



Akut Myeloid Lösemi Prognozunu Belirlemede Flowsitometrik İmmunfenotipleme Kullanışlı mıdır?

Is Flow Cytometric Immunophenotyping Useful for Predicting Acute Myeloid Leukemia Prognosis?

Hava Üsküdar Teke¹, Nur Oğuz Davutoğlu², Eren Gündüz¹, Neslihan Andıç¹, Cengiz Bal³, Beyhan Durak Aras⁴

Öz / Abstract

Amaç: Akut myeloid lösemi (AML), kan veya kemik iliğinde myeloblast birikimine neden olan, agresif klonal myeloid bir neoplazidir. Çalışmamızın amacı, AML tanısı konulan hastalarımızın immunfenotipik bulgularının prognoz üzerine etkilerini saptamak ve sonuçlarımız ile literatür verilerini karşılaştırmak ve literatüre katkı sağlamaktır.

Yöntemler: Çalışmaya 2008-2015 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalına bağlı Hematoloji Bilim Dalında, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 akut lösemi tanı kriterlerine göre tanısı konulmuş, "7+3" remisyona induksiyon kemoterapisi alan, kemik iliği aspirasyonundan flowsitometrik immunfenotipleme yapılan altmış beş yaş altı 100 hasta alındı.

Bulgular: Olguların 52 (%52)'si erkek, 48 (%48)'i kadın olup, tanı sırasındaki yaş ortalamaları 49±11,4 (18-62) yıl idi. Total sağ kalım süresi 203,0±74,6 (0-1666) gün, hastaliksız sağ kalım süresi 137,0±46,7 (0-1588) gün olarak saptandı. İndüksiyon kemoterapisine yanıt oranları; %53 (n=53) tam yanıt, %16 (n=16) yanıtsız, %31 (n=31) oranında induksiyon esnasında ölüm olarak bulundu. Hastaların son durum analizinde %35 (n=35)'i remisyonda olup, %65 (n=65)'i ise kaybedilmiştir. CD34 ve CD7 pozitifliği, sitogenetik risk grupları, tam remisyona, hastaliksız ve genel sağ kalım süresi açısından CD56 pozitif ve negatif grup arasında fark saptanamamıştır. Panmyeloid belirteçlerin (CD13, CD33, CD15, MPO) varlığının sağ kalım üzerine etkisi saptanamamıştır. Aberran belirteçlerden CD 19, CD7 ve CD2 varlığının da prognoz üzerine etkisi yoktur. Tdt koekspresyonu sağ kalım üzerine etkili tek kötü prognostik antijendir.

Sonuç: AML prognozu üzerine, blast yüzeyindeki antijenlerin tek başına bir etkisi olmadığını, hastaların immunfenotipik, sitogenetik ve diğer prognostik faktörlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Akut myeloid lösemi, immunfenotipleme, prognostik antijen

Introduction: Acute myeloid leukemia (AML) is an aggressive clonal myeloid neoplasm that causes the accumulation of myeloblasts in blood and bone marrow. This study aimed to determine immunophenotypic characteristics and their prognostic value in patients with AML, to compare the results of patients with the literature and to reveal regional differences.

Methods: Data of 100 patients (aged <65 years) who were diagnosed as having acute leukemia based on the World Health Organization diagnostic criteria (2008) and who underwent 7+3 remission induction chemotherapy in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Hematology division in 2008–2015. The immunophenotype of bone marrow samples from the patients were analyzed using flow cytometry.

Results: Fifty-two patients (52%) were males and 48 (48%) were females; the mean age at diagnosis was 49±11.4 (18-62) years. The overall survival was 203.0±74.6 (0-1666) days, and the disease-free survival time was 137.0±46.7 (0-1588) days. Considering the response to induction therapy, complete response was 53% (n=53), non-response was 16% (n=16), and death during the induction was 31% (n=31). At the time of statistical analyses, 35% (n=35) of patients were in remission and 65% (n=65) were dead. There was no difference between CD56 positive and negative group regarding CD34 and CD7 positivity, cytogenetic risk groups, complete remission, disease-free and overall survival time. The panmyeloid markers (CD13, CD33, CD15, and MPO) also had no effect on survival. Aberrant markers (CD19, CD7, and CD2) did not have any effect on prognosis. Tdt coexpression is the only poor prognostic antigen that is effective on survival.

Conclusion: In AML prognosis, there is no effect of the antigens alone. We think that patients should be evaluated together with immunophenotypic, cytogenetic and other prognostic factors.

Keywords: Acute myeloid leukemia, immunophenotype, prognostic antigen

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Biyostatistik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence:

Hava Üsküdar Teke

E-posta: havaus@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 28.10.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 31.05.2017

© Telif Hakkı 2017 Makale metnine www.istanbultipdergisi.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2017 by Available online at www.istanbulmedicaljournal.org

Giriş

Akut myeloid lösemi (AML), kan veya kemik iliğinde, myeloblast birikimine neden olan agresif klonal myeloid bir neoplazidir. AML tanısı koymak için, mevcut Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre kan veya kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin en az %20'sinin myeloblastlardan oluşması gerekir. Bu eşik değer Fransız-Amerika-İngiltere (FAB) sınıflamasına göre %30'dur (1).

Yeni tanı akut lösemide köken ilişkisinin belirlenmesinde çok parametrelili flowsitometri kullanılır (2-4). AML tanısı için, immunofenotipik çalışmalar yapılırken özellikle CD3, CD7, CD13, CD14, CD33, CD34, CD64, CD117, sitoplazmik myeloperoksidaz (MPO) ve HLA-DR mutlaka bakılmalıdır ve cCD3 ve cCD79a gibi lenfoid hücrelerde spesifik yüzey belirleyicilerinin olmadığı gösterilmiştir. İmmunofenotipik çalışmalarda blast oranını belirlemek amacıyla CD45, CD34 veya CD117 kullanılmaktadır (5).

Hastalığın seyrini ve tedaviye cevabı önceden öngörebilmemizi sağlayan değişkenler prognostik faktörler olarak isimlendirilmektedir. Prognostik faktörler hastanın genel sağlığı ile ilgili olanlar ve

lösemnin biyolojik özellikleri ile ilgili olanlar olmak üzere ikiye ayrılabilir. Hastanın ileri yaşta olması (>60), kötü performans durumu, komorbid hastalıklar, sekonder Akut myeloid lösemi, displazi varlığı, Auer çubuklarının olmaması, M0, M5, M6 ve M7 alt tipler, CD34 ekspresyonu, CD56 ekspresyonu, ekstremiteler hastalık varlığı, kemik iliğinde fibrozis varlığı, sitoredüksiyona yanıtın yavaş olması, tam yanıt elde etmek için uygulanan kemoterapi sayısının >1 olması, Philedelphia (Ph) kromozomu varlığı, 5. ve 7. kromozomdaki monozomiler, kompleks karyotipler, FMS-like tirozin kinaz 3 (FLT3) varlığı kötü pronozla ilişkili iken; auer çubuklarının varlığı, FAB sınıflamasına göre M3 ve M4Eo alt tipleri, t(8;21), t(15;17), inversiyon (inv) 16, t(16;16) varlığı ve nükleofosmin-1 (NPM1), CCAAT/enhancer binding protein alfa (CEBPA) varlığı iyi pronozla ilişkilidir (6, 7).

Çalışmamızın amacı, AML tanısı konulan hastalarımızın flowsitometrik immunfenotipik bulgularının pronoz üzerine etkilerini saptamak ve sonuçlarımız ile literatür verilerini karşılaştırmak ve literatüre katkı sağlamaktır.

Yöntemler

Bu çalışmada 2008-2015 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalına bağlı Hematoloji Bilim Dalında, DSÖ 2008 akut lösemi tanı kriterlerine göre tanısı konulmuş, altmış beş yaş altı, AML tanılı 111 hasta değerlendirildi. 11 hasta AML tanısına karşın, "7+3" remisyon indüksiyon kemoterapisi almadığı için çalışmadan çıkarıldı.

Flowsitometrik İmmunfenotipleme ve Laboratuvar Testleri:

Flowsitometrik immunfenotipleme kemik iliği aspirasyon örneğinden çalışıldı. Örnekler CD2, CD3, CD5, CD7, CD10, CD13, CD14, CD15, CD19, CD22, CD33, CD34, CD64, CD45, CD56, CD117, HLA-DR, MPO ve terminal deoksinnükleotidil transferaz (Tdt) (Becton Dickinson; Mountain View, CA, USA) monoklonal antikorları ile boyandı. Bir belirtecin pozitifliği, lösemik hücrelerin sunduğu belirtecin % 20 veya daha fazla olması olarak tanımlandı. Laboratuvar parametresi olarak; tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), biyokimyasal testler, karyotip analizi, FLT-3, NPM1, t(15;17), t(8;21), inv(16) sonuçları değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi için Statistical Package for Social Science (SPSS) for Windows sürüm 22,0

Tablo 1. AML'li 100 olgunun laboratuvar bulguları	
Laboratuvar parametresi	Ortalama±standart sapma (min-max)
Hemoglobin (g/dL)	9,2±2,1 (2,5-14)
Lökosit (/mm ³)	39,820±(300-289,000)
Trombosit (/mm ³)	64,616±84,626 (3600-631,000)
Potasyum (mEq/L)	4,1±0,5 (2,79-5,61)
Laktat dehidrogenaz (U/L)	1291 (68-6430)
Ürik asit (mg/dL)	5,80±2,30 (1,31-18,80)
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/h)	72,1±39,8 (5-157)
C-reaktif protein (mg/dL)	6,5±8,0 (0,3-36,10)

AML; akut myeloid lösemi

(IBM Corp.; Armonk, NY, USA) kullanıldı. p<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Kikare analizleri kullanıldı. Gruplar arası yaşam sürelerinin karşılaştırılmasında Kaplan-Meier kullanılarak yaşam eğrileri grafikleri çizildi. Gruplar arası farklılıkların değerlendirilmesinde Log-rank testi kullanıldı. Yaşam süresi üzerine etkili olan prognostik değişkenlerin belirlenmesinde Stepwise cox-regresyon yöntemi kullanıldı. Veriler ortalama±SD (standart sapma) olarak ve sayı - % olarak verildi.

Çalışma protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 15.12.2014 tarih ve 80558721/312 sayılı kararı ile onay alındı.

Bulgular

Dünya Sağlık Örgütü 2008 tanı kriterlerine göre tanı konulan ve sınıflandırılan, 65 yaş altı, klasik remisyon-indüksiyon kemoterapisi (AD) alan toplam 100 akut myeloid lösemi hastası geriye dönük olarak değerlendirildi.

Tüm olguların 52 (%52)'si erkek 48 (%48)'i kadındı. Tanı sırasında hastaların yaş ortalaması 49±11,4 (18-62) yıl idi. ECOG performans skoru ≤1 olan hasta sayısı 95 (%95) idi.

Hastaların başvuru anındaki ortalama hemoglobin değerleri 9,2±2,1 g/dL (2,5-14), beyaz küre sayısı 39,820±54,505/ (300-289,000), trombosit sayısı 64,616±84,626/ (3600-631,000) olarak tespit edildi. Başvuru anındaki biyokimyasal parametreler ESH değeri ve CRP değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Akut myeloid lösemi tanılı olgularımız DSÖ 2008 sınıflamasına göre sınıflandırıldığında 26'sı tekrarlayan genetik anomalilerle birlikte olan AML grubunda yer aldı. Bunların 3'ünde t (8;21) (+), 6'sında inv(16) (+), 17'sinde t(15;17) (+) saptandı. Hastaların 63'ü başka şekilde sınıflandırmayan AML grubunda yer aldı. Bunların 12'si minimal diferansiasyon, 15'i olgunlaşmamış, 14'ü granülositik olgunlaşma gösteren AML, 16'sı akut myelomonositik lösemi, 5'i akut monoblastik/monositik lösemi, grubunda yer aldı. Hastaların 3'ü myelodisplazi ilişkili değişiklikleri olan AML, 3'ü tedavi ilişkili myeloid neoplazi, 2'si panmyelozis, myelofibrozis ile birlikte olan AML, 1'i karışık fenotip akut lösemi t(9;22)(q34;q11.2)BCR-ABL, 3'ü karışık fenotip akut lösemi t(v;11q23)MLL grubunda yer aldı.

Hastaların 92'si primer AML, 8'i sekonder AML olarak tespit edildi. 8 sekonder AML'nin 3'ü myelodisplastik sendrom, 2'si myelofibrozis, 1'i Hodgkin lenfoma, 1'i anaplastik lenfoma, 1'i testis karsinomu sonrası gelişen AML tipleri idi.

Yapılan sitogenetik incelemelerde 57 hastanın karyotip analizine ulaşılabildi. 57 hastanın 36'sında normal karyotip (46 XX veya 46 XY) elde edildi. 21'inde anormal karyotip elde edildi.

Hastalar sitogenetik ve moleküler genetik açıdan sınıflandırıldığında 100 hastanın 4'ünün ayrıntılı genetik bilgilerine ulaşılamadı. 96 hastanın 35'i iyi sitogenetik risk grubunda, 47'si orta sitogenetik risk grubunda 14'ü kötü sitogenetik risk grubunda yer almaktaydı.

Hastaların total sağkalım süresi ortalama 203,0±74,6(0-1666) gün, hastalısız sağkalım süresi ise 137,0± 46,7(0-1588) gün olarak saptandı. İndüksiyon kemoterapisine yanıt oranları; %53 (n=53)

Tablo 2. CD56 (+) ve CD56 (-) olan hastalarda CD34, CD7, karyotip, sitogenetik ve komplet remisyon farklılıkları

	CD 56 +	CD 56 -	P
CD 34	13/26	33/74	>0,05
CD 7	6/26	17/74	>0,05
Normal karyotip	11/17	24/40	>0,05
Kötü sitogenetik risk	4/25	10/71	>0,05
Orta sitogenetik risk	14/25	33/71	>0,05
İyi sitogenetik risk	7/25	28/71	>0,05
Komplet remisyon	16/26	37/74	>0,05

Tablo 3. FAB sınıflamasına göre yapılan AML sınıflamasında hastalarda bakılan yüzey belirteçlerin sıklığı

	AML M0	AML M1	AML M2	AML M3	AML M4	AML M5	AML M6
CD 34	10/14	13/18	9/21	4/17	9/24	0/5	1/1
CD 10	0/14	0/18	0/21	0/17	1/24	0/5	0/1
CD 2	0/14	0/18	0/21	1/17	0/24	0/5	0/1
CD 19	2/14	1/18	3/21	3/17	0/24	0/5	0/1
CD 14	1/14	1/17	3/21	1/17	16/24	4/5	0/1
CD 13	9/14	15/17	17/21	17/17	22/24	3/5	1/1
CD 33	12/14	17/17	21/21	17/17	24/24	4/5	1/1
HLA-DR	10/14	8/17	17/21	1/17	17/24	5/5	1/1
CD 7	6/14	8/18	5/21	1/17	2/24	1/5	0/1
CD 117	8/12	7/16	9/21	7/16	12/23	0/5	0/1
CD 64	5/14	9/17	13/21	12/17	22/24	4/5	1/1
CD 15	4/14	9/17	10/21	9/17	20/24	4/5	1/1
CD 56	3/14	5/18	7/21	0/17	9/24	2/5	0/1
MPO	3/14	16/17	18/21	15/17	9/24	3/5	1/1
CD 3	0/14	0/17	0/21	0/17	0/24	0/5	0/1
Tdt	2/14	2/18	0/21	0/17	0/24	0/5	0/1
CD 22	2/14	2/17	1/21	0/17	0/24	0/5	1/1
CD 5	2/14	0/18	0/1	0/17	0/24	0/5	0/1

FAB: Fransa, Amerika, İngiltere; AML: akut myeloid lösemi; MPO: myeloperoksidaz; Tdt: terminal deoksिनükleotidil transferaz

tam yanıt, %16 (n=16) yanıtızsız, %31 (n=31) oranında indüksiyon esnasında ölüm olarak bulundu. İndüksiyon kemoterapisine tam yanıt alınan hastaların 15 (%28)'inde nüks gerçekleşti. Hastaların son durum analizinde %35 (n=35)'i remisyonunda olup %65 (n=65)'i ise kaybedilmiştir. Ex olan 65 hastanın mortalite nedenleri incelendiğinde, en sık nedenleri; 10 (%15)'unda fungal pnömoni, 22 (%33,84)'sında fungal pnömoni+sepsis, 13 (%20)'ünde serebrovas-küler olay oluşturmaktaydı.

CD 56(+) olan ve olmayan hasta grubu ile CD 34, CD 7 varlığı, karyotip, sitogenetik sınıflama ve tam remisyon durumu arasında fark saptanmadı (P>0,05). Hastaların bu özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

CD 56(+) olan hastaların ortalama total sağ kalım süresi 381±143 gün iken CD 56(-) olan hastaların ise total sağ kalım süresi 182±46,2 gün olup istatistiksel fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4. FAB sınıflamasına göre moleküler analiz, karyotip ve sitogenetik sınıflama ilişkisi

	AML M0	AML M1	AML M2	AML M3	AML M4	AML M5	AML M6
Normal karyotip	3/6	8/12	8/12	5/11	8/12	2/3	1/1
Anormal karyotip	3/6	4/12	4/12	6/11	4/12	1/3	0/1
t(8;21)	0/4	0/10	2/16	-	0/11	0/1	-
t(15;17)	0/2	0/3	0/8	16/17	0/5	-	-
inv 16	0/3	0/4	8/11	-	4/16	0/1	-
trizomi 8	2/6	0/12	0/12	0/11	0/12	0/3	0/1
5/7 anormallığı	1/6	2/12	2/12	0/11	1/12	1/3	1/1
İyi sitogenetik	2/13	2/16	7/21	15/17	7/24	2/4	0/1
Orta sitogenetik	7/13	9/16	13/21	13/21	1/17	15/24	1/4
Kötü sitogenetik	4/13	5/16	1/21	1/17	2/24	1/4	0/1

FAB: Fransa, Amerika, İngiltere; AML: akut myeloid lösemi; inv; inversiyon

Hastaların %46 (n=46)'sında CD34(+), %26 (n=26)'sında CD56(+), %23 (n=23)'ünde CD7(+), %1 (n=1)'inde CD2(+), %9 (n=9)'unda CD19(+), %4 (n=4)'ünde Tdt (+)'liği mevcuttu. %43 (n=43)'ünde panmyeloid belirteçler (CD13, CD33, MPO, CD15) (+) saptandı. %84 (n=84)'ünde CD13, %96 (n=96)'sında CD33, %75 (n=75)'inde MPO, %57 (n=57)'inde CD15, %59 (n=59)'unda HLA-DR, %26 (n=26)'sında CD14, %66 (n=66)'sında CD64, %2 (n=2)'sinde CD5, %6 (n=6)'sında CD22, %1 (n=1)'inde CD10, %43 (n=43)'ünde CD117 (+) saptandı.

CD 7 ile sitogenetik risk karşılaştırıldığında CD 7(+) ve (-) olan grup ile kötü, orta, iyi risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Panmyeloid belirteçleri (CD13, CD33, CD15, MPO) olan hastalarda total sağ kalım süresi 232±100 gün iken panmyeloid belirteçleri olmayanlarda 200±126,7 gündü. İki grup arasında total sağ kalım süresi açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0,05). Panmyeloid belirteçleri olanlarda ortalama hastalısız sağ kalım süresi 180±64,1 gün, panmyeloid belirteçleri olmayanlarda ise 128±89,3 gün olarak saptandı. İki grup arasında hastalısız sağ kalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Aberran belirteçlerden CD 19(+) olan ve olmayan grup arasında total sağ kalım ve hastalısız sağ kalım süreleri açısından fark saptanmadı (p>0,05).

Aberran belirteçlerden Tdt (-) olan hastalarda hastalısız sağ kalım süresi 574,975±77,4 gün iken, Tdt (+) olan 4 hastada ortalama hastalısız sağ kalım süresi 188±11,8 gün olup Tdt (+) olan 4 hasta da ex olmuştur, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Total sağ kalım süresi açısından bakıldığında Tdt (-) olanlarda total sağ kalım süresi 624,466±77,9 gün, Tdt (+) olanlarda total sağ kalım süresi 255,250±131,4 gün olup anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,790).

Aberran belirteçlerden CD 2, sadece 1 hastada (+) saptanmış olup, hastanın toplam yaşam süresi 17 gündü.

Akut myeloid lösemili hastalarımız FAB sınıflamasına göre sınıflandırıldığında %14 (n=14)'ü AML M0, %18 (n=18)'i AML M1, %21

(n=21)'i AML M2, %17 (n=17)'si AML M3, %24 (n=24)'ü AML M4, %5 (n=5)'inde AML M5, %1 (n=1)'inde AML M6 idi. FAB sınıflamasına göre yapılan AML sınıflamasındaki hastaların yüzey belirteç özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.

FAB sınıflamasına göre grupların moleküler analiz, karyotip ve sitogenetik ile ilişkileri Tablo 4'te verilmiştir.

Tartışma

Yeni tanı akut lösemide köken ilişkisinin belirlenmesinde çok parametrelili flowsitometri kullanılır (2-4). İmmünojenotipik çalışmalarda blast oranını belirlemek amacı ile CD45, CD34 veya CD117 kullanılmaktadır (5). Blast hücrelerinde CD56 antijen varlığı tam remisyona sürecini ve sağkalımı etkiler. Akut promyelositik lösemide blastlarda CD56 varlığı kötü prognostik risk grubu olarak görülmektedir (8). Çeşitli çalışmalarda istenmeyen, kötü tahmini sonuçlara neden olan immünojenotipik belirteçler CD7, CD19, CD11b, CD13, CD14, CD33, CD34, CD56, Tdt'yi içermektedir. CD34 ve HLA-DR'nin birlikte varlığı, başarısız tam remisyonda bağımsız prediktör belirteçlerdir (9). Raspadori ve ark. (8) yaptığı çalışmada hastaların %24'ünde CD56 (+) saptanmıştır. CD56 (+) olan 33 hastanın 12 (%36)'sinde tam yanıt elde edilirken, CD56 (-) olan 87 hastanın 59 (%68)'unda tam yanıt elde edilmiştir. CD56 ile CD34 ve CD7 ekspresyonu arasında belirgin ilişki bulunamamıştır. Fakat CD56 ekspresyonu ile kötü sitogenetik risk arasında belirgin ilişki saptanmıştır. Ayrıca CD56 (+)'liğinin tam yanıt üzerinde bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların %26'sında CD56 (+) saptanmıştır. CD56 (+) olan 26 hastanın 16 (%61,5)'sinde tam yanıt elde edilirken, CD56 (-) olan 74 hastanın 37 (%50)'sinde tam yanıt elde edilmiştir. CD 56(+) olan ve olmayan hasta grubu ile CD34, CD7, karyotip, sitogenetik sınıflama ve tam remisyona arasında fark saptanmamıştır. CD 56(+) olan hastaların total sağkalım süresi CD 56 (-) olan hastaların total sağkalım süresinden daha uzundur. Çalışmalardan farklı olarak CD56 pozitifliği çalışmamızda sağkalım üzerine etkili bir faktör olarak bulunamamıştır. Aksine istatistiksel fark olmasa da CD56 (+) hastaların daha uzun yaşadığı saptanmıştır.

Tong ve ark. (10) yaptığı çalışmada hastaların %96,4 (185/192)'ünde CD13(+), %91,7 (176/192)'sinde CD33(+), %83,9 (161/192)'unda MPO(+), % 65,1'inde CD34(+), %77,6'sında HLA-DR(+), %26'sında CD56(+), %20,8'inde CD7(+), %9,9'unda CD19(+), %7,3'ünde CD2(+) saptanmıştır. Tüm AML M0 ve M7 hastalarında MPO negatif saptanmıştır. CD34(+) ve HLA-DR(+)'liği en düşük AML M3 alt grubunda saptanmıştır. CD56(+)'liği en sık AML M1 ve AML M5 alt gruplarında saptanmıştır. 17 AML M2 hastasında t(8;21) (+)'liği, 28 AML M3 hastasında t(15;17)(+)'liği, 2 AML M4 hastasında inv 16(+)'liği saptanmıştır. Webber ve ark. (9) yaptığı çalışmada %91 CD13(+), %87 CD33(+), %80 CD117(+), %71 CD34(+), %79 HLA-DR(+), %16 CD14(+), %28 CD7(+), %18 CD2(+), %13 CD10 %8 CD19(+) saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların %46 (n=46)'sında CD34(+), %26 (n=26)'sında CD56(+), %23 (n=23)'ünde CD7(+), %1 (n=1)'inde CD2(+), %9 (n=9)'unda CD19(+), %4 (n=4)'ünde Tdt (+)'liği mevcuttu. %43 (n=43)'ünde panmyeloid belirteçler (CD13, CD33, MPO, CD15) (+) saptandı. %84 (n=84)'ünde CD13, %96 (n=96)'sında CD33, %75 (n=75)'inde MPO, %57 (n=57)'inde CD15, %59 (n=59)'unda HLA-DR, %26 (n=26)'sında CD14, %66 (n=66)'sında CD64, %2 (n=2)'sinde CD5, %6 (n=6)'sında CD22, %1 (n=1)'inde CD10, %43 (n=43)'ünde CD117 (+) saptandı. Çalışmamızda MPO(+)'liği (3/14) en düşük AML M0 alt grubunda saptanmıştır. HLA-DR(+)'liği (1/17) en düşük AML M3 alt grubunda saptanmıştır. CD56(+)'liği en yük-

sek AML M5 alt grubunda saptanırken, AML M3 ve AML M6 alt gruplarında CD56(+)'liği saptanmamıştır.

Legrand ve ark. (11) yaptığı çalışmada panmyeloid belirteçlerden (MPO, CD13, CD33, CDw65, CD117), hastaların %36'sında 4 belirteç pozitif, %28'inde 5 belirteç pozitif saptanmış olup panmyeloid pozitif olan grupta tam remisyona oranı daha yüksek saptanmıştır. Panmyeloid pozitif olan hastalarda hastaliksız sağ kalım oranı %52 iken panmyeloid pozitif olmayan grupta hastaliksız sağkalım oranı %16 olarak saptanmıştır. Panmyeloid pozitif olan hastalarda total sağ kalım oranı %48 ve median total sağkalım süresi 780 gün iken, panmyeloid negatif olan grupta total sağkalım oranı %17 ve median total sağkalım süresi 190 gün olarak saptanmıştır. Hastalarımızın %43'ünde panmyeloid belirteçler (CD13, CD33, CD15, MPO) pozitif saptandı. Panmyeloid belirteçleri pozitif olan hastalarda total sağkalım süresi 232±100 gün iken panmyeloid belirteçleri olmayanlarda 200±126,7 gündü. İki grup arasında total sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak fark saptanmamışken panmyeloid belirteçleri olanlarda hastaliksız sağkalım süresi 180±64,1 gün, panmyeloid belirteçleri olmayanlarda ise 128±89,3 gün olarak saptandı. Literatürden farklı olarak çalışmamızda panmyeloid belirteçlerin pozitifliğinin hastaliksız ve total sağkalım üzerine etkisi gösterilememiş olup bu sonuç total sağkalım üzerine etkili farklı faktörler olduğunu düşündürmektedir.

AML'de myeloblastlardan ekprese edilen lenfoid antijenlerin prognoz üzerine etkisinin kötü, iyi veya etkisiz olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. AML'de en sık saptanan lenfoid belirteçler CD56 ve CD7'dir (11). Cross AH ve ark. (12) yaptığı çalışmada CD2, CD3 ve CD7'nin myeloid antijenlerle koekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat diğer çalışmalarda ise CD7'nin AML için prognostik bir belirteç olduğu gösterilememiştir (10). Diğer bazı çalışmalarda ise CD2 ve CD19 gibi lenfoid antijenlerin koekspresyonunun ise iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (13, 14). Çalışmamızda en sık saptadığımız koekspresyonu olan lenfoid antijenler CD19 ve CD7 olup, CD19 veya CD7 koekspresyonunun AML prognozu üzerine etkileri literatürdeki bazı çalışmalarda (10) benzer şekilde gösterilememiştir.

Tdt pozitifliğinin prognoz üzerine etkisi net değildir. Casanovas ve ark. (15) Tdt(+)'liğini kromozomal anormalliklerle ilişkili saptanmıştır. Legrand ve ark. (10) ise Tdt(+)'liğinin kromozomal anormalliklerle herhangi bir ilişkisini saptamamıştır. Zheng ve ark. (16) yaptığı çalışmada CD22, CD56, Tdt ekspresyonunun anormal kromozomal karyotiple ilişkisi olduğu saptanmıştır. Aberran belirteçlerden Tdt (-) olan hastalarımızda hastaliksız sağkalım süresi 574,975±77,4 gün iken, Tdt (+) olan 4 hastada ortalama hastaliksız sağkalım süresi 188±11,8 gün olup Tdt (+) olan 4 hasta da ex olmuştur, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Total sağkalım süresi açısından bakıldığında Tdt (-) olanlarda total sağ kalım süresi 624,466±77,9 gün, Tdt (+) olanlarda total sağkalım süresi 255,250±131,4 gün olup olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tdt (+) hasta sayımız az olmasına karşın Tdt (+)'liği AML'li hastalarda kötü prognozla ilişkili görünmektedir.

Sonuç

CD 56 koekspresyonunun CD 34, CD 7, karyotip, sitogenetik sınıflama ve tam remisyona, hastaliksız ve total sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır. Çalışmalardan farklı olarak panmyeloid belirteçlerin (CD13, CD33, CD15, MPO) varlığının sağkalım üzerine etkisi bulun-

mamıştır. Aberran belirteçlerden CD 19, CD7 ve CD2 varlığının da prognoz üzerine etkisi gösterilememiştir. Tdt koekspresyonu, sağ-kalım üzerine etkili tek kötü prognostik antijendir. AML prognozu üzerine, blast yüzeyindeki antijenlerin tek başına bir etkisi olmadığını, hastaların immunfenotipik, sitogenetik ve diğer prognostik faktörlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı lokal etik komiteden alınmıştır.

Hasta Onamı: Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - H.Ü.T, N.O.D,E.G.; Tasarım - H.Ü.T, N.O.D,N.A. ; Denetleme - H.Ü.T, N.O.D,B.D.A; Kaynaklar - H.Ü.T, N.O.D, C.B.,; Malzemeler - H.Ü.T, N.O.D, N.A ; Veri Toplanması ve/veya işleme - H.Ü.T, N.O.D, B.D.A ; Analiz ve/veya Yorum - H.Ü.T, N.O.D, C.BX; Literatür taraması - H.Ü.T, E.G, N.A. ; Yazıyı Yazan - H.Ü.T, N.O.D, C.B ; Eleştirel inceleme - H.Ü.T, N.O.D, E.G .

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the local ethics committee.

Informed Consent: Informed consent is not necessary due to the retrospective nature of the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - H.Ü.T., N.O.D,E.G.; Design - H.Ü.T, N.O.D., N.A.; Supervision - H.Ü.T., N.O.D., B.D.A.; Resource - H.Ü.T., N.O.D., C.B.; Materials - H.Ü.T., N.O.D., N.A.; Data Collection and/or Processing - H.Ü.T., N.O.D., B.D.A., ; Analysis and/or Interpretation - H.Ü.T., N.O.D., C.B.; Literature Search - H.Ü.T, E.G, N.A.; Writing - H.Ü.T., N.O.D, C.B.; Critical Reviews - H.Ü.T., N.O.D., E.G.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Hasserjian RP. Acute Myeloid Leukemia: Advances in Diagnosis and Classification. *Int J Lab Hematol* 2013; 35: 358-66. [CrossRef]

2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
3. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 2006; 107: 3481-485. [CrossRef]
4. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Buchner T, Hiddemann W, Haferlach T. The Influence of Age on Prognosis of De Novo Acute Myeloid Leukemia Differs According to Cytogenetic Subgroups. *Haematologica* 2004; 89: 1082-90.
5. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Rees J, et al. The Importance of Cytogenetics on Outcome in AML: Analysis of 1,612 Patients Entered into the MRC AML 10 Trial. *Blood* 1998; 92: 2322-33.
6. Smith M, Barnett M, Bassan R, Gatta G, Tondini C, Kern W. Adult Acute Myeloid Leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50: 197-222. [CrossRef]
7. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE. Hematology Basic Principles and Practice. Chapter 60: Clinical Manifestations Of Acute Myeloid Leukemia. *Hematology Basic Principles and Practice* 2009; 1071-97.
8. Raspadori D, Damiani D, Lenoci M, Rondelli D, Testoni N, Nardi G, et al. CD56 antigenic expression in acute myeloid leukemia identifies patients with poor clinical prognosis. *Leukemia* 2001; 15: 1161-4. [CrossRef]
9. Webber BA, Cushing MM, Li S. Prognostic significance of flow cytometric immunophenotyping in acute myeloid leukemia. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; 1: 124-33.
10. Tong H, Lu C, Zhang J, Liu Z, Ma Y. Immunophenotypic, cytogenetic and clinical features of 192 AML patients in China. *Clin Exp Med* 2009; 9: 149-55. [CrossRef]
11. Legrand O, Perrot JY, Baudard M, Cordier A, Lautier R, Simonin G, et al. The immunophenotype of 177 adults with acute myeloid leukemia: proposal of a prognostic score. *Blood* 2000; 96: 870-7.
12. Cross AH, Gorrha RM, Nuss R, Behm FG, Murphy SB, Kluwinsky DK, et al. Acute myeloid leukemia with T-lymphoid features: a distinct biologic and clinical entity. *Blood* 1988; 72: 579-87.
13. Ball ED, Davis RB, Griffin JD, Mayer RJ, Davey FR, Arthur DC, et al. Prognostic value of lymphocyte surface markers in acute myeloid leukemia *Blood* 1991; 77: 2242-50.
14. Mason KD, Juneja SK, Szer J. The immunophenotype of acute myeloid leukemia: is there a relationship with prognosis? *Blood Rev* 2006; 20: 71-82. [CrossRef]
15. Casasnovas RO, Slimane FK, Garand R, Faure GC, Campos L, Deney V, et al. Immunological classification of acute myeloblastic leukemias: relevance to patient outcome. *Leukemia* 2003; 17: 515-27. [CrossRef]
16. Zheng J, Wang X, Hu Y, Yang J, Liu J, He Y, et al. A correlation study of immunophenotypic, cytogenetic and clinical features of 180 AML patients China. *Cytometry B Clin Cytom* 2008; 74: 25-9. [CrossRef]

Cite this article as: Üsküdar Teke H, Oğuz Davutoğlu N, Gündüz E, Andıç N, Bal C, Durak Aras B. *Istanbul Med J* 2017; 18: 200-4