0-1)	1 (0-2)	<b>0.000</b>
Orta risk mutasyon	1 (0-3)	1 (0-2)	1 (0-3)	0.669
Yüksek risk mutasyon	2 (0-4)	2.5 (2-6)	1 (0-6)	<b>0.003</b>

Bu karşılaştırma sonucunda düşük riskli mutasyonlar KMML tanı grubunda MDS tanı grubuna göre ( $p=0.010$ ) ve KMML dışı MDS/MPN tanı grubuna göre ( $p=0.000$ ) daha sık izlenmiştir.

Yüksek riskli mutasyonlar KMML dışı MDS/MPN tanı grubunda KMML tanı grubuna göre ( $p=0.040$ ) ve MDS tanı grubuna göre ( $p=0.002$ ) daha sık izlenmiştir. Bu fark *TP53* mutasyonu inceleme dışı bırakıldığında da benzer şekildedir. (sırasıyla;  $p=0.001$ ,  $p=0.022$ )

Yüksek riskli mutasyon bulunduran olguların mutasyon yükleri karşılaştırıldığında 3 veya daha fazla yüksek riskli gen mutasyonu bulunduran olguların mutasyon yükünün de daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0.000$ ).

Olguların yüksek riskli mutasyon bulundurma durumları üzerinden yapılan sağkalım analizi yapıldığında anlamlı fark elde edilememiştir ( $p=0.292$ ).

Olguların düşük riskli mutasyon bulundurma durumları üzerinden yapılan sağkalım analizi yapıldığında anlamlı fark elde edilememiştir ( $p=0.093$ ).

MDS olgularında retikülin lif artışı bulunduran olgular, bulundurmayan olgulara göre daha sık yüksek risk mutasyon bulundurmaktadır ( $p=0.047$ ).

#### **6.5.3.4. Kurum İçi Başka Merkez Genetik Verileri İle AÜTF Tıbbi Patoloji Verilerinin Karşılaştırılması**

Olgular içerisinde hem kurum içi başka merkezin hem de AÜTF Tıbbi Patoloji AD'nın NGS yöntemi ile mutasyon profili çıkardığı vakalar karşılaştırıldığında elde edilen farklı sonuçlar **Tablo 36**, **Tablo 37** ve **Tablo 38**'da gösterilmiştir.

**Tablo 36:** Kurum içi başka merkez verileri ile AÜTF Tıbbi Patoloji AD verilerinin *JAK2* geni üzerinden karşılaştırılması

	Gen /mutasyon durum	Tıbbi Patoloji AD	
		Mutasyon yok (n)	Mutasyon var (n)
Kurum için başka merkez	<i>JAK2</i>	Mutasyon yok (n)	Mutasyon var (n)
	Mutasyon yok (n)	26	<b>3</b>
	Mutasyon var (n)	0	3

**Tablo 37:** Kurum içi başka merkez verileri ile AÜTF Tıbbi Patoloji AD verilerinin *CALR* geni üzerinden karşılaştırılması

	Gen /mutasyon durum	Tıbbi Patoloji AD	
		Mutasyon yok (n)	Mutasyon var (n)
Kurum için başka merkez	<i>CALR</i>	Mutasyon yok (n)	Mutasyon var (n)
	Mutasyon yok (n)	1	<b>1</b>
	Mutasyon var (n)	0	0

**Tablo 38:** Kurum içi başka merkez verileri ile AÜTF Tıbbi Patoloji AD verilerinin *MPL* geni üzerinden karşılaştırılması

	Gen /mutasyon durum	Tıbbi Patoloji AD	
		Mutasyon yok (n)	Mutasyon var (n)
Kurum için başka merkez	<i>MPL</i>	Mutasyon yok (n)	Mutasyon var (n)
	Mutasyon yok (n)	5	0
	Mutasyon var (n)	0	0

Her iki laboratuvarın genetik sonucunun karşılaştırılmasında *JAK2* geni için 3 vakada, *CALR* geni için 1 vakada fark bulunmuştur. Toplam 4 vakada izlenen bu fark Tıbbi Patoloji AD NGS sonucunda mutasyon bulunmasına karşın kurum içi başka merkezin sonucunda mutasyon bulunmaması şeklindedir.

#### 6.5.3.5. KMML Tanı Grubuna Özgü Karşılaştırmalar

##### 6.5.2.5.1. RAS Yolak Aktivasyonu Bulunduran Olguların Bulundurmeyen Olgular ile Karşılaştırılması

KMML tanısı almış 29 olgudan 3'ü *KRAS* yolak aktivasyonu, 2'si *NRAS* yolak aktivasyonu, 1'i hem *KRAS* hem de *NRAS* yolak aktivasyonu bulundurmaktadır.

Olgular RAS yolak aktivasyon durumlarına göre gruplandırılarak histopatolojik, sitolojik ve klinik verileri üzerinden karşılaştırıldığında yolak aktivasyonları bulunduran olguların KIAY preparatları daha hiposelüler olma eğilimindedir (p=0,016). RAS yolak aktivasyonu bulunduran olgularda serilerde displazi bulundurma yaygınlığı daha düşüktür (p=0,048).

#### **6.5.2.5.2. *TET2* Mutasyon Sayısının (Multi-hit/First-hit) Oligomonositik Olma Durumu ile İlişkilendirilmesi**

KMML tanılı 29 olgunun 9'u *TET2* mutasyonu bulundurmazken, 11'i *TET2*'de yalnızca bir mutasyon, 9'u *TET2*'de iki mutasyon bulundurmaktadır. Olgular oligomonositik olup olmamalarına göre ayrıldığında ise ikisi oligomonositik 27'si aşikar monositoz ile karakterlidir. Bu iki durum birbiri ile karşılaştırıldığında her ne kadar oligomonositik olan iki olgu da *TET2* geninde multi-hit mutasyon bulunduruyor olsalar dahi 7 monositozlu olgu *TET2*'de multi-hit mutasyon bulundurduğu için aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,177).

#### **6.5.2.5.3. WHO 2022 Sınıflamasına Göre Tanı Almış KMML-1 ve KMML-2 Tanı Grupları Arasında Klinik, Histopatolojik, Sitolojik ve Genetik Parametrelerin Karşılaştırılması**

WHO 2022 sınıflamasına göre KMML tanısı almış 29 olgunun 7'si KMML-2, 22'si KMML-1 tanılıdır. Bu olgular arasında klinik, histopatolojik, sitolojik ve genetik hiçbir parametre üzerinden istatistiki olarak anlamlı fark elde edilememiştir. Sağkalım analizinde de bu iki grup arasında fark bulunmamaktadır (p=0,393).

#### **6.5.3.6. MDS Tanı Grubuna Özgü Karşılaştırmalar**

##### **6.5.3.6.1. *TP53* Mutasyonu Bulunduran, Biallelik *TP53* Mutasyonu Bulunduran ve *TP53* Mutasyonu Bulundurmeyen Olguların Karşılaştırılması**

MDS tanısı almış 30 olgudan 2'si *TP53* mutasyonu (VAF % 10-%49), 4'ü biallelik *TP53* mutasyonu (VAF  $\geq$ %50) bulundurmaktadır. Bu olgular *TP53* mutasyonu bulundurmeyen MDS olguları ile karşılaştırıldığında histopatolojik, sitolojik ve klinik parametreleri arasında anlamlı fark elde edilememiştir.

#### **6.5.3.6.2. MDS Tanı Grubunun Klinik, Histopatolojik, Sitolojik ve Genetik Parametrelerinin IPSS Skorları Üzerinden Değerlendirilmesi**

MDS tanısı almış 30 olgunun 14'ü IPSS skoru almıştır. Olgulardan biri IPSS 1, üçü IPSS 2, üçü IPSS 3, 4'ü IPSS 3.5, 3'ü IPSS 5 skoru almıştır. MDS tanılı olgular bu puanlama sistemine göre gruplandırılarak karşılaştırıldığında aralarında klinik, histopatolojik ve sitolojik parametreleri üzerinden fark bulunamamıştır. Olgular IPSS skoru 3.5'ten küçük olanlar ve 3.5 ve üstü IPSS skoruna sahip olanlar olarak iki eşit gruba ayrıldıktan sonra yapılan sağkalım analizinde iki grup arasında fark izlenmemiştir ( $p=0,974$ ).

#### **6.5.3.6.3. Ring Sideroblast Bulunduran Olguların *SF3B1* Mutasyonu Bulundurma Durumlarının İncelenmesi**

MDS tanılı 30 olgudan 29'unda Prusya mavisi boyası ile ring sideroblast araştırılmış ve bunların 18'sinde ring sideroblast varlığı gözlenmiştir.

Ring sideroblast bulundurma durumunun *SF3B1* mutasyonu bulundurma durumu ile karşılaştırılmasında ise ring sideroblast bulunduran toplam 18 olgunun 11'inde *SF3B1* mutasyonu izlenmiştir. 7 olguda ring sideroblast izlenmesine rağmen *SF3B1* mutasyonu saptanmamış; 1 olguda ring sideroblast izlenmemesine rağmen *SF3B1* mutasyonu saptanmıştır. Ring sideroblast izlenen olgularda *SF3B1* mutasyonu izlenme durumu anlamlı olarak fazladır ( $p=0,008$ ).

#### **6.5.3.6.4. *SF3B1* Mutasyonu Bulunduran Olguların İrdelenmesi**

MDS tanılı 30 olgu içerisinde MDS-*SF3B1* tanısı almış 8 olgu diğer MDS tanılı 22 olgu ile karşılaştırıldığında iki grup arasında klinik, histopatolojik, sitolojik parametreler üzerinden istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplar toplam mutasyon sayıları üzerinden karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sağkalım analizinde iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

### 6.5.3.6.5. Biallelik *TP53* Mutasyonlu MDS Olmayan Ancak Klinik Gidişi Kötü Olan MDS Olgularının Değerlendirilmesi

Biallelik *TP53* mutasyonu bulandırmayan MDS tanılı olgular içerisinde takipleri sırasında nüks/eksitus durumu gerçekleşen ve diğer MDS olgularına göre kısa sağkalıma sahip olgular **Tablo 39**'da belirtilmiştir.

**Tablo 39:** Biallelik *TP53* mutasyonu olmayan MDS tanılı olguların özellikleri

Yaş	Cinsiyet	WHO-2022 tanı	ICC-2022 tanı	Sitogenetik	Retikülin	Blast (%)	Displazi bulandıran seri sayısı	Mutasyon yükü
62	Erkek	MDS-IB-2	MDS/AML	Normal	Grade II	19	1	2 Düşük 1 Yüksek
69	Kadın	MDS-LB- <i>SF3B1</i>	MDS- <i>SF3B1</i>	Normal	Grade I	2	3	2 Düşük 2 Orta 1 Yüksek
59	Erkek	MDS-IB-1	MDS-EB	Normal	Grade II	7	2	2 Düşük 1 Orta
31	Erkek	MDS-Fibrozis	MDS-NOS-MLD	Normal	Grade II	0	3	3 Orta

### 6.5.3.7. KMML dışı MDS/MPN Tanı Grubuna Özgü Karşılaştırmalar

#### 6.5.3.7.1. Olguların Blast Yüzdelerine Göre Gruplanarak Klinik, Histopatolojik ve Sitolojik Parametreleri Üzerinden Değerlendirilmesi

MDS/MPN tanılı olgulara güncel sınıflamalara göre blast yüzdeleri üzerinden risk skoru verilmemektedir. Çalışmaya dahil edilen KMML dışı MDS/MPN tanılı 12 olgu içerisinde KİAY preparatlarında blast yüzdesi hesaplanmış 9 olgu tespit edilmiştir. Bu olgular %5 blast oranı sınır kabul edildiğinde olguların 4'ü yüksek blastlı, 5'i düşük blastlı olarak sınıflanmıştır. İki grup buna göre klinik, histopatolojik, sitolojik ve genetik verileri üzerinden karşılaştırıldığında yalnızca *MPL* mutasyonu bulandırmaya sıklıkları arasında fark bulunmuştur ( $p=0,048$ ). Blast oranı yüksek olan vakalarda *MPL* mutasyonu daha sık izlenmektedir.

Sağkalım analizinde iki grup arasında fark izlenmemiştir ( $p=0,455$ ). Bu gruplar için *JAK2* ve *CALR* genlerinde ise fark izlenmemiştir.

#### **6.5.3.8. Tedavide Hematopoietik Kök Hücre Naklinin Sağkalıma Etkisinin Araştırılması**

Tanı grupları içerisinde hematopoietik kök hücre nakli en çok MDS tanı grubunda uygulanmıştır. Tedavi bilgisine ulaşılan 19 olgunun 6'sına nakil yapılmışken 13'ü nakil yapılmadan tedavi edilmiştir. Bu olguların sağ kalımları hematopoietik kök hücre nakli yapılan ve yapılmayan olgular arasında karşılaştırıldığında nakil yapılan grubun sağkalımı 285 (174-1121) günken nakil yapılmayan grubun sağkalımı 273 (187,5-583,50) gün olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki sağkalım farkı istatistiki olarak anlamsızdır ( $p=0,546$ ).



## 7. TARTIŞMA

Myeloid neoplaziler hematoloji tarihinin ilk gününden bugüne araştırılan ve yeni sınıflamalar aracılığıyla olabildiğince homojen gruplara ayrılmaya çalışılan, geniş ve heterojen bir hematolojik neoplazi grubudur. Mortalite oranı yüksek olması ve her geçen gün yaşlı popülasyonun artması ile daha büyük bir kitleyi ilgilendirmektedir. Bu nedenle her geçen gün yeni tedavi hedefleri araştırılmakta, yeni risk sınıflamaları geliştirilmektedir.

Myeloid neoplazilerin seyrek alttürü için etyolojik ajan ortaya konulabilmiş olsa da çoğu olguda etyoloji netleştirilememiştir.

Olguların büyük kısmı periferik kan bulguları nedeniyle fark edilir ancak tanı koyarken klinik veriler, KİB morfolojisi, sitolojik özellikler, akım sitometri ve genetik tetkik sonuçlarının bir harmoni içerisinde yetkili bir hekim tarafından değerlendirilmelidir. Aynı tanı başlığında aktif tedavi almadan izle ve gör yöntemiyle uzun yıllar takip edilen olgular olabileceği gibi allojenik hematopoietik kök hücre nakli olmasına rağmen sağkalımı aylar ile sınırlı olan olguların da bulunuyor olması; tetkiklerden herhangi birinin eksikliği halinde tanı sürecinin sekteye uğruyor olması güçlü bir klinik ve laboratuvarın gereğini ortaya koymaktadır.

1976'da yayımlanan ilk myeloid neoplazi sınıflaması olan FAB sınıflamasından 2022 WHO ve ICC sınıflamalarına kadar geçen süreçte yalnızca morfoloji ve klinik ile başlayan bu sınıflandırma çabası süreç içerisinde akım sitometri, ayrıntılı periferik kan tetkiki sonuçları ve moleküler yöntemlerin gelişmesi ile zenginleşmiş ve günümüzde sınıflamalar ve tanılamaların bunlardan herhangi birinin yokluğu halinde eksik kalınacağı sonucuna varılmıştır (3, 4).

2016 yılına kadar tek bir tanı sınıflaması ile sınıflandırılan myeloid neoplaziler için günümüzde iki farklı sınıflama sistemi mevcuttur. Her iki sınıflama sistemi de olgulara ait klinik, histopatolojik, sitolojik ve genetik verileri kullansa da tanılama ve adlandırma süreçlerinde birtakım farklar bulundurmaktadır. Bu farklar patolog ile klinisyen arasında kurulması beklenen, yanlış anlaşılmalara mahal verme imkanı olmayan iletişimi riske sokmaktadır (7, 9).

Bu çalışmada AÜTF Tıbbi Patoloji ABD'nde Kasım 2018 - Kasım 2022 tarihlerinde NGS yöntemi ile mutasyon profili ortaya konmuş; histopatolojik, sitolojik ve klinik verileri ile

birlikte bir harmoni içerisinde değerlendirilebilecek tüm olgular toplanıp tekrar değerlendirilerek WHO 2022 ve ICC 2022 sınıflamalarına göre sınıflandırılmış; yapılan yeni sınıflamada tanı grupları arasındaki farklar ortaya konmaya çalışılmış; tanı grupları arasında beklenenden kötü klinik seyreden olgular için histopatolojik, sitolojik ve genetik parametreleri üzerinden ortak-farklı noktalar ortaya konmaya çalışılmıştır. Tüm olgular için tanılama sürecinde genetik tetkiklerin uygulanmasının önemi araştırılmıştır.

Bu amaçla irdelenen olgulardan KMML tanı grubunda beklendiği üzere periferik kan tetkiki sonucunda mutlak monosit sayısı, monosit oranı ve lökosit sayısı diğer gruplara göre yüksek; eritroid seri ise artan granülositer seriye kıyasla geri planda kalmış görünümdeydi. Tam tersi olarak MDS tanı grubunda sitopeninin daha baskın bir bulgu olması beklenmektedir ancak tanı grupları arasında lenfosit sayısı MDS olgularında KMML tanılı olgulara göre; lenfosit oranı ise MDS olgularında hem KMML hem de KMML dışı MDS/MPN tanılı olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Bunu sebebinin MDS'nin neden olduğu immün disregülasyon ve immün yanıt oluşumu olduğu düşünülmüştür (240, 241). Benzer immün disregülasyon ve immün yanıt oluşumunun MDS/MPN olgularında da olması beklenmektedir ancak buna dair bir kanıt bu çalışma kapsamında bulunmamıştır.

Beklenene paralel olarak periferik kan tetkiklerinde görülen yaygın ve sürekli sitopeniler ile birlikte KİB ve KİAY preparatlarında granülositer seride oran azalması ve buna göre rölatif artmış görülen eritroid seri dikkati çekmiştir. Granülositer seride izlenen azalma nedeniyle lenfositler, plazma hücreleri rölatif olarak artmış görünümde izlenmiştir. Her ne kadar hem KMML hem KMML dışı MDS/MPN hem de MDS olguları hematopoiezde displazi ile karakterli olsa dahi eritroid serideki displazi ve ring sideroblast görünümü MDS grubunda daha baskın bir özellik olarak saptanmıştır. KMML dışı MDS/MPN tanı grubunda ise retikülün lif artışı ve buna bağlı KİAY'larında hiposelülerite belirgin özellikler arasındadır.

Tanı grupları arasında akım sitometrik veriler açısından karşılaştırıldığında myeloid progenitörlerin (CD13, CD33) KMML tanı grubunda beklendiği üzere yüksek; eritroid öncüllerin ise (CD71) daha düşük olduğu dikkati çekmiştir.

Blast yüzdesi tayini açısından akım sitometrik veriler (CD34, CD117) ile KİAY preparat üzerinden yapılan hücre sayımları karşılaştırıldığında, tüm vakalarda KİAY preparat üzerinden yapılan hücre sayımlarından elde edilen blast oranları daha yüksektir. Her ne kadar hiçbir vakada akım sitometri sayımı blast oranını yükseltememiş olsa dahi bir araç olarak kullanılması her iki kılavuz (ICC ve WHO) tarafından önerilmektedir (242). Akım sitometrinin hiçbir olguda

KİAY preparatlarında hücre sayımı ile ortaya konmuş blast yüzdesinden daha yüksek bir oran ortaya koyamamış olmamasının sebebinin akım sitometrinin blast işaretçisi yüzey antijenlerinin kaybı anında hücreleri genç granülositer seri olarak sayması ancak bu antijen değişiminden bir süre sonra ortaya çıkan intrasitoplazmik granüllerin KİAY preparatlarındaki sayımda blast/genç granülosit ayırımında kullanılıyor olması olabileceği düşünülmüştür. Bu değişim sırasında CD34'ü down-regüle olmuş ancak henüz granül üretmemiş hücreler akım sitometride genç granülosit olarak, KİAY preparatları üzerinden yapılan hücre sayımında ise blast olarak sayılacaktır. Bu farkı açıklayabilecek bir diğer durum ise akım sitometrinin rastgele ve fazla sayıdaki hücreyi sayması ancak KİAY preparatlarının sayımı sırasında blastik hücrelerin fazla olduğu alanların seçimi biası olabilir.

Çalışma kapsamında incelenen 29 KMML olgusu 2016 sınıflamasına göre sınıflandırıldığında 22'si KMML-1, 7'si KMML-2 tanısı almıştır. Bu sınıflama 2022 sınıflamasında da benzer şekildedir. Olgular ICC 2022 sınıflamasına göre sınıflandırıldığında ise WHO sınıflamasına göre KMML-1 tanısı almış 2 olgu KMML-O tanısı almıştır, diğer olgular WHO sınıflaması ile benzerdir. Olguların sınıflaması arasındaki bu değişimin sağkalıma etkisi istatistik olarak anlamsızdır. Bu durumun olgu sayısı azlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

ICC 2022 sınıflamasında bulunana KMML-O tanı grubu proliferatif ve displastik bir kemik iliğine sahip bir olgunun aşikar monositozu olmasa dahi ASXL1, TET2 gibi KMML tanısına yönlendiren mutasyon profiline sahip olması halinde olgulara KMML tanısı koydururken WHO 2022 sınıflamasında böyle bir alt tanı kategorisi bulunmamaktadır. Bu olgular NGS ile mutasyon profili çıkartılmadığı takdirde hangi sınıflama kullanılıyor olursa olsun MDS/MPN başlığı altında değerlendirilmesi gereken olgulardır.

Çalışma kapsamında incelenen 12 KMML dışı MDS/MPN olgusu WHO 2016 sınıflamasına göre sınıflandırıldığında 5'i MDS/MPN-T-RS, 7'si MDS/MPN, sınıflandırılmayan tanısı almıştır. Bu olgular WHO 2022 sınıflamasına göre sınıflandırıldığında 3'ü MDS/MPN-T-*SF3B1*, 9'u MDS/MPN, NOS tanısı almıştır. Olgular ICC 2022 sınıflamasına göre sınıflandırıldığında ise 3'ü MDS/MPN-T-*SF3B1*, 2'si MDS/MPN-T-RS, 9'u MDS/MPN, NOS tanısı almıştır. Buna göre ICC ve WHO 2022 sınıflamaları arasında yalnızca MDS/MPN-T-RS tanısının ICC sınıflamasında olup WHO sınıflamasında olmamasından kaynaklı 2 olgunun WHO sınıflamasında MDS/MPN, NOS başlığı altında değerlendirildiği görülmüştür.

Çalışma kapsamında incelenen 30 MDS olgusu WHO 2016 sınıflamasına göre sınıflandırıldığında 2 olgu MDS-SLD, 14 olgu MDS-MLD, 10 olgu MDS-RS, 4 olgu MDS-EB olarak sınıflandırılırken; WHO 2022 sınıflamasına göre sınıflandırıldıklarında 2 olgu AML-MD, 3 olgu MDS-IB-1, 1 olgu MDS-IB-2, 9 olgu MDS-LB, 2 olgu MDS-LB-RS, 1 olgu MDS-F, 8 olgu MDS-*SF3B1*, 4 olgu MDS-bi*TP53* olarak sınıflandırılmıştır. Bu olguların ICC 2022 sınıflamasına göre değerlendirilmesinde ise 1 olgu AML-MD, 2 olgu MDS-EB, 1 olgu MDS-AML, 11 olgu MDS-NOS-MLD, 8 olgu MDS-*SF3B1*, 5 olgu MDS-*TP53*, 1 olgu MDS-bi*TP53* 1 olgu MDS-AML- bi*TP53* olarak sınıflandırılmıştır. Aradaki farkın WHO 2022 sınıflamasında displazinin tek seride mi birden çok seride mi bulunduğu o kadar önem vermemesine; ICC 2022 sınıflamasının *TP53* mutasyonuna diğer parametrelerden çok daha değer vermesine dayandığı dikkati çekmiştir.

2022 sınıflamaları literatüre kazandırılmadan önceki süreçte olgular sitogenetik profilleri üzerinden sınıflandırılıyordu. Sitogenetik anormali bulduran olgularda izlenen patolojiler bu anormalilere dayandırılırken, sitogenetik olarak normal olan olgular sınıflandırılmayan veya NOS gibi başlıkların altında değerlendiriliyordu. Bu nedenle bu başlıkların altındaki olgular geniş bir heterojeniteye sahipti. Günümüzde moleküler verilerin sınıflamalarda en önemli tetkikler arasında yer aldığı dikkati çekmektedir.

Çalışma kapsamında değerlendirilen 29 KMML olgusunun 19'u sitogenetik anormali buldurmamaktadır ve bu olgular monositoz şiddeti ve blast oranına göre sınıflandırılmıştır. 5 olguda ise del (20q), 8. kromozomda kazanım, monozomi 7, trizomi 8, trizomi 8 ve y kromozomu kaybı gibi değişiklikler izlenmiş ancak bu olgular da yine monositoz şiddeti, blast oranı ve düşük monositozlu olgular ise mutasyon profillerine göre sınıflandırılmıştır.

Çalışma kapsamında değerlendirilen 12 KMML dışı MDS/MPN olgusundan 8'i sitogenetik olarak araştırılmış; 7'sinde sitogenetik anormali saptanmamıştır. Bir olguda del (20q) saptanmıştır. Bu olgu günümüz moleküler tetkikleri ve morfolojik değerlendirme kriterleri ile birlikte MDS/MPN, NOS olarak sınıflandırılmıştır.

Çalışma kapsamında değerlendirilen 30 MDS olgusundan 24'ü sitogenetik olarak araştırılmış; 19'unda sitogenetik anormali saptanmamıştır. Beş olguda ise del(17), del (5q), del (5q) ve del (7q), 9. kromozom rearranjmanı, del (Y) anormalileri saptanmıştır. Bu olgulardan yalnızca biri (del (5q) bulduran olgu) WHO 2022 sınıflamasına göre sitogenetik özelliği üzerinden tanı alarak MDS-LB-del(5q) tanısı almıştır. Bu olgunun bi-allelizmde olmayan *TP53* mutasyonu buldurması WHO ve ICC sınıflamaları arasındaki birtakım farkları göz

önüne getirmektedir. WHO 2022 sınıflaması TP53 mutasyonlarını bi-allelilik olmadığı sürece ICC 2022 sınıflamasının aksine göz ardı eder. Bu nedenle bu olgu WHO 2022 sınıflamasına göre MDS-LB-del(5q) tanısı olarak “genetik özelliklerine göre sınıflandırılan düşük riskli MDS” başlığı altında değerlendirilirken; ICC 2022 sınıflamasına göre MDS-TP53 tanısı olarak “yüksek riskli MDS” başlığı altında değerlendirilir. Bu olgu için takip bilgileri bulunamamıştır ancak moleküler profili incelendiğinde 4 gende yüksek riskli mutasyon bulundurduğu dikkati çekmiştir. Mutasyon profilinin MDS tanı grubu ortalamalarına göre yüksek seyretmesi nedeniyle prognozunun kötü olacağı öngörülmüştür.

Tanı grupları arasında KMML için tanı kriteri olan monositoz bir kenara bırakıldığında doğrudan tanı koydurucu klinik ve laboratuvar bir parametre ortaya konamasa da gruplar arasında minimal farklar izlenmiştir. Bu farklar ileride tartışılacak sitogenetik özellikler ve mutasyon profilleri ile birlikte değerlendirildiğinde doğru tanıya işaret edebileceklerdir.

Tanı grupları mutasyon profilleri üzerinden karşılaştırıldığında KMML tanı grubunda *RUNX1*, *SRSF2* ve *TET2* gen mutasyonları sık görülürken; KMML dışı MDS/MPN grubunda *KRAS*, *JAK2*, *PHF6* gen mutasyonları; MDS tanı grubunda ise *SF3B1* ve *TP53* gen mutasyonları daha baskın bulunmuştur. Tanı grubundan bağımsız olarak *TET2* ve *SF3B1* mutasyonu bulunduran olgular ise serilerde daha yaygın displazi bulundurduğu izlenmiştir. Bu mutasyon profili farkı neden oldukları protein fonksiyon değişiklikleri ile ilişkilendirilememiştir. Bunun olgu sayısı azlığı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

KMML tanı grubu içerisinde RAS yolak aktivasyonu bulunduran olguların daha az seride displazi bulundurduğu ve KİAY preparatlarının daha hiposelüler karakterde olduğu dikkati çekmiştir.

Olgular mutasyon yükleri ve mutasyon profilleri üzerinden karşılaştırıldığında ise KMML tanı grubunun mutasyon yükünün daha düşük olduğu, MDS tanı grubunun mutasyon yükünün büyük bir kısmının *TP53* mutasyonları olduğu ve *TP53* mutasyon durumu göz ardı edilerek yapılan analizde aslında MDS tanı grubunun KMML tanı grubuna göre daha az mutasyon yüküne sahip olduğu görülmüştür.

İncelenen genlerin mutasyonları düşük-orta-yüksek risk gruplarına göre ayrılarak yapılan analizde; düşük riskli mutasyonların KMML tanı gurubunda daha sık izlendiği, yüksek riskli mutasyonların ise *TP53* dahil edilerek yapılan analizde de göz ardı edilerek yapılan analizde de KMML dışı MDS/MPN tanı grubunda daha sık izlendiği dikkati çekmiştir.

3 veya daha fazla gende yüksek riskli mutasyon bulunduran olguların mutasyon yüklerinin de daha az gende yüksek riskli mutasyon bulunduran olgulara göre fazla olduğu saptanmıştır. Ancak bu iki grup arasında sağkalım farkı saptanmamıştır. Bunun nedeninin tedavi farkları olduğu düşünülmüştür.

Her ne kadar KMML ve MDS tanı grupları blast oranlarına göre risk sınıflamasına sahip olsalar da MDS/MPN tanı grubunda günümüzde blast oranına göre herhangi bir risk sınıflaması bulunmamaktadır. Bu olgular bu çalışma kapsamında blast oranlarına göre düşük ve yüksek blastlı olarak ayrıldıklarında yüksek blast oranına sahip grubun yalnızca daha sık *MPL* gen mutasyonu bulundurduğu izlenmiştir. Diğer parametreler ve sağkalım analizinde anlamlı fark edilememesinin nedeninin olgu sayısı azlığı olduğu düşünülmüştür.

Çalışma kapsamında incelenen olgular içerisinde ring sideroblast bulundurma sıklığı bakımından en baskın grup KMML dış MDS/MPN grubuydu. Bu durum ring sideroblast bulunduran MDS olguları ile ayırıcı yardımcı olacak monositoz gibi laboratuvar verileri ve mutasyon profili gibi genetik verilerin önemini ortaya koymakla birlikte ring sideroblast bulunduran ancak *SF3B1* mutasyonu bulundurmayan olguların sık izlenmesi ring sideroblast varlığının *SF3B1* mutasyonu varlığını öngörmede yetersiz bir parametre olduğunu ortaya koymuştur.

*SF3B1* mutasyonu MDS tanı grubu özelinde irdelendiğinde ise düşük riskli olduğu kabul edilen ve diğer alt gruplara göre daha uzun sağkalımı olacağı öngörülen *SF3B1* mutasyonlu MDS grubu diğer MDS tanı olgular ile karşılaştırıldığında ise aralarında hiçbir değerlendirme parametresi ya da sağkalım üzerinden fark saptanmamış ve bulundukları mutasyon yükü açısından da fark tespit edilememiştir. Bu durum *SF3B1* mutasyonlu MDS olgularının mutasyon yükü düşük olsa dahi genel profilin kötü prognoz ilişkili genlerde olması ile açıklanabileceği gibi çalışma kapsamında az olgu bulunması veya olgulara bireysel risk skorlarına göre bireyselleştirilmiş tedavi rejimlerinin uygulanmış olmasıyla da açıklanabilir (69).

Garcia-Gisbert ve ark. yayınladıkları çalışmada belirttiği üzere, bazı yazarlar tarafından da kabul görmüş olan KMML olguları içerisinde multi-hit *TET2* mutasyonu bulunduranların daha sıklıkla oligomonositik KMML olduğu düşüncesi mevcuttur (243). Bu çalışmada oligomonositik KMML ile monositozlu KMML olguları arasında *TET2* mutasyonu açısından bir fark saptanmamıştır. Monositozlu KMML'ler içerisinde ise blast oranına göre gruplanan

KMML1 ve KMML2 grupları arasında hiçbir klinik, histopatolojik, sitolojik ve genetik fark izlenmemiştir.

MDS tanı grubunda *TP53* mutasyonu bulundurma durumuna göre yapılan karşılaştırmada histopatolojik ve sitolojik parametreler üzerinden anlamlı fark elde edilememiştir. Bunun olgu sayısı azlığına bağlı olduğu düşünülmüştür. Yapılan sağkalım analizinde ise anlamlı fark elde edilememiştir. Benzer durum ile olgular R-IPSS skoruna göre gruplandırıldığında da karşılaşılmış ve bunun, olguların R-IPSS skoru ve klinik gidişine göre özelleştirilmiş tedavi modalitelerinin uygulanmış olması nedeniyle gerçekleştiği düşünülmüştür.

MDS olgularının *TP53* mutasyonu varlığı ve bunun niteliği üzerinden tanı alması her iki sınıflama için de önem arz ettiği kabul edilen ancak önemin şiddeti konusunda konsensus oluşturulamayan kriterlerdendir. WHO 2022 sınıflaması *TP53* geninde >%10 VAF'na sahip olan tüm *TP53* mutasyonlarını sınıflama kriteri sayarken ICC 2022 sınıflaması *TP53* mutasyonunu yalnızca bi-allelilik olduğu durumda ayrı tanı başlığı altında değerlendirmektedir (7, 9). MDS olguları içerisinde bağımsız kötü prognostik olduğu her iki sınıflama tarafından da kabul edilen diğer kriter ise bulundurdukları blast yüzdeleridir ve sınıflamalar arasında bu noktada da isimlendirme farkları bulunmaktadır. Her ne kadar iki sınıflandırmada da periferik kan ve kemik iliği biyopsisi için geçerli olan blast alt ve üst sınırları aynı olsa dahi WHO 2022 sınıflamasının MDS-IB-2 olarak adlandırdığı grubu ICC 2022 sınıflaması MDS-AML spektrumunda AML'ye daha yakın değerlendirerek MDS/AML olarak adlandırmaktadır. Çalışma kapsamında incelenen MDS olguları içerisinde *TP53* (VAF>%10 veya bi-allelilik) mutasyonu bulunduran olgular ile blast artışlı olgular bir kenara konduğunda kötü klinik gidişli (takip süresinde nüks/eksitus olan) iki vaka tespit edilmiştir. Bu olgulardan biri *SF3B1* mutasyonu bulunduran MDS ve düşük blastlı *SF3B1* mutasyonu bulunduran MDS tanısı ile takipliyken diğeri birden çok seride displazi bulunduran ve fibrozisin eşlik ettiği düşük blastlı MDS tanısı (WHO: MDS-Fibrosis; ICC: MDS-NOS-MLD) ile takipliydi. Her iki olgu da sitogenetik olarak normaldi ancak her üç seride de displazi bulundurmakta veya grade II/III retikülin lif artışı bulundurmaktaydılar. Bu noktada blast artışı ve *TP53* mutasyonundan sonra kötü prognostik olarak kabul edilebilecek kriterler içerisinde serilerin displazi yaygınlığı ve retikülin lif artışı tartışılabilir. Ancak retikülin fibrosis artışı yalnızca WHO 2022 sınıflamasında ayrı bir başlık olarak kabul edilmekte ve morfolojik özelliklerine göre yüksek riskli kabul edilen MDS grubunda yer almaktadır. Buna benzer bir kriter ICC 2022 sınıflamasında bulunmamaktadır, bu nedenle kötü prognoz ile giden bu vakanın doğru prognozu yalnızca WHO 2022 sınıflaması ile yapılabilmektedir.

MDS sınıflamasında karşılaşılan bir diğer fark hücre serilerindeki displazi yaygınlığının (blast artışı, spesifik mutasyon, sitogenetik değişiklik yokluğunda) ICC 2022 sınıflamasında belirtilirken WHO 2022 sınıflamasında belirtilmemesidir. Çalışma kapsamında benzer blast sayısı ve retikülin lif miktarı bulunduran vaka bulunmaması nedeniyle displazi yaygınlığının sağkalıma etkisi ölçülememiş olmakla birlikte displazi yaygınlığı ile *TET2* mutasyonu arasında ters ilişki bulunmuştur. *TET2* mutasyonunun MDS olgularında iyi prognostik etkisi olduğu bazı yazarlar tarafından savunulmaktadır (244). Bu noktada displazi yaygınlığının kötü prognostik olduğu savunulabilir.

Olguların yeniden tanılanması aşamasında hiçbir klinik, histopatolojik, sitolojik ve genetik parametrenin yegane tanı koydurucu olmadığı dikkati çekmiş ve bunun yanısıra herhangi birinin de eksikliği halinde doğru tanı konulamayacağı anlaşılmıştır. Bu noktada yapılan tetkiklerin kapsamları da önem arz etmektedir. Bu nedenle aynı olguya yapılmış iki farklı eş zamanlı NGS paneli karşılaştırıldığında arada *JAK*, *CALR* ve *MPL* gibi MDS ve MDS/MPN grubunun ayırımında önemli rol oynayan genlerde mutasyon tespitinde fark izlenmesi çalışılan kitin hassaslığı ve ve çalışılan panelin genişliğinin tanı ve tedavi sürecinde yaratabileceği büyük değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır.

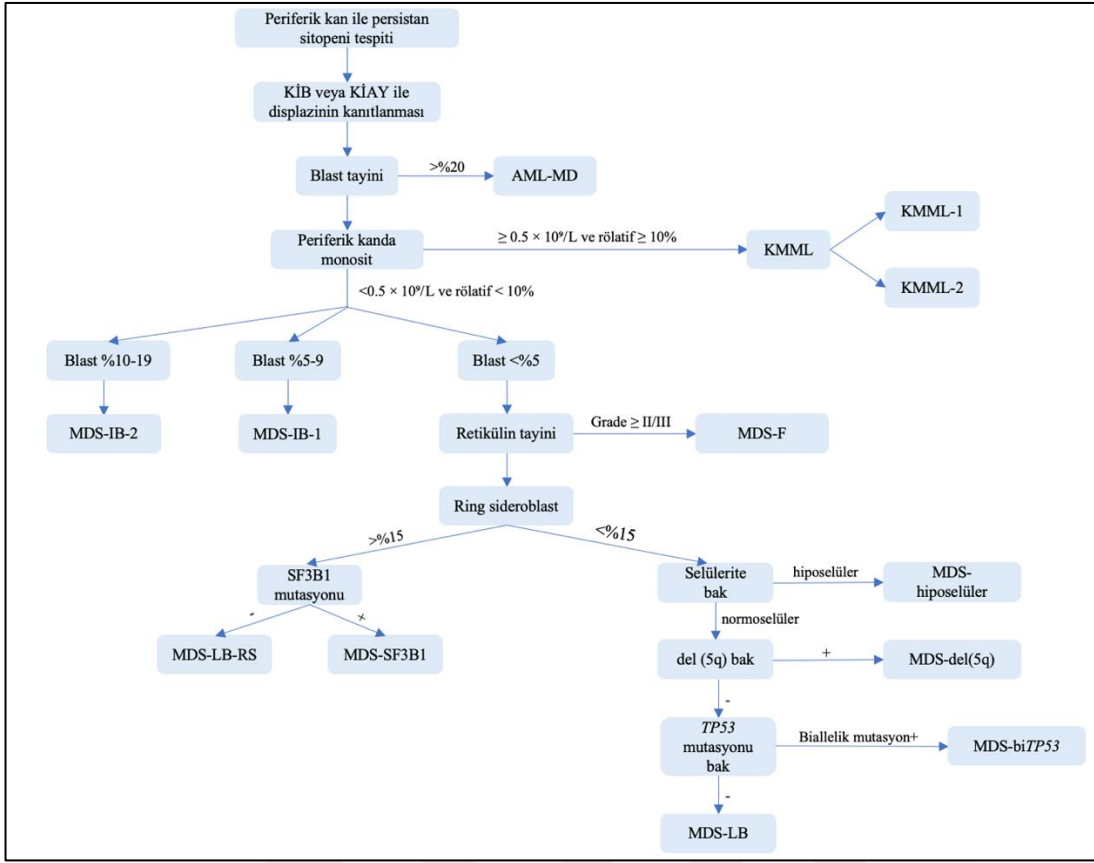
MDS/MPN olguları için literatürde yalnızca MDS/MPN-T-SF3B1 alt grubu için risk skorlaması bulunmaktadır. KMML dışı MDS/MPN tanı grubunda değerlendirilen 12 olgu için bir risk stratifikasyon sistemi bulunmamış olup, bu olgular blast sayılarına göre %5 blast oranı sınır kabul edilerek gruplandırıldıklarında aralarında sağkalım açısından fark izlenmemiştir. Bu olgular arasında yalnızca *MPL* mutasyonu sıklığında fark izlenmiş olup yüksek blastlı grubun *MPL* mutasyonunu daha sık bulundurduğu dikkati çekmiştir. *MPL* geninin ilk kez hayvanlarda akut lösemiye sebep olan bir retrovirüs olarak tanımlanması, büyüme faktörü olarak görev alması ve çeşitli hematopoietik progenitör hücrelerin ve trombositlerin üretimini düzenlemesi (194) nedeniyle bulgular *MPL* mutasyonu bulunduran KMML dışı MDS/MPN olgularının lösemiye ilerleme riskinin yüksek olacağı yönünde yorumlanmıştır.

Klinik, histopatolojik, sitolojik, sitogenetik ve moleküler bilgiler birlikte değerlendirildiğinde çalışma kapsamında değerlendirilen;

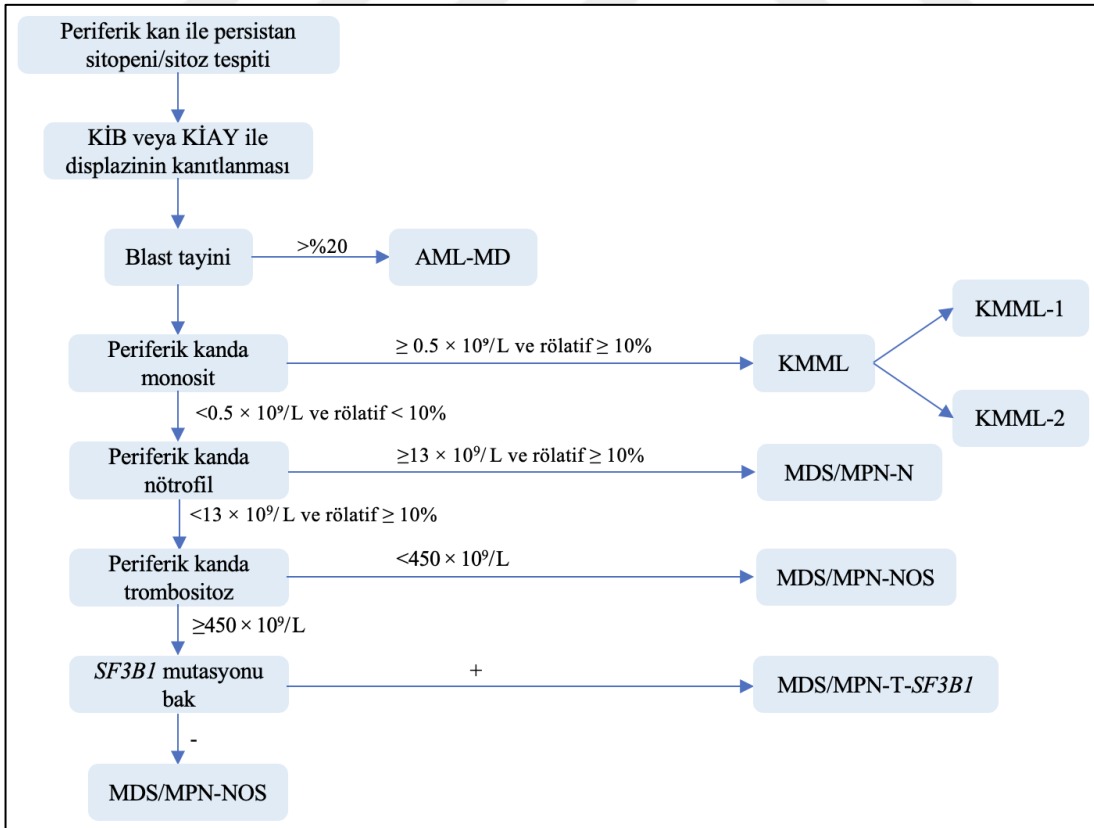
- 29 KMML olgusundan 27'sine hem 2022 WHO ve ICC sınıflamalarına göre yalnızca periferik kan, KİB ve KİAY preparatları ile tanı konulabilmiştir. 2 olgu (ICC sınıflamasına göre KMML-O tanısı, WHO 2022 sınıflamasına göre KMML-1 tanısı alan) NGS yöntemi ile moleküler analizi yapılamadan anı alamamıştır.

- 12 KMML dışı MDS/MPN tanısı alan 9 olgu 2022 WHO ve ICC sınıflamalarına göre yalnızca periferik kan, KİB ve KİAY preparatları ile tanı alabilirken 3 olgu (her iki sınıflama sisteminde de MDS/MPN-T-*SF3B1* tanısı alan) NGS yöntemi ile moleküler analizi yapılamadan tanı alamamıştır.
- 30 MDS olgusundan WHO 2022 sınıflamasına göre 18 olgu yalnızca periferik kan, KİB ve KİAY preparatları ile tanı alabilirken; 8 MDS-*SF3B1* ve 4 MDS-Bi*TP53* olgusu NGS yöntemi ile moleküler analizi yapılamadan tanı alamamıştır. Olgular ICC 2022 sınıflamasına göre sınıflandırıldığında ise 15 olgu yalnızca periferik kan, KİB ve KİAY preparatları ile tanı alabilirken; 8 MDS-*SF3B1*, 5 MDS-*TP53*, 1 MDS-Bi*TP53*, 1 MDS-AML-Bi*TP53* olgusu NGS yöntemi ile moleküler analizi yapılamadan tanı alamamıştır.

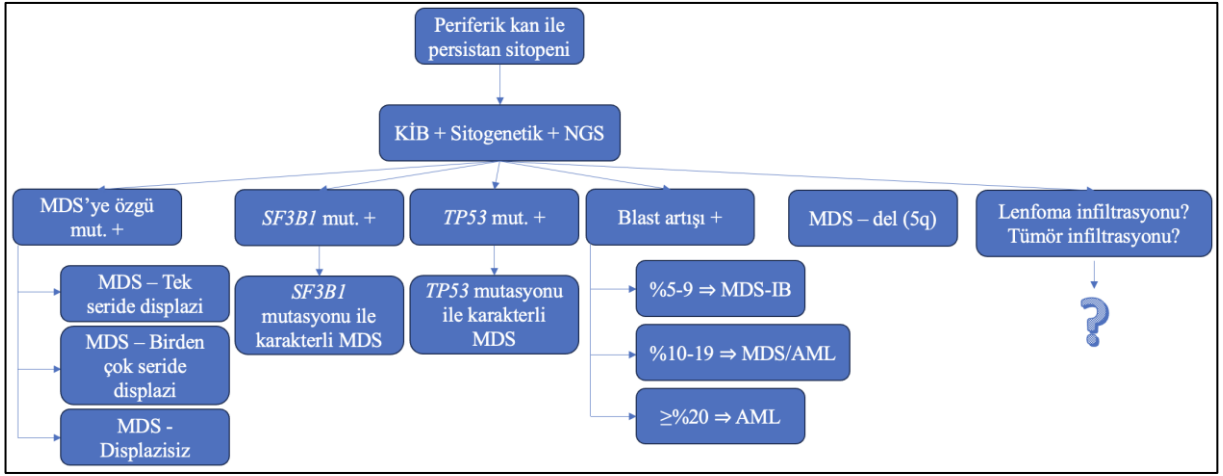
Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde displazi ile giden myeloid neoplaziler için tanılama sürecinde yararlanılabilecek periferik kan analizi, akım sitometri, KİB histopatolojik özellikleri, KİAY sitolojisi, sitogenetik özellikler ve moleküler özelliklerin kullanım gerekliliği, kullanım sırası ve klinisyen ve patoloğu yönlendirecekleri noktalar 2022 WHO ve ICC sınıflamalarında birtakım farklılıklar göstermektedir. Bu çalışma kapsamında değerlendirilen tüm bu parametrelerin sonucunda MDS grubu tanılar ve MDS/MPN grubu tanılar için bir algoritma önerisi geliştirilmiştir (**Şekil 40, Şekil 41, Şekil 42, Şekil 43, Şekil 44 ve Şekil 45**).



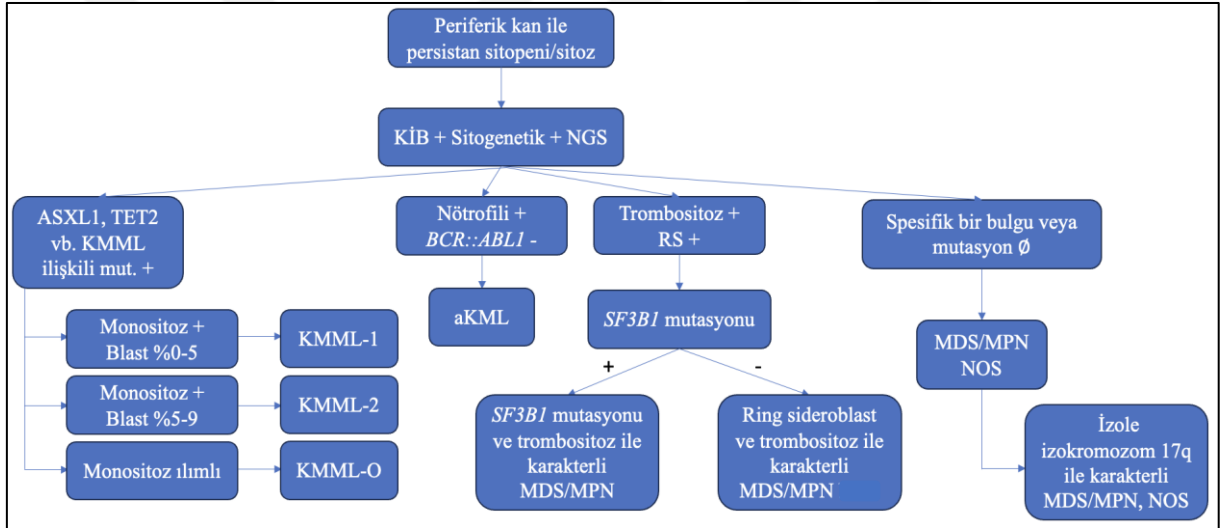
Şekil 40: WHO 2022 sınıflamasına göre MDS tanı algoritması



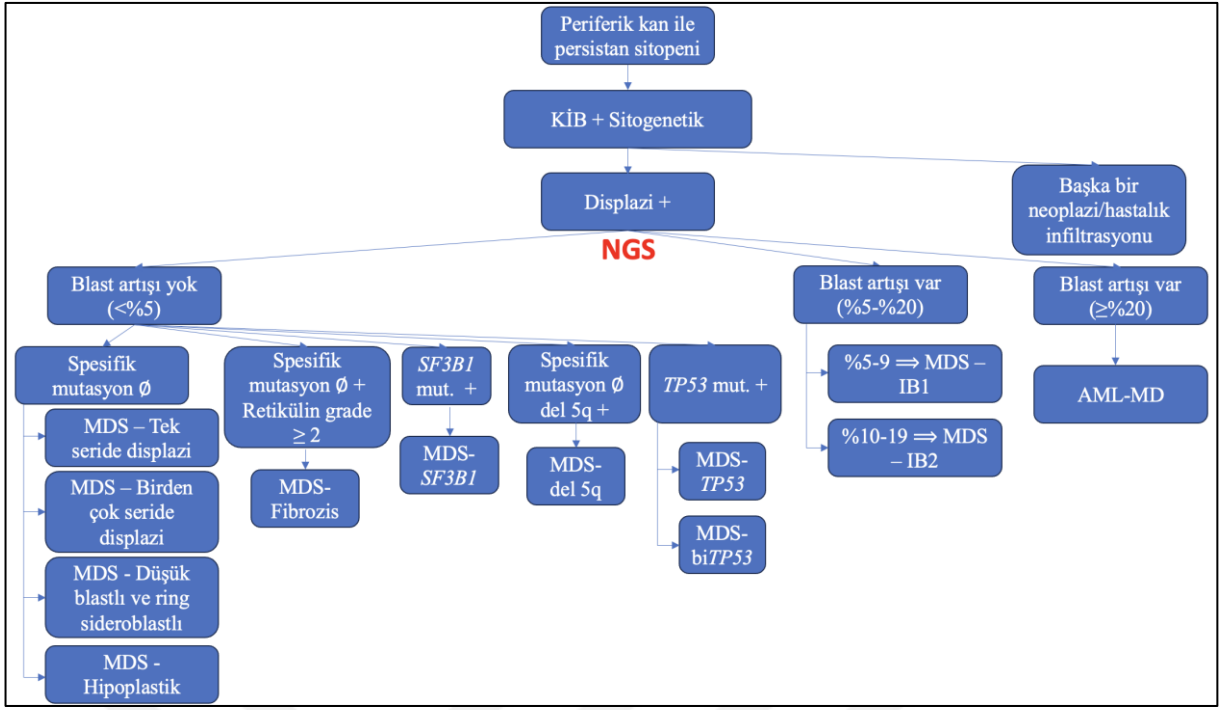
Şekil 41: WHO 2022 sınıflamasına göre MDS/MPN tanı algoritması



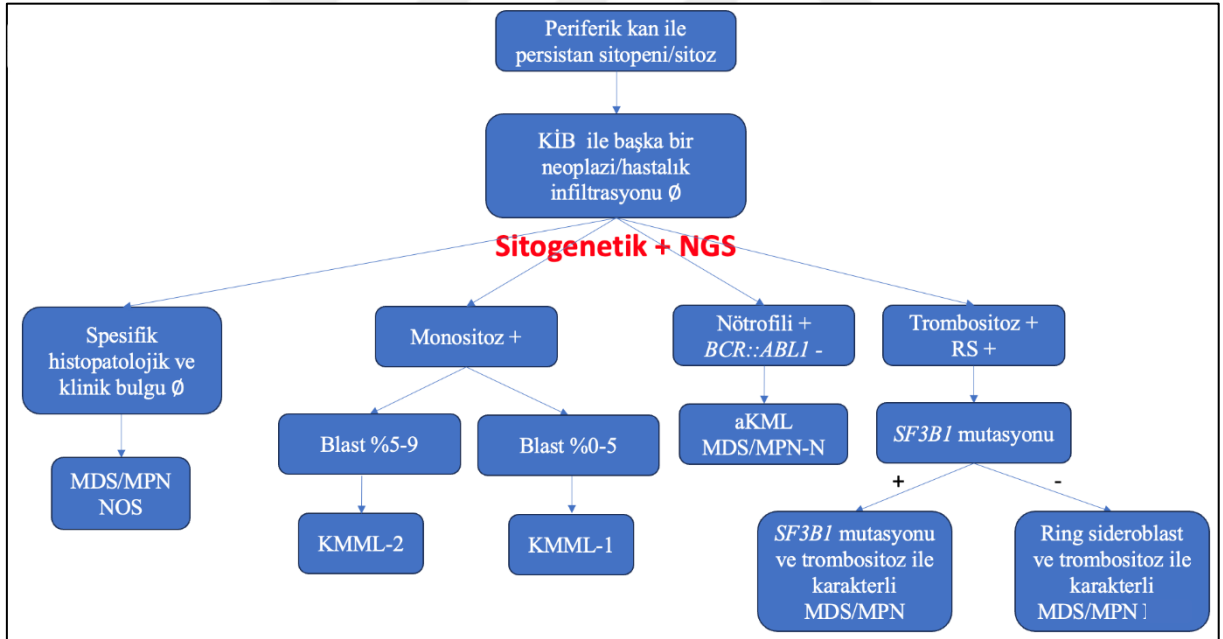
Şekil 42: ICC 2022 sınıflamasına göre MDS tanı algoritması



Şekil 43: ICC 2022 sınıflamasına göre MDS/MPN tanı algoritması



Şekil 44: Çalışma kapsamında oluşturulmuş MDS tanı algoritması



Şekil 45: Çalışma kapsamında oluşturulmuş MDS/MPN tanı algoritması

## 8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kasım 2018 – Kasım 2022 tarihleri arasında NGS yöntemi kullanılarak mutasyon profili ortaya konmuş KMML, MDS, KMML dışı MDS/MPN olgularının hem birbirleri ile hem de kendi içlerinde klinik, histopatolojik, sitolojik ve genetik parametreleri üzerinden karşılaştırıldığı bu çalışmada sonuç olarak:

- WHO 2022 ve ICC 2022 sınıflamaları arasında hem adlandırma hem de risk sınıflaması açısından farklar bulunmaktadır. Bu farklar klinisyen ile patolog arasında tamamlanması gereken eksiksiz iletişimi sekteye uğratabilecek niteliktedir.
- WHO sınıflaması fenotip ve klinik ile birlikte genetik verileri bir harmoni halinde kullanırken ICC sınıflaması genetik verileri ön planda değerlendirmeye almaktadır. Bu farklar hem sınıflandırma sistemlerinin genetik analiz yapamayan merkezler/ülkelerdeki uygulanabilirliğini değiştirmekte hem de patologlar arasında görüş ayrılıklarına neden olmaktadır.
- Tüm vakalar klinik, histopatolojik, sitolojik ve genetik parametreleri ile değerlendirildiğinde hiçbir parametrenin tek başına doğru tanı için yeterli olmadığı ve hatta tetkikler ayrıntılı hal aldıkça daha doğru değerlendirmenin mümkün olduğu; ayrıca tetkiklerden herhangi birinin yokluğu halinde yanlış analizin kaçınılmaz olduğu dikkati çekmiştir.
- Olgular arasında sağkalım analizlerinde anlamlı fark saptanmaması risk stratifikasyonuna göre bireysel tedavi modalitelerinin bir başarısı olarak kabul edilmiş ve en doğru risk skorlamasının hasta yönetimi açısından bağımsız önemi vurgulanmıştır.

### **Çalışmanın güçlü yönleri:**

Çalışma günümüze kadar Türkiye’de yapılmış en büyük hematopatolojik tek merkez NGS veri toplama çalışmasıdır. Olgular tek merkezden toplanmasına karşın konsültasyon vakalarını da içeren bir popülasyonu temsil etmektedir. Yalnızca hem klinik, hem histopatolojik, hem sitolojik hem de genetik verilerine ulaşılabilmiş olguların dahil edilmesi güçlü bir multidisipliner yaklaşımı sağlamıştır.

### **Çalışmanın kısıtlayıcı yönleri:**

Olguların tek merkezden toplanmış olması ve geniş bir hasta bilgisi gerektirmesi nedeniyle nedeniyle çalışma kapsamına dahil edilme kriterlerini sağlayan olgu sayısı özellikle sağkalım analizleri söz konusu olduğunda olgu sayısı azlığı kısıtlayıcı bir faktördür.

AÜTF Tıbbi Patoloji AD moleküler patoloji laboratuvarı işlev tarihinde üç farklı panel kullanılmış olması ve gen verisi biasından kaçınmak amacıyla oluşturulan sanal gen paneli yalnızca 36 geni içermektedir. Bu durum özellikle sebebi açıklanamayan kötü prognoz veya diğer mutasyonlar ile açıklanamamış yaygın ve şiddetli displazi gösteren olgularda panelde bulunmayan bir gen/genlerin mutasyonunun varlığı ve bunun mevcut panel ile tespit edilememiş olduğunu düşündürmüştür.



## 9. KAYNAKLAR

1. Lee C, Kim HN, Kwon JA, Yoon SY, Jeon MJ, Yu ES, et al. Implications of the 5(th) Edition of the World Health Organization Classification and International Consensus Classification of Myeloid Neoplasm in Myelodysplastic Syndrome With Excess Blasts and Acute Myeloid Leukemia. *Ann Lab Med.* 2023;43(5):503-7.
2. Fred HL. Maxwell Myer Wintrobe: new history and a new appreciation. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(3):328-35.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976;33(4):451-8.
4. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002;100(7):2292-302.
5. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011;117(19):5019-32.
6. Arber 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.
7. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-48.
8. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1703-19.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka H-M, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022;140(11):1200-28.
10. Haematolymphoid Tumours (5th ed.) [Internet]. 10.10.2023. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63>.
11. Busque L, Mio R, Mattioli J, Brais E, Blais N, Lalonde Y, et al. Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: lyonization ratios vary with age. *Blood.* 1996;88(1):59-65.
12. Lyon MF. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *Am J Hum Genet.* 1962;14(2):135-48.
13. McKerrell T, Park N, Moreno T, Grove CS, Ponstingl H, Stephens J, et al. Leukemia-associated somatic mutations drive distinct patterns of age-related clonal hemopoiesis. *Cell Rep.* 2015;10(8):1239-45.

14. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoun SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med.* 2014;371(26):2477-87.
15. Shlush LI. Age-related clonal hematopoiesis. *Blood.* 2018;131(5):496-504.
16. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, Hasserjian RP, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2015;126(1):9-16.
17. Weber-Lassalle K, Harter P, Hauke J, Ernst C, Kommos S, Marmé F, et al. Diagnosis of Li-Fraumeni Syndrome: Differentiating TP53 germline mutations from clonal hematopoiesis: Results of the observational AGO-TR1 trial. *Hum Mutat.* 2018;39(12):2040-6.
18. Weitzel JN, Chao EC, Nehoray B, Van Tongeren LR, LaDuca H, Blazer KR, et al. Somatic TP53 variants frequently confound germ-line testing results. *Genet Med.* 2018;20(8):809-16.
19. Kim E, Ilagan JO, Liang Y, Daubner GM, Lee SC, Ramakrishnan A, et al. SRSF2 Mutations Contribute to Myelodysplasia by Mutant-Specific Effects on Exon Recognition. *Cancer Cell.* 2015;27(5):617-30.
20. Shirai CL, Ley JN, White BS, Kim S, Tibbitts J, Shao J, et al. Mutant U2AF1 Expression Alters Hematopoiesis and Pre-mRNA Splicing In Vivo. *Cancer Cell.* 2015;27(5):631-43.
21. Forsberg LA. Loss of chromosome Y (LOY) in blood cells is associated with increased risk for disease and mortality in aging men. *Hum Genet.* 2017;136(5):657-63.
22. Abelson S, Collord G, Ng SWK, Weissbrod O, Mendelson Cohen N, Niemeyer E, et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature.* 2018;559(7714):400-4.
23. Sellar RS, Jaiswal S, Ebert BL. Predicting progression to AML. *Nat Med.* 2018;24(7):904-6.
24. Gao T, Ptashkin R, Bolton KL, Sirenko M, Fong C, Spitzer B, et al. Interplay between chromosomal alterations and gene mutations shapes the evolutionary trajectory of clonal hematopoiesis. *Nat Commun.* 2021;12(1):338.
25. Kwok B, Hall JM, Witte JS, Xu Y, Reddy P, Lin K, et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. *Blood.* 2015;126(21):2355-61.
26. Malcovati L, Galli A, Travaglino E, Ambaglio I, Rizzo E, Molteni E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood.* 2017;129(25):3371-8.
27. Bolton KL, Ptashkin RN, Gao T, Braunstein L, Devlin SM, Kelly D, et al. Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis. *Nat Genet.* 2020;52(11):1219-26.
28. Khalife-Hachem S, Saleh K, Pasquier F, Willekens C, Tarabay A, Antoun L, et al. Molecular Landscape of Therapy-related Myeloid Neoplasms in Patients Previously Treated for Gynecologic and Breast Cancers. *Hemasphere.* 2021;5(9):e632.

29. Galli A, Todisco G, Catamo E, Sala C, Elena C, Pozzi S, et al. Relationship between clone metrics and clinical outcome in clonal cytopenia. *Blood*. 2021;138(11):965-76.
30. Cotta CV, Bueso-Ramos CE. New insights into the pathobiology and treatment of chronic myelogenous leukemia. *Ann Diagn Pathol*. 2007;11(1):68-78.
31. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol*. 2014;89(5):547-56.
32. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol*. 1997;96(1):111-6.
33. Parmentier S, Kramer M, Weller S, Schuler U, Ordemann R, Rall G, et al. Reevaluation of reference values for bone marrow differential counts in 236 healthy bone marrow donors. *Ann Hematol*. 2020;99(12):2723-9.
34. Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal. *Cancer*. 2006;106(6):1306-15.
35. Thiele J, Kvasnicka HM, Schmitt-Graeff A, Zirbes TK, Birnbaum F, Kressmann C, et al. Bone marrow features and clinical findings in chronic myeloid leukemia--a comparative, multicenter, immunohistological and morphometric study on 614 patients. *Leuk Lymphoma*. 2000;36(3-4):295-308.
36. Czader M, Orazi A. Acute Myeloid Leukemia and Other Types of Disease Progression in Myeloproliferative Neoplasms. *Am J Clin Pathol*. 2015;144(2):188-206.
37. Buesche G, Hehlmann R, Hecker H, Heimpel H, Heinze B, Schmeil A, et al. Marrow fibrosis, indicator of therapy failure in chronic myeloid leukemia - prospective long-term results from a randomized-controlled trial. *Leukemia*. 2003;17(12):2444-53.
38. Szuber N, Elliott M, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2020 update on diagnosis, molecular genetics, prognosis, and management. *Am J Hematol*. 2020;95(2):212-24.
39. You W, Weisbrot IM. Chronic neutrophilic leukemia. Report of two cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol*. 1979;72(2):233-42.
40. Zhang H, Wilmot B, Bottomly D, Dao KT, Stevens E, Eide CA, et al. Genomic landscape of neutrophilic leukemias of ambiguous diagnosis. *Blood*. 2019;134(11):867-79.
41. Dao KT, Gotlib J, Deininger MMN, Oh ST, Cortes JE, Collins RH, Jr., et al. Efficacy of Ruxolitinib in Patients With Chronic Neutrophilic Leukemia and Atypical Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(10):1006-18.
42. Gotlib J, Maxson JE, George TI, Tyner JW. The new genetics of chronic neutrophilic leukemia and atypical CML: implications for diagnosis and treatment. *Blood*. 2013;122(10):1707-11.
43. Elliott MA, Pardanani A, Hanson CA, Lasho TL, Finke CM, Belachew AA, et al. ASXL1 mutations are frequent and prognostically detrimental in CSF3R-mutated chronic neutrophilic leukemia. *Am J Hematol*. 2015;90(7):653-6.

44. Morsia E, Reichard K, Pardanani A, Tefferi A, Gangat N. WHO defined chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (CEL, NOS): A contemporary series from the Mayo Clinic. *Am J Hematol*. 2020;95(7):E172-e4.
45. Wang SA, Hasserjian RP, Tam W, Tsai AG, Geyer JT, George TI, et al. Bone marrow morphology is a strong discriminator between chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified and reactive idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Haematologica*. 2017;102(8):1352-60.
46. Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood*. 2017;129(6):704-14.
47. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*. 2005;90(8):1128-32.
48. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(16):2507-13; quiz 615.
49. Szuber N, Mudireddy M, Nicolosi M, Penna D, Vallapureddy RR, Lasho TL, et al. 3023 Mayo Clinic Patients With Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Subgroups. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(4):599-610.
50. Passamonti F, Malabarba L, Orlandi E, Baratè C, Canevari A, Brusamolino E, et al. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term risk of thrombosis, myelofibrosis and leukemia. *Haematologica*. 2003;88(1):13-8.
51. Florena AM, Tripodo C, Iannitto E, Porcasi R, Ingrao S, Franco V. Value of bone marrow biopsy in the diagnosis of essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2004;89(8):911-9.
52. Gianelli U, Iurlo A, Vener C, Moro A, Fermo E, Bianchi P, et al. The significance of bone marrow biopsy and JAK2V617F mutation in the differential diagnosis between the "early" prepolycythemic phase of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(3):336-42.
53. Thiele J, Kvasnicka HM, Diehl V. Initial (latent) polycythemia vera with thrombocytosis mimicking essential thrombocythemia. *Acta Haematol*. 2005;113(4):213-9.
54. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, Wedge DC, Angelopoulos N, Cantrill R, et al. Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med*. 2018;379(15):1416-30.
55. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian JJ, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4098-103.
56. Emanuel PD, Bates LJ, Zhu SW, Castleberry RP, Gualtieri RJ, Zuckerman KS. The role of monocyte-derived hemopoietic growth factors in the regulation of myeloproliferation in juvenile chronic myelogenous leukemia. *Exp Hematol*. 1991;19(10):1017-24.
57. Kvasnicka HM. WHO classification of myeloproliferative neoplasms (MPN): A critical update. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8(4):333-41.

58. Nielsen C, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Kofoed KF, Birgens HS. JAK2V617F somatic mutation in the general population: myeloproliferative neoplasm development and progression rate. *Haematologica*. 2014;99(9):1448-55.
59. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2016;128(16):2096-7.
60. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Ossa JEA, Nannya Y, et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evidence*. 2022;1(7):EVIDoa2200008.
61. Zamanillo I, Poza M, Ayala R, Rapado I, Martinez-Lopez J, Cedena MT. Impact of IPSS-M implementation in real-life clinical practice. *Front Oncol*. 2023;13:1199023.
62. Aguirre LE, Al Ali N, Sallman DA, Ball S, Jain AG, Chan O, et al. Assessment and validation of the molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2023;37(7):1530-9.
63. Baer C, Huber S, Hutter S, Meggendorfer M, Nadarajah N, Walter W, et al. Risk prediction in MDS: independent validation of the IPSS-M—ready for routine? *Leukemia*. 2023;37(4):938-41.
64. Sauta E, Robin M, Bersanelli M, Travaglino E, Meggendorfer M, Zhao L-P, et al. Real-World Validation of Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(15):2827-42.
65. Strupp C, Nachtkamp K, Hildebrandt B, Giagounidis A, Haas R, Gattermann N, et al. New proposals of the WHO working group (2016) for the diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS): Characteristics of refined MDS types. *Leuk Res*. 2017;57:78-84.
66. Barlow JL, Drynan LF, Hewett DR, Holmes LR, Lorenzo-Abalde S, Lane AL, et al. A p53-dependent mechanism underlies macrocytic anemia in a mouse model of human 5q-syndrome. *Nat Med*. 2010;16(1):59-66.
67. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res*. 2011;35(12):1591-6.
68. Ducamp S, Fleming MD. The molecular genetics of sideroblastic anemia. *Blood*. 2019;133(1):59-69.
69. Malcovati L, Stevenson K, Papaemmanuil E, Neuberg D, Bejar R, Boulwood J, et al. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS. *Blood*. 2020;136(2):157-70.
70. Patnaik MM, Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) and RARS with thrombocytosis: "2019 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management". *Am J Hematol*. 2019;94(4):475-88.
71. Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, Devlin SM, Tuechler H, Medina-Martinez JS, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Nat Med*. 2020;26(10):1549-56.

72. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2015;518(7540):552-5.
73. McGraw KL, Nguyen J, Komrokji RS, Sallman D, Al Ali NH, Padron E, et al. Immunohistochemical pattern of p53 is a measure of TP53 mutation burden and adverse clinical outcome in myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2016;101(8):e320-3.
74. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2336-46.
75. Molina A, Xiao L, Ostrom QT, Rosas LG, Greenberg PL. Epidemiologic evaluation of clinical outcomes in ethnic minorities with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2022;119:106907.
76. Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ, Brunning R, Vallespi MT, Tomonaga M, et al. Proposal for refining the definition of dysgranulopoiesis in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2014;38(4):447-53.
77. Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ, Brunning R, Vallespi MT, Tomonaga M, et al. Dyserythropoiesis in the diagnosis of the myelodysplastic syndromes and other myeloid neoplasms: problem areas. *Br J Haematol*. 2018;182(4):526-33.
78. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014;28(2):241-7.
79. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
80. Bono E, McLornan D, Travaglino E, Gandhi S, Galli A, Khan AA, et al. Clinical, histopathological and molecular characterization of hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2019;33(10):2495-505.
81. Huang TC, Ko BS, Tang JL, Hsu C, Chen CY, Tsay W, et al. Comparison of hypoplastic myelodysplastic syndrome (MDS) with normo-/hypercellular MDS by International Prognostic Scoring System, cytogenetic and genetic studies. *Leukemia*. 2008;22(3):544-50.
82. Tanaka TN, Bejar R. MDS overlap disorders and diagnostic boundaries. *Blood*. 2019;133(10):1086-95.
83. Greenberg PL, Young NS, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002:136-61.
84. Thiele J, Quitmann H, Wagner S, Fischer R. Dysmegakaryopoiesis in myelodysplastic syndromes (MDS): an immunomorphometric study of bone marrow trephine biopsy specimens. *J Clin Pathol*. 1991;44(4):300-5.

85. Vergara-Lluri ME, Piatek CI, Pullarkat V, Siddiqi IN, O'Connell C, Feinstein DI, et al. Autoimmune myelofibrosis: an update on morphologic features in 29 cases and review of the literature. *Hum Pathol.* 2014;45(11):2183-91.
86. Ohgami RS, Ma L, Merker JD, Gotlib JR, Schrijver I, Zehnder JL, et al. Next-generation sequencing of acute myeloid leukemia identifies the significance of TP53, U2AF1, ASXL1, and TET2 mutations. *Mod Pathol.* 2015;28(5):706-14.
87. Ogata K, Nakamura K, Yokose N, Tamura H, Tachibana M, Taniguchi O, et al. Clinical significance of phenotypic features of blasts in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2002;100(12):3887-96.
88. Cada M, Segbefia CI, Klaassen R, Fernandez CV, Yanofsky RA, Wu J, et al. The impact of category, cytopathology and cytogenetics on development and progression of clonal and malignant myeloid transformation in inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2015;100(5):633-42.
89. Hasegawa D. The current perspective of low-grade myelodysplastic syndrome in children. *Int J Hematol.* 2016;103(4):360-4.
90. Baumann I, Führer M, Behrendt S, Campr V, Csomor J, Furlan I, et al. Morphological differentiation of severe aplastic anaemia from hypocellular refractory cytopenia of childhood: reproducibility of histopathological diagnostic criteria. *Histopathology.* 2012;61(1):10-7.
91. Iwafuchi H, Ito M. Differences in the bone marrow histology between childhood myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia and refractory cytopenia of childhood without multilineage dysplasia. *Histopathology.* 2019;74(2):239-47.
92. Aalbers AM, van der Velden VH, Yoshimi A, Fischer A, Noellke P, Zwaan CM, et al. The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in refractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS. *Leukemia.* 2014;28(1):189-92.
93. Quentin S, Cuccuini W, Ceccaldi R, Nibourel O, Pondarre C, Pagès MP, et al. Myelodysplasia and leukemia of Fanconi anemia are associated with a specific pattern of genomic abnormalities that includes cryptic RUNX1/AML1 lesions. *Blood.* 2011;117(15):e161-70.
94. Hasle H, Niemeyer CM. Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children. *Br J Haematol.* 2011;154(2):185-95.
95. Sahoo SS, Pastor VB, Goodings C, Voss RK, Kozyra EJ, Szvetnik A, et al. Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes. *Nat Med.* 2021;27(10):1806-17.
96. Schwartz JR, Ma J, Lamprecht T, Walsh M, Wang S, Bryant V, et al. The genomic landscape of pediatric myelodysplastic syndromes. *Nat Commun.* 2017;8(1):1557.
97. Kikuchi A, Hasegawa D, Ohtsuka Y, Hamamoto K, Kojima S, Okamura J, et al. Outcome of children with refractory anaemia with excess of blast (RAEB) and RAEB in transformation (RAEB-T) in the Japanese MDS99 study. *Br J Haematol.* 2012;158(5):657-61.

98. Steensma DP, Tefferi A, Li CY. Splenic histopathological patterns in chronic myelomonocytic leukemia with clinical correlations: reinforcement of the heterogeneity of the syndrome. *Leuk Res.* 2003;27(9):775-82.
99. Cervera N, Itzykson R, Coppin E, Prebet T, Murati A, Legall S, et al. Gene mutations differently impact the prognosis of the myelodysplastic and myeloproliferative classes of chronic myelomonocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2014;89(6):604-9.
100. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick H, et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group. *Br J Haematol.* 1994;87(4):746-54.
101. Mason CC, Khorashad JS, Tantravahi SK, Kelley TW, Zabriskie MS, Yan D, et al. Age-related mutations and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia.* 2016;30(4):906-13.
102. Arber DA, Orazi A. Update on the pathologic diagnosis of chronic myelomonocytic leukemia. *Mod Pathol.* 2019;32(6):732-40.
103. Geyer JT, Tam W, Liu YC, Chen Z, Wang SA, Bueso-Ramos C, et al. Oligomonocytic chronic myelomonocytic leukemia (chronic myelomonocytic leukemia without absolute monocytosis) displays a similar clinicopathologic and mutational profile to classical chronic myelomonocytic leukemia. *Mod Pathol.* 2017;30(9):1213-22.
104. González JS, Perusini MA, Basquiera AL, Alfonso G, Fantl D, Lima WM, et al. Prognostic assessment for chronic myelomonocytic leukemia in the context of the World Health Organization 2016 proposal: a multicenter study of 280 patients. *Ann Hematol.* 2021;100(6):1439-49.
105. Ngo NT, Lampert IA, Naresh KN. Bone marrow trephine morphology and immunohistochemical findings in chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2008;141(6):771-81.
106. Orazi A, Chiu R, O'Malley DP, Czader M, Allen SL, An C, et al. Chronic myelomonocytic leukemia: The role of bone marrow biopsy immunohistology. *Mod Pathol.* 2006;19(12):1536-45.
107. Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V, Bardet V, Itzykson R, Bencheikh L, et al. Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2015;125(23):3618-26.
108. Hudson CA, Burack WR, Leary PC, Bennett JM. Clinical Utility of Classical and Nonclassical Monocyte Percentage in the Diagnosis of Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Am J Clin Pathol.* 2018;150(4):293-302.
109. Wassie EA, Itzykson R, Lasho TL, Kosmider O, Finke CM, Hanson CA, et al. Molecular and prognostic correlates of cytogenetic abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia: a Mayo Clinic-French Consortium Study. *Am J Hematol.* 2014;89(12):1111-5.
110. Such E, Cervera J, Costa D, Solé F, Vallespi T, Luño E, et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica.* 2011;96(3):375-83.

111. Padron E, Garcia-Manero G, Patnaik MM, Itzykson R, Lasho T, Nazha A, et al. An international data set for CMML validates prognostic scoring systems and demonstrates a need for novel prognostication strategies. *Blood Cancer J.* 2015;5(7):e333.
112. Gagelmann N, Badbaran A, Beelen DW, Salit RB, Stölzel F, Rautenberg C, et al. A prognostic score including mutation profile and clinical features for patients with CMML undergoing stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2021;5(6):1760-9.
113. Onida F, Kantarjian HM, Smith TL, Ball G, Keating MJ, Estey EH, et al. Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients. *Blood.* 2002;99(3):840-9.
114. Hernández JM, del Cañizo MC, Cuneo A, García JL, Gutiérrez NC, González M, et al. Clinical, hematological and cytogenetic characteristics of atypical chronic myeloid leukemia. *Ann Oncol.* 2000;11(4):441-4.
115. Fontana D, Ramazzotti D, Aroldi A, Redaelli S, Magistrini V, Pirola A, et al. Integrated Genomic, Functional, and Prognostic Characterization of Atypical Chronic Myeloid Leukemia. *Hemasphere.* 2020;4(6):e497.
116. Piazza R, Magistrini V, Redaelli S, Mauri M, Massimino L, Sessa A, et al. SETBP1 induces transcription of a network of development genes by acting as an epigenetic hub. *Nat Commun.* 2018;9(1):2192.
117. Wang SA, Hasserjian RP, Fox PS, Rogers HJ, Geyer JT, Chabot-Richards D, et al. Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from unclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2014;123(17):2645-51.
118. Martiat P, Michaux JL, Rodhain J. Philadelphia-negative (Ph-) chronic myeloid leukemia (CML): comparison with Ph+ CML and chronic myelomonocytic leukemia. *The Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. Blood.* 1991;78(1):205-11.
119. Szpurka H, Jankowska AM, Makishima H, Bodo J, Bejanyan N, Hsi ED, et al. Spectrum of mutations in RARS-T patients includes TET2 and ASXL1 mutations. *Leuk Res.* 2010;34(8):969-73.
120. Komrokji R, Melody M, Al Ali N, Chan O, Klimek V, Ball BJ, et al. Treatment outcomes for patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms with ring sideroblasts and thrombocytosis. *Leuk Lymphoma.* 2022;63(1):199-204.
121. Palomo L, Meggendorfer M, Hutter S, Twardziok S, Ademà V, Fuhrmann I, et al. Molecular landscape and clonal architecture of adult myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2020;136(16):1851-62.
122. Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, Hanson CA, King RL, Ketterling RP, et al. Predictors of survival in refractory anemia with ring sideroblasts and thrombocytosis (RARS-T) and the role of next-generation sequencing. *Am J Hematol.* 2016;91(5):492-8.
123. Schmitt-Graeff AH, Teo SS, Olschewski M, Schaub F, Haxelmans S, Kirn A, et al. JAK2V617F mutation status identifies subtypes of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica.* 2008;93(1):34-40.
124. Mangaonkar AA, Lasho TL, Ketterling RP, Reichard KK, Gangat N, Al-Kali A, et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms with ring sideroblasts and thrombocytosis

- (MDS/MPN-RS-T): Mayo-Moffitt collaborative study of 158 patients. *Blood Cancer J.* 2022;12(2):26.
125. Kuendgen A, Kasprzak A, Germing U. Hybrid or Mixed Myelodysplastic/Myeloproliferative Disorders - Epidemiological Features and Overview. *Front Oncol.* 2021;11:778741.
  126. McClure RF, Dewald GW, Hoyer JD, Hanson CA. Isolated isochromosome 17q: a distinct type of mixed myeloproliferative disorder/myelodysplastic syndrome with an aggressive clinical course. *Br J Haematol.* 1999;106(2):445-54.
  127. Tiu RV, Sekeres MA. Making sense of the myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms overlap syndromes. *Curr Opin Hematol.* 2014;21(2):131-40.
  128. Cho YS, Kim EJ, Park UH, Sin HS, Um SJ. Additional sex comb-like 1 (ASXL1), in cooperation with SRC-1, acts as a ligand-dependent coactivator for retinoic acid receptor. *J Biol Chem.* 2006;281(26):17588-98.
  129. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/ASXL1>
  130. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_ttarget\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=ASXL1&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=ASXL1&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
  131. Picketts DJ, Higgs DR, Bachoo S, Blake DJ, Quarrell OW, Gibbons RJ. ATRX encodes a novel member of the SNF2 family of proteins: mutations point to a common mechanism underlying the ATR-X syndrome. *Hum Mol Genet.* 1996;5(12):1899-907.
  132. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/ATRX>
  133. Herbaux C, Duployez N, Badens C, Poret N, Gardin C, Decamp M, et al. Incidence of ATRX mutations in myelodysplastic syndromes, the value of microcytosis. *Am J Hematol.* 2015;90(8):737-8.
  134. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_ttarget\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=ATRX&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_ttarget_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=ATRX&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
  135. Huynh KD, Fischle W, Verdin E, Bardwell VJ. BCoR, a novel corepressor involved in BCL-6 repression. *Genes Dev.* 2000;14(14):1810-23.
  136. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_ttarget\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=ATRX&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_ttarget_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=ATRX&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)

[2Cmmn washu 2016%2Chistiocytosis cobl msk 2019%2Call stjude 2013%2Cmids tokyo 2011%2Cmids mskcc 2020%2Cmids iwg 2022%2Cmpn cimr 2013%2Caml t arget 2018 pub&Z SCORE THRESHOLD=2.0&RPPA SCORE THRESHOLD=2.0 &profileFilter=mutations%2Cstructural variants%2Cgistic%2Ccna&case set id=all&gene list=BCOR&geneset list=%20&tab index=tab visualize&Action=Submit](#)

137. Burns K, Duggan B, Atkinson EA, Famulski KS, Nemer M, Bleackley RC, et al. Modulation of gene expression by calreticulin binding to the glucocorticoid receptor. *Nature*. 1994;367(6462):476-80.

138. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/CALR>

139. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2379-90.

140.

[https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmmn\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis cobl msk 2019%2Call stjude 2013%2Cmids tokyo 2011%2Cmids mskcc 2020%2Cmids iwg 2022%2Cmpn cimr 2013%2Caml t arget 2018 pub&Z SCORE THRESHOLD=2.0&RPPA SCORE THRESHOLD=2.0 &profileFilter=mutations%2Cstructural variants%2Cgistic%2Ccna&case set id=all&gene list=CALR&geneset list=%20&tab index=tab visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmmn_washu_2016%2Chistiocytosis_cobl_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmids_tokyo_2011%2Cmids_mskcc_2020%2Cmids_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z SCORE THRESHOLD=2.0&RPPA SCORE THRESHOLD=2.0 &profileFilter=mutations%2Cstructural variants%2Cgistic%2Ccna&case set id=all&gene list=CALR&geneset list=%20&tab index=tab visualize&Action=Submit)

141. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/CBL>

142.

[https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmmn\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis cobl msk 2019%2Call stjude 2013%2Cmids tokyo 2011%2Cmids mskcc 2020%2Cmids iwg 2022%2Cmpn cimr 2013%2Caml t arget 2018 pub&Z SCORE THRESHOLD=2.0&RPPA SCORE THRESHOLD=2.0 &profileFilter=mutations%2Cstructural variants%2Cgistic%2Ccna&case set id=all&gene list=CBL&geneset list=%20&tab index=tab visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmmn_washu_2016%2Chistiocytosis_cobl_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmids_tokyo_2011%2Cmids_mskcc_2020%2Cmids_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_t arget 2018 pub&Z SCORE THRESHOLD=2.0&RPPA SCORE THRESHOLD=2.0 &profileFilter=mutations%2Cstructural variants%2Cgistic%2Ccna&case set id=all&gene list=CBL&geneset list=%20&tab index=tab visualize&Action=Submit)

143. Pabst T, Mueller BU, Harakawa N, Schoch C, Haferlach T, Behre G, et al. AML1-ETO downregulates the granulocytic differentiation factor C/EBPalpha in t(8;21) myeloid leukemia. *Nat Med*. 2001;7(4):444-51.

144. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/CEBPA>

145.

[https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmmn\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis cobl msk 2019%2Call stjude 2013%2Cmids tokyo 2011%2Cmids mskcc 2020%2Cmids iwg 2022%2Cmpn cimr 2013%2Caml t arget 2018 pub&Z SCORE THRESHOLD=2.0&RPPA SCORE THRESHOLD=2.0 &profileFilter=mutations%2Cstructural variants%2Cgistic%2Ccna&case set id=all&gene list=CEBPA&geneset list=%20&tab index=tab visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmmn_washu_2016%2Chistiocytosis_cobl_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmids_tokyo_2011%2Cmids_mskcc_2020%2Cmids_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_t arget 2018 pub&Z SCORE THRESHOLD=2.0&RPPA SCORE THRESHOLD=2.0 &profileFilter=mutations%2Cstructural variants%2Cgistic%2Ccna&case set id=all&gene list=CEBPA&geneset list=%20&tab index=tab visualize&Action=Submit)

146. Wessels JW, Mollevanger P, Dauwerse JG, Cluitmans FH, Breuning MH, Beverstock GC. Two distinct loci on the short arm of chromosome 16 are involved in myeloid leukemia. *Blood*. 1991;77(7):1555-9.

147. Petrij F, Giles RH, Dauwerse HG, Saris JJ, Hennekam RC, Masuno M, et al. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature*. 1995;376(6538):348-51.
148. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/CREBBP>
149. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=CREBBP&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=CREBBP&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
150. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/CSF1R>
151. Tobal K, Pagliuca A, Bhatt B, Bailey N, Layton DM, Mufti GJ. Mutation of the human FMS gene (M-CSF receptor) in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1990;4(7):486-9.
152. Lamprecht B, Walter K, Kreher S, Kumar R, Hummel M, Lenze D, et al. Derepression of an endogenous long terminal repeat activates the CSF1R proto-oncogene in human lymphoma. *Nat Med*. 2010;16(5):571-9, 1p following 9.
153. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=CSF1R&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=CSF1R&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
154. Platzer K, Cogné B, Hague J, Marcelis CL, Mitter D, Oberndorff K, et al. Haploinsufficiency of CUX1 Causes Nonsyndromic Global Developmental Delay With Possible Catch-up Development. *Ann Neurol*. 2018;84(2):200-7.
155. Snyder SR, Wang J, Waring JF, Ginder GD. Identification of CCAAT displacement protein (CDP/cut) as a locus-specific repressor of major histocompatibility complex gene expression in human tumor cells. *J Biol Chem*. 2001;276(7):5323-30.
156. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=CUX1&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=CUX1&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
157. Polprasert C, Schulze I, Sekeres MA, Makishima H, Przychodzen B, Hosono N, et al. Inherited and Somatic Defects in DDX41 in Myeloid Neoplasms. *Cancer Cell*. 2015;27(5):658-70.

158. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Ccmds\\_tokyo\\_2011%2Ccmds\\_mskcc\\_2020%2Ccmds\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_ttarget\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=DDX41&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Ccmds_tokyo_2011%2Ccmds_mskcc_2020%2Ccmds_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=DDX41&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
159. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/DNMT3A>
160. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, McLellan MD, Lamprecht T, Larson DE, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2424-33.
161. Yan XJ, Xu J, Gu ZH, Pan CM, Lu G, Shen Y, et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene DNMT3A in acute monocytic leukemia. *Nat Genet.* 2011;43(4):309-15.
162. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Ccmds\\_tokyo\\_2011%2Ccmds\\_mskcc\\_2020%2Ccmds\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_ttarget\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=DNMT3A&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Ccmds_tokyo_2011%2Ccmds_mskcc_2020%2Ccmds_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=DNMT3A&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
163. Arany Z, Sellers WR, Livingston DM, Eckner R. E1A-associated p300 and CREB-associated CBP belong to a conserved family of coactivators. *Cell.* 1994;77(6):799-800.
164. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/EP300>
165. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Ccmds\\_tokyo\\_2011%2Ccmds\\_mskcc\\_2020%2Ccmds\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_ttarget\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=EP300&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Ccmds_tokyo_2011%2Ccmds_mskcc_2020%2Ccmds_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=EP300&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
166. Viré E, Brenner C, Deplus R, Blanchon L, Fraga M, Didelot C, et al. The Polycomb group protein EZH2 directly controls DNA methylation. *Nature.* 2006;439(7078):871-4.
167. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/EZH2>
168. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Ccmds\\_tokyo\\_2011%2Ccmds\\_mskcc\\_2020%2Ccmds\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_ttarget\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=EZH2&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Ccmds_tokyo_2011%2Ccmds_mskcc_2020%2Ccmds_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=EZH2&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)

169. Briegel K, Lim KC, Plank C, Beug H, Engel JD, Zenke M. Ectopic expression of a conditional GATA-2/estrogen receptor chimera arrests erythroid differentiation in a hormone-dependent manner. *Genes Dev.* 1993;7(6):1097-109.
170. Zhang SJ, Ma LY, Huang QH, Li G, Gu BW, Gao XD, et al. Gain-of-function mutation of GATA-2 in acute myeloid transformation of chronic myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(6):2076-81.
171. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_ttarget\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=GATA2&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=GATA2&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
172. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, Larson DE, McLellan MD, Chen K, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1058-66.
173. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009;360(8):765-73.
174. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/IDH1>
175. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_ttarget\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=IDH1&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_ttarget_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=IDH1&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
176. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol.* 2017;35(9):934-46.
177. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/IDH2>
178. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_ttarget\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=IDH2&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_ttarget_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=IDH2&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
179. Sarfati E, Hadjadj J, Fusaro M, Klifa R, Grimaud M, Berteloot L, et al. Life-Saving, Dose-Adjusted, Targeted Therapy in a Patient with a STAT3 Gain-of-Function Mutation. *J Clin Immunol.* 2021;41(4):807-10.

180. Müller M, Briscoe J, Laxton C, Guschin D, Ziemiecki A, Silvennoinen O, et al. The protein tyrosine kinase JAK1 complements defects in interferon-alpha/beta and -gamma signal transduction. *Nature*. 1993;366(6451):129-35.
181. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/JAK1>
182. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmnds\\_tokyo\\_2011%2Cmnds\\_mskcc\\_2020%2Cmnds\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=JAK1&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmnds_tokyo_2011%2Cmnds_mskcc_2020%2Cmnds_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=JAK1&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
183. Watling D, Guschin D, Müller M, Silvennoinen O, Witthuhn BA, Quelle FW, et al. Complementation by the protein tyrosine kinase JAK2 of a mutant cell line defective in the interferon-gamma signal transduction pathway. *Nature*. 1993;366(6451):166-70.
184. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/JAK2>
185. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmnds\\_tokyo\\_2011%2Cmnds\\_mskcc\\_2020%2Cmnds\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=JAK2&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmnds_tokyo_2011%2Cmnds_mskcc_2020%2Cmnds_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=JAK2&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
186. Russell SM, Johnston JA, Noguchi M, Kawamura M, Bacon CM, Friedmann M, et al. Interaction of IL-2R beta and gamma c chains with Jak1 and Jak3: implications for XSCID and XCID. *Science*. 1994;266(5187):1042-5.
187. Kieser A, Sterz KR. The Latent Membrane Protein 1 (LMP1). *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;391:119-49.
188. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/JAK3>
189. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmnds\\_tokyo\\_2011%2Cmnds\\_mskcc\\_2020%2Cmnds\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=JAK3&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmnds_tokyo_2011%2Cmnds_mskcc_2020%2Cmnds_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=JAK3&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
190. Kranenburg O. The KRAS oncogene: past, present, and future. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1756(2):81-2.
191. Liu E, Hjelle B, Morgan R, Hecht F, Bishop JM. Mutations of the Kirsten-ras proto-oncogene in human preleukaemia. *Nature*. 1987;330(6144):186-8.

192. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/KRAS>
193. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=KRAS&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=KRAS&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
194. Penciolelli JF, Wendling F, Robert-Lezenes J, Barque JP, Tambourin P, Gisselbrecht S. Genetic analysis of myeloproliferative leukemia virus, a novel acute leukemogenic replication-defective retrovirus. *J Virol.* 1987;61(2):579-83.
195. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/MPL>
196. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=MPL&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=MPL&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
197. Buchberg AM, Cleveland LS, Jenkins NA, Copeland NG. Sequence homology shared by neurofibromatosis type-1 gene and IRA-1 and IRA-2 negative regulators of the RAS cyclic AMP pathway. *Nature.* 1990;347(6290):291-4.
198. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/NF1>
199. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=NF1&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=NF1&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
200. Wang J, Shelly L, Miele L, Boykins R, Norcross MA, Guan E. Human Notch-1 inhibits NF-kappa B activity in the nucleus through a direct interaction involving a novel domain. *J Immunol.* 2001;167(1):289-95.
201. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/NOTCH1>
202. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0)

[&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=NOTCH1&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](#)

203. Chen S, Li F, Xu D, Hou K, Fang W, Li Y. The Function of RAS Mutation in Cancer and Advances in its Drug Research. *Curr Pharm Des.* 2019;25(10):1105-14.
204. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/NRAS>
205. Lower KM, Turner G, Kerr BA, Mathews KD, Shaw MA, Gedeon AK, et al. Mutations in PHF6 are associated with Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *Nat Genet.* 2002;32(4):661-5.
206. Van Vlierberghe P, Palomero T, Khiabani H, Van der Meulen J, Castillo M, Van Roy N, et al. PHF6 mutations in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2010;42(4):338-42.
207. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=PHF6&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=PHF6&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
208. Eng C. PTEN: one gene, many syndromes. *Hum Mutat.* 2003;22(3):183-98.
209. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/PTEN>
210. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=PTEN&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=PTEN&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
211. Egawa T, Tillman RE, Naoe Y, Taniuchi I, Littman DR. The role of the Runx transcription factors in thymocyte differentiation and in homeostasis of naive T cells. *J Exp Med.* 2007;204(8):1945-57.
212. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/RUNX1>
213. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=RUNX1&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=RUNX1&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)

214. Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, Przychodzen B, Sanada M, Okuno Y, et al. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet.* 2013;45(8):942-6.
215. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/SETBP1>
216. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmnds\\_tokyo\\_2011%2Cmnds\\_mskcc\\_2020%2Cmnds\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=SETBP1&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmnds_tokyo_2011%2Cmnds_mskcc_2020%2Cmnds_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=SETBP1&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
217. Huber S, Haferlach T, Meggendorfer M, Hutter S, Hoermann G, Baer C, et al. SF3B1 mutated MDS: Blast count, genetic co-abnormalities and their impact on classification and prognosis. *Leukemia.* 2022;36(12):2894-902.
218. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/SF3B1>
219. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmnds\\_tokyo\\_2011%2Cmnds\\_mskcc\\_2020%2Cmnds\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=SF3B1&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmnds_tokyo_2011%2Cmnds_mskcc_2020%2Cmnds_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=SF3B1&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
220. Krainer AR, Mayeda A, Kozak D, Binns G. Functional expression of cloned human splicing factor SF2: homology to RNA-binding proteins, U1 70K, and Drosophila splicing regulators. *Cell.* 1991;66(2):383-94.
221. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmnds\\_tokyo\\_2011%2Cmnds\\_mskcc\\_2020%2Cmnds\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=SRSF2&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmnds_tokyo_2011%2Cmnds_mskcc_2020%2Cmnds_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=SRSF2&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
222. Mullegama SV, Klein SD, Mulatinho MV, Senaratne TN, Singh K, Nguyen DC, et al. De novo loss-of-function variants in STAG2 are associated with developmental delay, microcephaly, and congenital anomalies. *Am J Med Genet A.* 2017;173(5):1319-27.
223. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/STAG2>
224. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmnds\\_tokyo\\_2011%2Cmnds\\_mskcc\\_2020%2Cmnds\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmnds_tokyo_2011%2Cmnds_mskcc_2020%2Cmnds_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0)

[&profileFilter=mutations%2Cstructural%2Cvariants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=STAG2&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](#)

225. Moran-Crusio K, Reavie L, Shih A, Abdel-Wahab O, Ndiaye-Lobry D, Lobry C, et al. Tet2 loss leads to increased hematopoietic stem cell self-renewal and myeloid transformation. *Cancer Cell*. 2011;20(1):11-24.
226. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/TET2>
227. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural%2Cvariants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=TET2&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural%2Cvariants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=TET2&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
228. Vousden KH, Lane DP. p53 in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(4):275-83.
229. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/TP53>
230. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural%2Cvariants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=TP53&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural%2Cvariants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=TP53&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
231. Graubert TA, Shen D, Ding L, Okeyo-Owuor T, Lunn CL, Shao J, et al. Recurrent mutations in the U2AF1 splicing factor in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet*. 2011;44(1):53-7.
232. Zhang M, Zamore PD, Carmo-Fonseca M, Lamond AI, Green MR. Cloning and intracellular localization of the U2 small nuclear ribonucleoprotein auxiliary factor small subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(18):8769-73.
233. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/U2AF1>
234. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Caml\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmms\\_tokyo\\_2011%2Cmms\\_mskcc\\_2020%2Cmms\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_target\\_2018\\_pub&Z\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&RPPA\\_SCORE\\_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural%2Cvariants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=U2AF1&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Caml_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmms_tokyo_2011%2Cmms_mskcc_2020%2Cmms_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural%2Cvariants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=U2AF1&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
235. Azmi AS, Uddin MH, Mohammad RM. The nuclear export protein XPO1 - from biology to targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(3):152-69.

236. <https://www.jcga-scc.jp/en/gene/XPO1>
237. [https://www.cbioportal.org/results/oncoprint?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Cam\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmids\\_tokyo\\_2011%2Cmids\\_mskcc\\_2020%2Cmids\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_ttarget\\_2018\\_pub&Z SCORE THRESHOLD=2.0&RPPA SCORE THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=XPO1&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/oncoprint?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Cam_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmids_tokyo_2011%2Cmids_mskcc_2020%2Cmids_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_target_2018_pub&Z SCORE THRESHOLD=2.0&RPPA SCORE THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=XPO1&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
238. Bouligny IM, Maher KR, Grant S. Secondary-Type Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Updates from ELN 2022. *Cancers (Basel)*. 2023;15(13).
239. [https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer\\_study\\_list=aml\\_ohsu\\_2022%2Cam\\_ohsu\\_2018%2Claml\\_tcga%2Claml\\_tcga\\_pub%2Claml\\_tcga\\_pan\\_can\\_atlas\\_2018%2Cmnm\\_washu\\_2016%2Chistiocytosis\\_cobi\\_msk\\_2019%2Call\\_stjude\\_2013%2Cmids\\_tokyo\\_2011%2Cmids\\_mskcc\\_2020%2Cmids\\_iwg\\_2022%2Cmpn\\_cimr\\_2013%2Caml\\_ttarget\\_2018\\_pub&Z SCORE THRESHOLD=2.0&RPPA SCORE THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural\\_variants%2Cgistic%2Ccna&case\\_set\\_id=all&gene\\_list=ZRSR2&geneset\\_list=%20&tab\\_index=tab\\_visualize&Action=Submit](https://www.cbioportal.org/results/mutations?cancer_study_list=aml_ohsu_2022%2Cam_ohsu_2018%2Claml_tcga%2Claml_tcga_pub%2Claml_tcga_pan_can_atlas_2018%2Cmnm_washu_2016%2Chistiocytosis_cobi_msk_2019%2Call_stjude_2013%2Cmids_tokyo_2011%2Cmids_mskcc_2020%2Cmids_iwg_2022%2Cmpn_cimr_2013%2Caml_ttarget_2018_pub&Z SCORE THRESHOLD=2.0&RPPA SCORE THRESHOLD=2.0&profileFilter=mutations%2Cstructural_variants%2Cgistic%2Ccna&case_set_id=all&gene_list=ZRSR2&geneset_list=%20&tab_index=tab_visualize&Action=Submit)
240. Wang C, Yang Y, Gao S, Chen J, Yu J, Zhang H, et al. Immune dysregulation in myelodysplastic syndrome: Clinical features, pathogenesis and therapeutic strategies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:123-32.
241. Sugimori C, List AF, Epling-Burnette PK. Immune dysregulation in myelodysplastic syndrome. *Hematol Rep*. 2010;2(1):e1.
242. Porwit A, Béné MC, Duetz C, Matarraz S, Oelschlaegel U, Westers TM, et al. Multiparameter flow cytometry in the evaluation of myelodysplasia: Analytical issues: Recommendations from the European LeukemiaNet/International Myelodysplastic Syndrome Flow Cytometry Working Group. *Cytometry B Clin Cytom*. 2023;104(1):27-50.
243. Garcia-Gisbert N, Arenillas L, Roman-Bravo D, Rodriguez-Sevilla JJ, Fernández-Rodríguez C, Garcia-Avila S, et al. Multi-hit TET2 mutations as a differential molecular signature of oligomonocytic and overt chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia*. 2022;36(12):2922-6.
244. Lin Y, Lin Z, Cheng K, Fang Z, Li Z, Luo Y, et al. Prognostic role of TET2 deficiency in myelodysplastic syndromes: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(26):43295-305.