

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemili olgularda görülen miyeloid koekspresyonlar ve TEL-AML1 mutasyonunun klinik önemi

The clinical importance of myeloid antigen coexpression and TEL-AML1 mutation in patients with childhood acute lymphoblastic leukemia

Ayşen Türedi Yıldırım¹, Yeşim Oymak², Yöntem Yaman³, Ferah Genel⁴, Murat Sürücü⁵, Canan Vergin³

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada akut lenfoblastik lösemili hastalarda gözlenen koekspresyonlar ve TEL-AML1 mutasyonunun klinik özellikler ve prognoz ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Çocuk hematoloji kliniğimizde takip edilen 83 ALL hastasının dosyası retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, beyaz küre sayısı, hemoglobin düzeyi ve trombosit sayısı, ALL alt tipi (B veya T ALL), risk, flow sitometri ile bakılan yüzey antijenleri, TEL-AML1 mutasyon varlığı, tedavinin 8., 15. ve 33. gün yanıt ve remisyon ve relaps durum verileri kaydedildi ve analiz edildi.

Bulgular: Hastaların 15'inde (%18) bir ya da daha fazla aberan antijen ekspresyonu saptandı. Oniki hastada (%14,4) miyeloid antijen koekspresyonu (CD13 ve/veya CD33), B hücre ALL'li 2 hastada sırası ile CD2 ve CD7 koekspresyonu, T hücre ALL'li bir hastada ise CD19 koekspresyonu gözlemlendi. Miyeloid koekspresyon olan ve olmayan hastalar arasında, hemoglobin, beyaz küre ve trombosit sayıları, sekizinci, onbeşinci ve otuzüçüncü gün tedaviye verdikleri yanıt, risk grupları (düşük, orta ve yüksek risk) ve relaps gelişimi açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). TEL-AML1 mutasyonu saptanan onüç hastanın dördünde miyeloid antijen koekspresyonu saptandı. Bu mutasyon ile koekspresyonlar arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. Miyeloid antijen koekspresyonu ve TEL-AML1 mutasyon birlikteliği gözlenen dört hastada relaps yada eksitus gözlenmedi.

Sonuç: ALL'li çocuklarda miyeloid ilişkili antijen ekspresyonunun varlığı ve/veya TEL-AML mutasyon varlığı prognozla ilişkili bulunmadı. Daha iyi sonuçların alınabilmesi için yüksek sayıda hasta grupları ile yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Akut lenfolastik lösemi, koekspresyon, TEL-AML1 mutasyonu, prognoz

ABSTRACT

Objective: In this study, we aim to investigate the relationship, if any, between clinical features, prognosis, and the coexpressions and TEL-AML1 mutation in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Methods: Eighty-three patients with acute lymphoblastic leukemia were retrospectively examined. Age, gender, White blood cell count, hemoglobin level, platelet count, ALL subtype (B or T ALL), risk groups, surface antigens detected by flow cytometry, existence of TEL-AML1 mutations, response, remission and relapse status at 8., 15. ve 33. Days of treatment were recorded and analyzed.

Results: 15 (18%) out of 83 were identified with aberrant antigen expression. Of these patients, twelve (14.4%) had myeloid antigen coexpression (CD13 and/or CD33), two with B cell ALL had CD2 and CD7 coexpressions respectively, one with T cell ALL had CD19 coexpression. No significant differences were found between patients with and without myeloid antigen coexpression in terms of hemoglobin levels, white blood cells and platelet counts, responses given on the 8th, 15th, and 30th days on the treatment, risk groups, and relapse ($p>0.05$). Myeloid antigen coexpression was found in 4 of 13 patients who were identified with TEL-AML1 mutation. No significant relationship was found between this mutation and coexpressions. No relapse and exitus were observed in four patients with coexpression and TEL-AML1.

Conclusion: The prognosis and clinical features shows no statistically significant relationship with the presence of neither Myeloid antigen expression nor TEL-AML1 mutation. We believe, however, the future studies involving bigger sample sizes will prove to be useful in terms of more convincing results. *J Clin Exp Invest* 2013; 4(1): 90-94

Key words: Acute lenfoblastic leukemia, coexpression, TEL-AML1 mutation, prognosis

¹ Çocuk Hematoloji Kliniği, Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Diyarbakır

² Çocuk Hematoloji Kliniği, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Urfa

³ Çocuk Hematoloji Kliniği, Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Hastanesi İzmir

⁴ Çocuk İmmunoloji Kliniği, Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Hastanesi İzmir

⁵ Hematoloji Laboratuvarı, Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Hastanesi İzmir

Correspondence: Ayşen Türedi Yıldırım,

Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Hematoloji Polikliniği, Email: aysen_turedi@hotmail.com

Received: 20.02.2013, Accepted: 06.03.2013

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2013, All rights reserved

GİRİŞ

Lösemiler hematopoetik öncül hücrelerin neoplastik değişimi sonucu ortaya çıkan klonal hastalıklardır. İmmun fenotip yöntemi ile lösemi hücrelerinin membran yüzeyinde veya sitoplazmasında bulunan ve farklılaşma kümeleri (CD) numaraları ile isimlendirilen antijenler tanımlanır. Bu antijenlere ve morfolojik özelliklerine göre lösemiler akut lenfoblastik lösemi (ALL) veya akut miyeloblastik lösemi (AML) olarak iki gruba ayrılır.¹ Lösemik lenfoblastların morfolojik, immunolojik, sitogenetik ve moleküler genetik özelliklerinin incelenmesi ile ALL'nin biyolojik çeşitliliği gösterilmiştir. Lösemi tanısında immünolojik ve genetik yöntemlerdeki gelişmeler blastik hücrelerin her zaman lenfoid gelişimin belli bir aşaması ile paralellik göstermeyebileceği, hatta birden fazla hücre dizisinin özelliklerini taşıyabileceği anlaşılmıştır.² Bazı durumlarda miyeloid hücrelerde bulunması gereken yüzey antijenleri lenfoid hücrelerde bulunur. Böyle durumlarda miyeloid antijen koekspresyonu adı verilir. Pediatrik ALL hastalarında miyeloid antijen ekspresyonunun klinik önemi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar miyeloid antijen pozitif ALL'li hastalarda kötü sonuçlar bildirirken,³⁻⁵ diğer bazı çalışmalarda miyeloid antijen pozitif ve negatif ALL'li hastalarda tedavi sonuçları ve prognoz benzer bulunmuştur.⁶⁻⁸ Prognozu etkileyen diğer faktör lösemilerinin %75'inde saptanan kromozomal translokasyonlardır. Bunlardan biri olan TEL-AML1 mutasyonu pre B ALL vakalarının %22'sinde görülür ve iyi prognozla ilişkilidir.⁹

Bu çalışmada ALL'li hastalarımızda saptanan koekspresyonlar ve TEL-AML1 mutasyonunun klinik özellikler ve prognozla ilişkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

YÖNTEMLER

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi hematoloji kliniğinde Ocak 2006-Aralık 2012 tarihleri arasında takip edilen 83 ALL hastasının dosyası retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, beyaz küre sayısı (WBC), hemoglobin (Hb) düzeyi ve trombosit (plt) sayısı, ALL alt tipi (B veya T ALL), risk grupları (düşük, orta, ve yüksek risk), flow sitometri ile bakılan yüzey antijenleri, TEL-AML1 mutasyon varlığı, tedavinin 8., 15. ve 33. gün yanıt ve remisyon ve relaps durum verileri kaydedildi. Tüm analizler SSPS 16.0 programı kullanılarak yapıldı. İki grup arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Farklılıklar $p < 0,05$ olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Akut lenfoblastik lösemili 83 hastanın 38'i (%45,7) kız, 45'i (%54,3) erkek olup, yaş ortalaması 5,7+3,6

yıl (4 ay- 15 yaş) dı. İmmunfenotipik özelliklerine göre hastaların 71'i B hücreli ALL, 12'si T hücreli ALL idi. Onbeş hastada (%18) bir ya da daha fazla aberran antijen ekspresyonu saptandı. Oniki olguda (%14,4) miyeloid antijen koekspresyonu gözlemlendi. Bu hastaların 10'unda CD13, birinde CD13 ve CD33, diğer bir hastada ise CD13 ve CD117 koekspresyonu birlikte gözlemlendi. B-ALL'li iki hastada sırası ile CD 2 ve CD 7, T-ALL'li bir hastada ise CD19 koekspresyonu gözlemlendi. Miyeloid koekspresyon olan hastaların hiçbirinde relaps gözlemlenmedi. CD2 ve CD7 koekspresyonu gözlenen B-ALL'li iki hastada relaps yada eksitus gözlenmezken, CD19 koekspresyonu olan T ALL'li olgu sepsis nedeni ile kaybedildi. B-ALL'li 71 hastanın 10 unda (%14) miyeloid antijen koekspresyonu varken, T-ALL'li 12 hastanın 2 sinde (%16,6) miyeloid koekspresyon saptandı. ALL tipi (B veya T hücreli) ile miyeloid koekspresyon arasındaki anlamlı bir ilişki bulunmadı. My (+) ALL'li hastalar ile My (-) ALL'li hastalar arasında demografik veriler, klinik ve laboratuvar özellikler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Myeloid antijen (+) akut lenfoblastik lösemili hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

	My (+) ALL (n=12)	My (-) ALL (n=71)	p
Yaş (yıl)	7±3,9	5,6±3,6	0,14
Cinsiyet (K/E)	6/6	32/39	0,75
WBC ($10^3/mm^3$)	30,2±42,0	94,9±212,5	0,20
Hgb (gr/dl)	6,7±3,3	7,1±2,5	0,71
Plt ($10^3/mm^3$)	73,3±77,6	64,3±73,7	0,91
ALL tipi			
B-ALL	10	60	0,91
T-ALL	2	11	
Risk grubu			
SRG	4	24	0,64
MRG	5	37	
HRG	3	10	
8. gün tedaviye yanıt			
Yanıt (+)	9	60	0,35
Yanıt (-)	3	10	
15. gün tedaviye yanıt			
Yanıt (+)	10	65	0,54
Yanıt (-)	2	6	
33. gün tedaviye yanıt			
Yanıt (+)	12	69	0,55
Yanıt (-)	0	2	
Relaps	0	12	0,16
Son durum (remisyon)	12	59	0,12
TEL-AML1	4	65	0,70

My: Miyeloid, WBC: Beyaz kan hücresi, Hgb: Hemoglobin, Plt: Trombosit, SRG: Düşük risk grubu, MRG: Orta risk grubu, HRG: Yüksek risk grubu

Tablo 2. Tel-AML1 (+) akut lenfoblastik lösemili hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

	Tel-AML1 (+) ALL (n=13)	Tel-AML1 (-) ALL (n=56)	p
Yaş (yıl)	5,6±3,8	5,6±2,0	0,32
Cinsiyet (K/E)	7/6	25/31	0,55
WBC (10 ³ /mm ³)	28,6±32,8	88,2±208,4	0,50
Hgb (gr/dl)	6,6±2,7	6,9±2,6	0,47
Plt (10 ³ /mm ³)	55,4±85,2	71,3±77,5	0,14
ALL tipi			
B-ALL	13	48	0,15
T-ALL	0	8	
Risk grubu			
SRG	4	18	
MRG	7	31	0,84
HRG	2	7	
8. gün tedaviye yanıt			
Yanıt (+)	10	49	0,70
Yanıt (-)	3	7	
15. gün tedaviye yanıt			
Yanıt (+)	13	51	0,85
Yanıt (-)	0	5	
33. gün tedaviye yanıt			
Yanıt (+)	13	56	0,49
Yanıt (-)	0	0	
Relaps	0	7	0,18
Son durum (remisyon)	13	50	0,22

My: Miyeloid, WBC: Beyaz kan hücresi, Hgb: Hemoglobin, Plt: Trombosit, SRG: Düşük risk grubu, MRG: Orta risk grubu, HRG: Yüksek risk grubu

Mutasyon analizi yapılan 69 hastanın 13'ünde (%18,8) TEL-AML1 mutasyonu saptandı. TEL-AML1 mutasyonunu taşımayan hastaların yedisinde (%12,5) relaps gözlenirken, bu mutasyonu taşıyanların hiçbirinde relaps gözlenmedi. TEL-AML1 mutasyonunu taşıyan hastalar ile bu mutasyon saptanmayan hastalar arasında tedaviye verdikleri yanıt, relaps ve remisyon durumları açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 2).

TEL-AML1 mutasyonu taşıyan dokuz hastanın dördünde miyeloid koekspressyonu saptandı. Bu dört hastada relaps ya da eksitus gözlenmedi. Fakat, bu birlikteliği taşımayan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 3).

Tablo 3. TEL-AML1 ve My (+) akut lenfoblastik lösemili hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

	Tel-AML1 ve My antijen birlikteliği (+) (n=4)	Tel-AML1 ve My antijen birlikteliği (-) (n=65)	p
Yaş (yıl)	6,4±2,9	5,5±3,6	0,46
Cinsiyet (K/E)	3/1	30/35	0,88
WBC (10 ³ /mm ³)	31,7±51,8	79,8±19,5	0,35
Hgb (gr/dl)	6,9±2,1	6,9±2,7	0,89
Plt (10 ³ /mm ³)	59,0±82,1	68,9±79,0	0,58
ALL tipi			
B-ALL	4	57	0,45
T-ALL	0	8	
Risk grubu			
SRG	1	21	0,57
MRG	2	36	
HRG	1	8	
8. gün tedaviye yanıt			
Yanıt (+)	3	57	0,47
Yanıt (-)	1	8	
15. gün tedaviye yanıt			
Yanıt (+)	4	57	0,37
Yanıt (-)	0	8	
33. gün tedaviye yanıt			
Yanıt (+)	4	63	0,72
Yanıt (-)	0	2	
Relaps	0	7	0,49
Son durum (remisyon)	4	59	0,52

My: Miyeloid, WBC: Beyaz kan hücresi, Hgb: Hemoglobin, Plt: Trombosit, SRG: Düşük risk grubu, MRG: Orta risk grubu, HRG: Yüksek risk grubu

TARTIŞMA

Miyeloid antijen koekspressyonu çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerde nadir görülen bir durum değildir. Miyeloid antijen (+) ALL ile ilgili 14 çalışmanın ve toplamda 3817 hastanın incelendiği bir derlemede My (+) ALL oranı %5-46 arasında değişmektedir. My (+) ALL oranı erişkinlerde (%10-20) çocuklara oranla (%5-10) ve B-ALL de T-ALL ye oranla daha yüksek bulunmuş. Ayrıca My (+) ALL de My (-) ALL ye göre sitogenetik anomalilerin daha sık görüldüğü saptanmıştır.¹⁰ Suggs ve ark. pre-B ALL ve pre-T ALL'li hastalarda aberran miyeloid markır ekspresyonunu araştırdıkları çalışmada, 71 pre B ALL'li

hastanın 19 unda (%27), 21 pre-T ALL'li hastanın 6 sında (%29) miyeloid koekspressyon saptamışlardır.¹¹ Çalışmamızda miyeloid antijen koekspressyonunu %14,4 oranında bulduk. Bizim oranlarımız Suggs ve ark na göre daha düşüktü. Fakat B ve T ALL de benzer oranda görülmekteydi (B-ALL de %14, T-ALL de ise %16,6).

Miyeloid antijen koekspressyonunun prognozla ilişkisi açısından çelişkili çalışmalar vardır. Suggs ve ark yaptığı çalışmada miyeloid koekspressyon taşıyan ALL'li vakalarda prognoz ve tedaviye yanıtın daha kötü olduğu gösterilmiştir.¹¹ Jiank ve ark. yaptığı çalışmada ise CD13/33 (+) ALL'li hastalar ile My (-) ALL'li hastalar arasında tam remisyona ve relapsız yaşam süresi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.¹² Supriyadi ve ark. 239 ALL hastasında yaptığı çalışmada miyeloid koekspressyon B-ALL'li hastalarda %27, T-ALL'li hastalarda %18 oranında bulunmuştur. Özellikle T-ALL'li olgularda miyeloid koekspressyon varlığı bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir.¹³ Çalışmamızda hem B-ALL'li hem de T-ALL'li hastalarda miyeloid antijen koekspressyonlarının klinik ve prognozla ilişkisi bulunmadı.

T ALL'li 67 hastada yapılan bir çalışmada CD34, CD10 ve miyeloid antijen (CD13/33) koekspressyonlarının prognoza etkisi araştırılmış, CD13/33 koekspressyon sıklığı %18,8 oranında bulunmuştur. CD34 ve CD13/33 pozitifliği tedavinin 15. gününde yüksek minimal rezidüel hastalık düzeyleri ile ilişkili bulunurken, %33,3 oranında saptanan CD10 pozitifliği tanıdaki SSS tutulumu ve düşük minimal rezidüel hastalık düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur.¹⁴ T-ALL'li hastaların immunfenotipik özelliklerini araştıran başka bir çalışmada 140 hastanın 12 sine (%8,5) B hücre yüzey antijenleri eşlik ettiği gösterilmiştir.¹⁵ Çalışmamızda 12 T-ALL'li hastanın birinde B hücre yüzey antijeni (CD19) vardı (%8). CD 10 yüzey antijeni saptanmadı. CD 19 koekspressyonuna sahip hasta sepsis nedeni ile kaybedildi.

B-ALL hücreleri yüzeylerinde çeşitli B hücre antijenleri eksprese etmeleri ile karakterizedir. T hücre ve NK hücre antijenlerinin ekspresyonu nadiren bildirilmiştir ve bu aberran antijen ekspresyonunun klinik önemi açık değildir. Bir çalışmada 134 B-ALL hastasının 18 inde (%13,4) T hücre yüzey antijenleri pozitif bulunmuştur. Bu vakalarda sitogenetik anomaliler ve relaps oranı daha yüksek saptanmış ve T hücre yüzey antijen pozitifliğinin B-ALL'li vakalarda kötü prognoz işareti olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Çalışmamızda B-ALL'li 71 hastamızın ikisinde (%2,8) T hücre yüzey antijen koekspressyonu gösterildi. Birinde CD 2, diğerinde CD 7 koekspressyonu gözlenen bu hastaların hiçbirinde relaps yada eksitus gözlenmedi.

TEL-AML1 mutasyonu diğer bir ismi ile translokasyon^{12,21} (p13;q22), B hücreli çocukluk çağı ALL'lerinde görülen en yaygın kromozomal translokasyon tipidir, AML'lerde görülmemekle birlikte erişkin ALL'lerinde ise çok nadir olarak görülmektedir. Görülme sıklığı %17-20 civarında olup özellikle relaps vakalarında %20-25 civarındadır. Bu translokasyon TEL geninin helix-loop-helix bölgesinin, AML1 geninin DNA bağlayıcı ve "transaktivasyon" bölgeleri arasındaki füzyonundan oluşmaktadır. Böylece AML1-CFB β kompleksinin regüle ettiği normal gen ekspresyonu bozulmaktadır.¹⁷ Jamil ve ark. yaptığı çalışmada 86 ALL hastasında TEL-AML1 mutasyonu 15 hastada (%17) pozitif saptanmış, hastaların hepsi B hücreli ALL iken T hücreli ALL'lerin hiçbirinde bu füzyon genine rastlanmamıştır. Hem genel sağkalım hemde olaysız sağkalım TEL/AML1 mutasyonunu taşıyanlarda önemli oranda yüksek saptanmıştır.¹⁸ Çalışmamızda 13 hastada (%18,8) TEL-AML1 mutasyonu saptandı. Buların hepsi B-ALL'li hastalardı. T-ALL'li hastalarda bu mutasyona rastlanmadı.

ALL'li 95 hastada yapılan bir çalışmada TEL/AML1 mutasyonu 20 hastada (%21) saptanmıştır. TEL/AML pozitif olan hastalarda karaciğer ve dalak boyutları, tanıdaki WBC, hemoglobin düzeyleri, LDH düzeyi ve periferik kandaki blast sayısı bu mutasyonu taşımayanlara oranla önemli oranda düşük bulunmuştur. Her iki grup arasında hasta yaşı, cinsiyeti, tanıdaki trombosit sayısı, kemik iliğindeki blast sayısı, miyeloid antijen ekspresyonu ve 15.gün tam remisyona oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.¹⁹ Biz de çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hemoglobin, lökosit, trombosit değerlerini TEL-AML1 pozitif olan grupta, olmayan gruba göre düşük bulduk.

Her ne kadar TEL-AML1 mutasyonunun kısa vadede iyi prognostik faktör olduğu bilinse de, bunun uzun vadede prognostik faktör olarak kullanımının önemi ve relapsı öngörmedeki güvenilirliği bilinmemektedir.^{20,21} Çalışmamızda TEL-AML1 mutasyonu olan 13 hastamızın hiçbirinde relaps gözlenmezken, mutasyon saptanmayan 56 hastanın yedisinde relaps saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. TEL-AML1 mutasyonu saptanan onüç hastanın dördünde miyeloid koekspressyonu saptandı. Bu mutasyon ile koekspressyonlar arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. Miyeloid koekspressyon ve TEL-AML1 birlikteliği gözlenen dört hastada relaps yada eksitus gözlenmedi. Fakat bu birlikteliği taşımayan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p> 0.05).

Sonuç olarak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da miyeloid koekspressyon ve TEL-AML1 mu-

tasyonunu ayrı ayrı yada birlikte taşıyan hastaların hiçbirinde relaps olmaması bunların iyi prognostik faktörler olduğunu düşündürdü. Fakat daha iyi sonuçların alınabilmesi için yüksek sayıda hasta grupları ile yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

- Bain BJ. Leukemia Diagnosis. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science. 1999:53-112.
- Soycan LY. Akut Lenfoblastik Lösemi. In Anak S, Aydoğan G, Çetin M, İrken G, Kemahlı S, Öztürk G, Yeşilipek MA (editörler). Pediatrik Hematoloji 1.baskı. İstanbul, İstanbul medikal yayıncılık. 2011:597-609.
- Cantu Rajnoldi A, Putti C, Saitta M, et al. Co-expression of myeloid antigens in childhood acute lymphoblastic leukaemia: Relationship with the stage of differentiation and clinical significance. Br J Haematol 1991;79:40-43.
- Fink FM, Koller U, Mayer H, et al. Prognostic significance of myeloid-associated antigen expression on blast cells in children with acute lymphoblastic leukemia. The Austrian Pediatric Oncology Group. Med Pediatr Oncol 1993;21:340-346.
- Wiersma SR, Ortega J, Sobel E, Weinberg KI. Clinical importance of myeloid-antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of childhood. N Engl J Med 1991;12:800-808.
- Hsu PN, Tien HF, Wang CH, et al. A subset of acute lymphoblastic leukemia with coexpression of myeloid antigens: Prevalence and clinical significance. J Formosan Med Assoc 1991;90:225-231.
- Pui CH, Behm FG, Singh B, et al. Myeloid-associated antigen expression lacks prognostic value in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with intensive multiagent chemotherapy. Blood 1990;75:198-202.
- Urbano Ispizua A, Matutes E, Villamor N, et al, Rozman C. Clinical significance of the presence of myeloid associated antigens in acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 1990;75:202-207.
- Redner A, Leukemias, In Philip Lankowsky (eds). Manual of Pediatric Hematology and Oncology 5. edition. London: Elsevier, 2011:518-566.
- Drexler HG, Thiel E, Ludwig WD. Review of the incidence and clinical relevance of myeloid antigen-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 1991;8:637-645.
- Suggs JL, Cruse JM, Lewis RE. Aberrant myeloid marker expression in precursor B-cell and T-cell leukemias. Exp Mol Pathol 2007;3:471-473.
- Jiang NG, Chen XM, Zhu HL, et al. Immunophenotype characteristics and prognosis of acute leukemia patients with cross expressing lymphoid and myeloid lineage associated antigens. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2010;6:1405-1409.
- Supriyadi E, Veerman AJ, Sutaryo, et al. Myeloid antigen expression in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relevance for clinical outcome in Indonesian ALL-2006 Protocol. J Oncol 2012;12:1351-1386.
- Sidhom I, Shaaban K, Soliman S, et al. Clinical significance of immunophenotypic markers in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. J Egypt Natl Canc Inst 2008;2:111-120.
- Chen LJ, Li JY, Wu YJ, et al. Immunophenotyping characteristics of T-cell acute lymphoblastic leukemia. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2007; 692-695.
- Hussein S, Gill KZ, Sireci AN, et al. Aberrant T-cell antigen expression in B lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2011;155:449-456.
- Yakut T, Gülten T. Çocukluk çağı lösemilerindeki genetik değişiklikler ve klinik önemi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005;1:57-62.
- Jamil A, Theil KS, Kahwash S, et al. TEL/AML-1 fusion gene its frequency and prognostic significance in childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer Genet Cytogenet 2000;2:73-78.
- Guo X, Li Q, Zhu YP, et al. Comparative study on clinical features between TEL-AML1 positive and negative childhood acute lymphoblastic leukemia. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi 2007; 5:560-563.
- Seeger K, Adams HP, Buchwald D, et al. TEL-AML1 fusion transcript in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. The Berlin-Frankfurt-Münster Study Group. Blood 1998;5:1716-1722.
- Loh ML, Silverman LB, Young ML, et al. Incidence of TEL/AML1 fusion in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. Blood 1998;12:4792-4797.