

Bölüm 4

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE AKIM SİTOMETRİNİN ÖNEMİ

Hakan KESKİ¹

GİRİŞ

Kronik lenfositik lösemi (KLL) erişkinlerde en sık görülen lösemi tipi olup monoklonal B hücre artışıyla karakterize lenfoproliferatif bir hastalıktır. KLL patogenezinde anahtar özellik, programlı hücre ölümünde veya apoptozda bir başarısızlıktan dolayı CD5+ B hücrelerinin ilerleyici şekilde artışıdır. Hastalığın tanısı temel olarak laboratuvar bulgularına dayanır. Açık mavi sitoplazmalı, kromatinden yoğun küçük olgun lenfositlerin artışıyla karakterize lenfositoz tipiktir. Tanıda bir sonraki prosedür ise immunfenotiplemedir. Tipik KLL hücreleri CD5, CD19, CD23, CD22 ve CD79b eksprese ederler. Akım sitometrik analiz KLL tanısında tanı koydurucu fenotipin gösterilmesinde olduğu kadar, rezidü hastalığın izlenmesinde ve hastalık prognozunun belirlenmesinde de faydalıdır. CD38 ve ZAP70 ekspresyonunun ölçülmesi olumsuz prognozun gösterilmesinde yararlı belirteçlerdir.

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ

a. Genel Yaklaşım:

Kronik lenfositik lösemi (KLL) neoplastik B lenfositlerin akümüasyonu ile karakterize, yıllık insidansı yüz binde 4,2-4,6 olan ve batı dünyasında en fazla görülen lösemi türüdür. (1) İlk kez 1827 yılında büyümüş lenf nodları ve dalak ile periferik kanda ve lenf nodlarında olgun lenfosit artışı şeklinde tanımlanmıştır. (2) Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 sınıflandırmasında matür B hücreli lenfoid neoplaziler başlığı altında sınıflandırılmaktadır.(3) Median tanı yaşı 70 olmakla birlikte 65 yaş altı hasta sayısı %35'lere yaklaşmaktadır.

¹ Hematoloji Uzmanı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, keski1976@gmail.com

Çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir ki tedaviyi izleyerek MRD'si negatifleşen hastaların sonuçları, MRD pozitifliği devam eden olgularla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düzelmiştir. Sonuç olarak MRD seviyesi $\geq 10^{-4}$ olan hastaların ortalama hastalısız sağkalım süresi yaklaşık 2 yıl iken, MRD seviyesi $< 10^{-4}$ olanlarda bu süre 6 yıl kadardır.(22)

Sonuç

KLL hematolojik ve onkoloji laboratuvarlarında en yaygın tanı koyulan hastalıklardan birisidir. Akım sitometrisi tanıda merkezi bir rol oynar ancak vakaların küçük bir oranında yetersiz kalabilmektedir. Patognomonik moleküler anomalilerin yokluğu nedeniyle KLL tanısında altın standart yöntem yoktur. Hem tanı aşaması ve tedaviye yanıt değerlendirilmesinde hem de prognostik belirteçler aracılığıyla hastalığın takibinde akım sitometriden faydalanılmaktadır. Son yıllarda KLL hastalığında MRD kavramı kullanılmaya başlanmıştır ve akım sitometrik analiz bu açıdan yol gösterici olabilmektedir. MRD kavramı özellikle farklı yollardan etki eden ilaçların keşfi nedeniyle ortaya atılmıştır. Klinik pratikte MRD testlerinin kullanılabilirliği, ilave tedaviden hangi hastaların yararlanabileceğinin değerlendirilmesinde ya da tedavisiz aralığı uzatıp ilaç toksisitesini azaltmak amacıyla tedavinin daha erken sonlandırılmasının planlanması aşamasında önemlidir. (23) Çok parametrelili akım sitometrisi KLL'de rutin MRD değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan yöntemdir çünkü basittir, hızlıdır ve PCR temelli tekniklerle oldukça uyumludur.(24) Fakat KLL'de MRD konusu halen standart bir yaklaşım olarak kabul edilmemektedir. Hasta bazlı veya klinik araştırmalarda kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, akım sitometri, diaznoz

KAYNAKÇA

1. Eichorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann. Oncol. 2015;26 (Suppl. 5): v78-v84
2. A.V.Sur la resorption du pusuaet sur l'alteration du sang dans les maladies clinique de persection nenemant. Premier observation. Rev Med. 1827;2:16
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The updated WHO classification of hematological malignancies. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. 2017;127(20):2375-91
4. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981; 48: 198-204
5. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. NEJM 2000; 343: 1910-6
6. Zenz T, Mertens D, Döhner H, Stilgenbauer S. Importance of genetics in chronic lymphocytic leukemia. Blood Reviews 2011; 25(3):131-7
7. Dürig J, Nückel H, Cremer M, Führer A, Halfmeyer K, Fandrey J. ZAP-7 expression is a prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2003; 17: 2426-34

8. Dick FR, Maca RD: The lymph node in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*:41:283,1978
9. Borowitz MJ, Flow cytometry in oncologic diagnosis in Abeloff's clinical oncology, 5th(ed). Churchill Livingstone an imprint of Elsevier Inc, 2014;15: 211-218
10. Sack U, Trnok A, Rothe G. Gregor Rothe Technical Background and Methodological Principles of Flow Cytometry. Basel, Karger, 2009: 53-88
11. Flow Cytometry Principles and Application Editors: Marion G. Macey PhD ISBN: 978-1-58829-691-7(Print) 978-1-59745-451-3 (Online)
12. Practical Flow Cytometry; 4th Edition. Howard M. Shapiro. Wiley Liss, 2003.
13. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, Spacek M, Stehlikova O, Gambell P, McIver-Brown N et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC)& European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) harmonisation project
14. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukemia. *Nat Rev Dis Primers* 2017;1:1-53
15. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. Genetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87:4990-7.
16. Rawstron AC, Kennedy B, Evans PA, et al. Quantitation of minimal disease levels in chronic lymphocytic leukemia using a sensitive flow cytometric assay improves the prediction of outcome and can be used to optimize therapy. *Blood* 2001; 98: 29-35
17. Bottcher S, Ritgen M, Pott C, et al. Comparative analysis of minimal residual disease detection using four-color flow cytometry, consensus IgH-PCR, and quantitative IgH PCR in CLL after allogeneic and autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2004;18: 1637-45
18. Noy A, Verna R, Glenn M, ET AL. Clonotypic polymerase chain reaction confirms minimal residual disease in CLL nodular PR: results from sequential treatment CLL protocol. *Blood* 2001; 97: 1929-36
19. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol* 2005;23 2971-2979
20. Farina L, Carniti C, Doderò A, et al. Qualitative and quantitative polymerase chain reaction monitoring of minimal residual disease in relapsed chronic lymphocytic leukemia: early assesment can predict long-term outcome after reduced intensity allogeneic transplantation. *Haematologica* 2009; 94: 654-662
21. Moreno C, Villamor N, Colomer D, et al. Clinical significance of minimal residual disease, as assessed by different techniques, after stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107:4563-4569
22. European Medicines Agency. Guideline on the use of minimal residual disease as an end point in chronic lymphocytic leukemia studies (internet) 2014. London, UK, Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en-GB/document_library/scientific_guideline/2014/12/wcs00179047.pdf
23. Owen C, Christofides A, Johnson N, Lawrance T, Mac Donald D & Ward C (2017) Use of minimal residual disease assesment in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia&Lymphoma*, DOI:10.1080/10428194.2017.1318439
24. Bottcher S, Ritgen M, Dreger P. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: lessons to be learned from minimal residual disease studies. *Blood reviews* 2001;25: 91-96