

Large Granuler Lenfositik Lösemi?

Dr. Gül İLHAN
Hatay Mustafa Kemal
Üniversitesi

LGL LÖSEMİ

- T ve NK hücrelerinden köken alır

WHO'ya göre sınıflandırma:

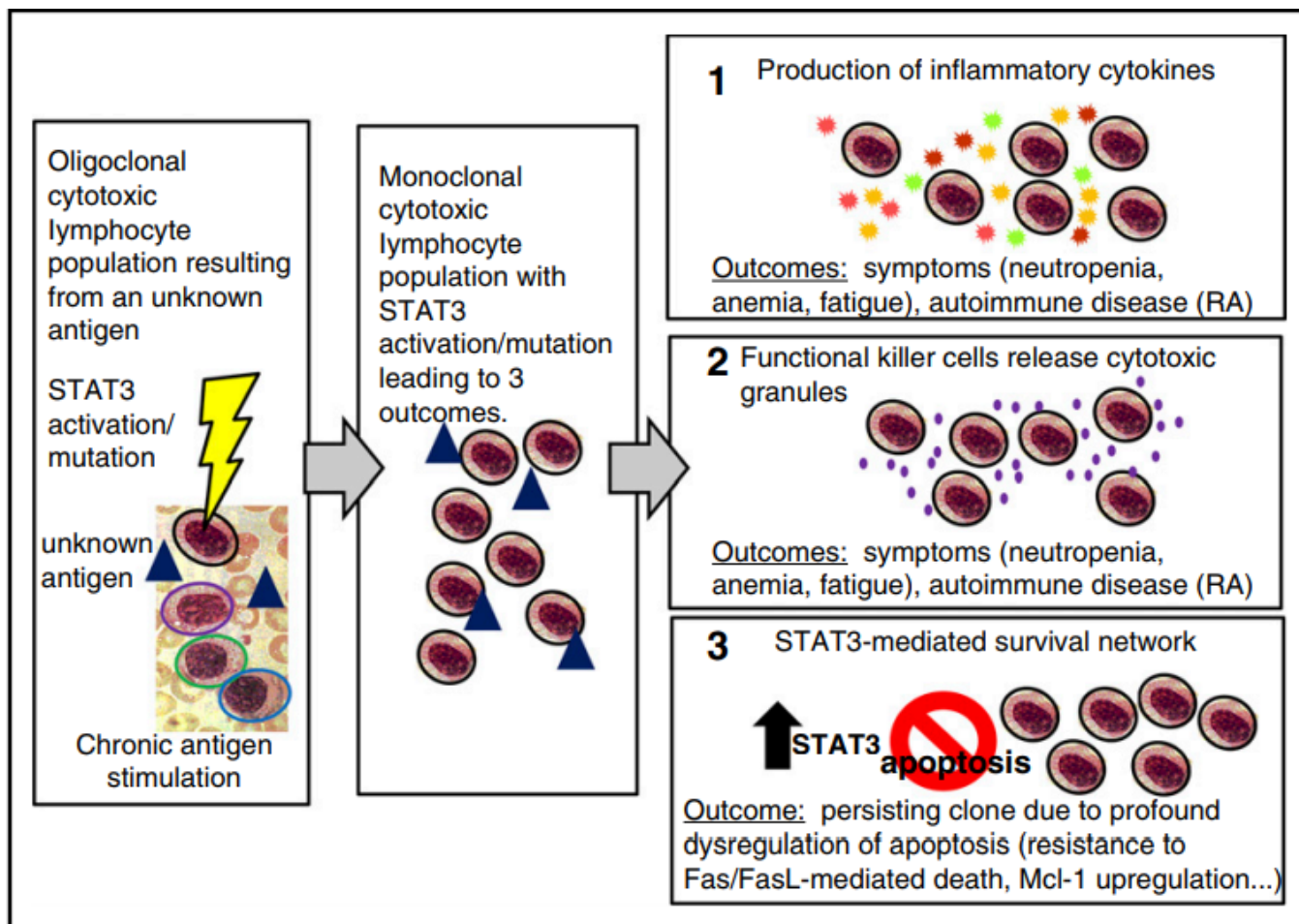
1. T-hücre büyük granüler lenfositik lösemi (T-LGL Lösemi)
2. Agresif NK-hücre lösemi (ANKL)
3. NK hücrelerinin kronik lenfoproliferatif hastalıkları (CLPND-NK)

WHO 2001	WHO 2008	WHO 2016
Matür T ve NK Hücreli Neoplazmlar	Matür T ve NK Hücreli Neoplazmlar	Matür T ve NK Hücreli Neoplazmlar
T Hücre LGL Lösemi	T Hücre LGL Lösemi	T Hücre Granüler Lenfositik Lösemi
Agressif NKL	NK Hücrelerinin Kronik Lenfoproliferatif Hastalığı*	Agressif NK Hücre Lösemi
	Agressif NK Hücre Lösemi	NK Hücrelerinin Kronik Lenfoproliferatif Hastalığı*
		DEĞİŞİKLİKLER:
		Klinikopatolojik olarak yeni subtipler farkedildi.
		Klinik olarak daha agresif tiplerde Stat3 ve Stat5b mutasyonları bulundu.
* Provizyonel antite		

LGL LÖSEMİLER

- Morfolojik olarak benzer, yüzey fenotipik karakterleri, klinik tabloları ve prognozları farklı
- T-LGL Lösemi..... CD3+ büyük granüler lenfositler
- Agresif NK-hücre lösemiCD3- büyük granüler lenfositler
- T-LGL Lösemi ileri yaş hastalığı, kronik klinik seyir
- ANKL genç erişkinlerde sık, akut bir klinik tablo ve prognozu kötü

PATOGENEZ



PATOGENEZ

- Başlangıç viral stimülasyon
- IL15 ve PDGF'in başlangıçtaki rolü
- Jak-Stat3 sinyal yolu aktivasyonu
- Fas/Fas-L-aracılı apoptozun inhibisyonu
- Ras-Raf-1-MEK1-ERK yolu
- PI3K/Akt yolu disregülasyonu
- NF-kB yolu aktivasyonu
- Sfingolipit reostatının disregülasyonu

1. T-LGL LÖSEMİ

- İlk olarak 1985 yılında tanımlanmış
- CD3+ LGL'lerin klonal proliferasyonu
- Tüm LGL lösemilerin %85'i

T-LGL LÖSEMİ

EPİDEMİYOLOJİ

- Kuzey Amerika'da lenfoproliferatif hastalıkların %2-5 i, Asya'da %5-6'sı
- ABD'de insidansı 1/10 milyon
- Medyan görülme yaşı 60
- Olguların %10 kadarı 40 yaşından genç, çocuklarda nadir
- Kadın ve erkeklerde görülme oranları benzer
- Hastaların %15-40 'ında otoimmün hastalıklar, %5-10'unda otoimmün sitopeniler, %10'unda diğer neoplaziler mevcut
- Nadiren viral enfeksiyonlarla ve post-transplantasyon döneminde de rapor edilmiş

Eşlik eden hastalık	Sıklık %
Otoimmün hastalıklar	15-40
RA	11-36
Sjögren Sendromu	Vaka raporu
Polimiyozit	Vaka raporu
PMR	Vaka raporu
Multinöritis	Vaka raporu
Endokrinopati	Vaka raporu
Çöliak Hastalığı	Vaka raporu
CIBD	Vaka raporu
*APECED	5
Otoimmün sitopeni	5-10
PRCA	5
AIHA	<2
ITP	Nadir
Kronik nötropeni	Nadir
Pulmoner HT	Nadir
Neoplazi	<10
Solid tümör	<4
Myelodisplazi	<4
B hücre maligniteleri	5-7
Dasatinib ile tedavi edilen KML	Yeni tanımlandı
Viral enfeksiyonlar (HIV, CMV, HCV, EBV)	Nadir
Posttransplantasyon	
Solid ve hematopoetik kök hücre nakli	Nadir

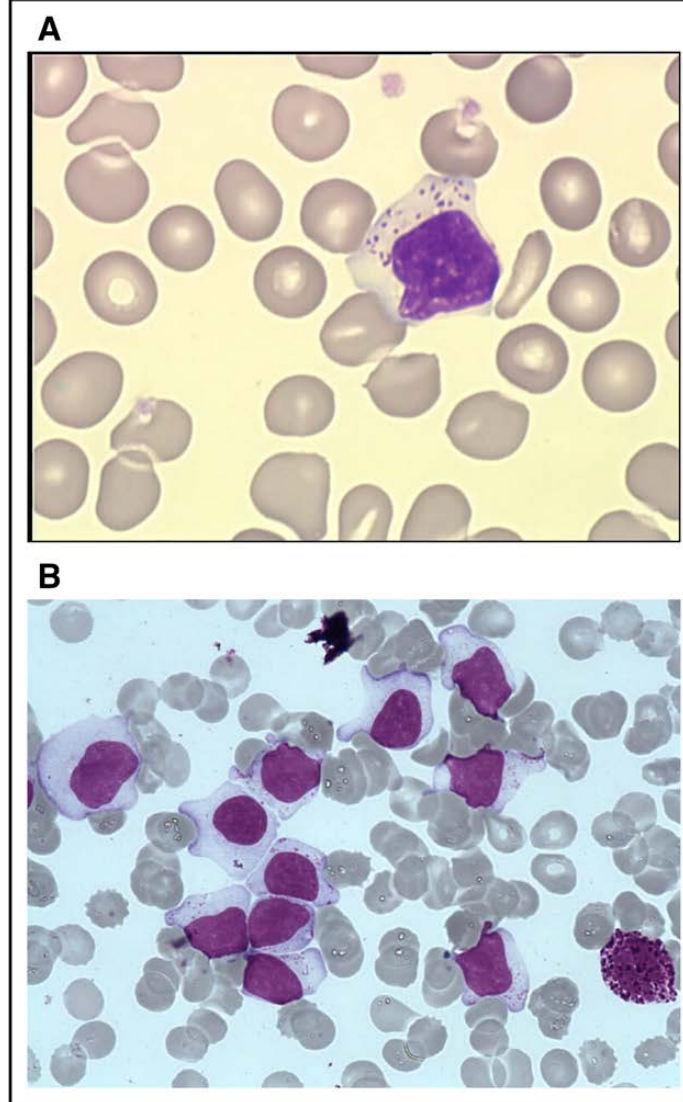
*Otoimmün poliendokrinopati-kandidozis-ektodermal distrofi

T-LGL LÖSEMİ

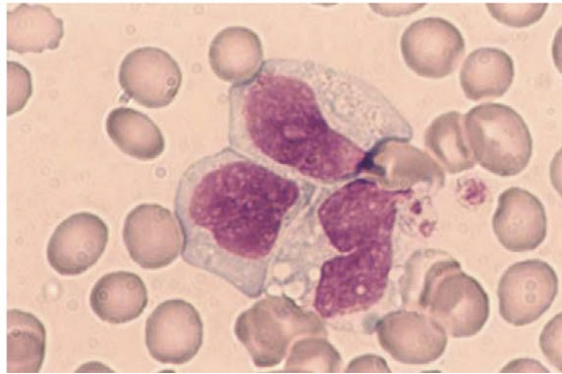
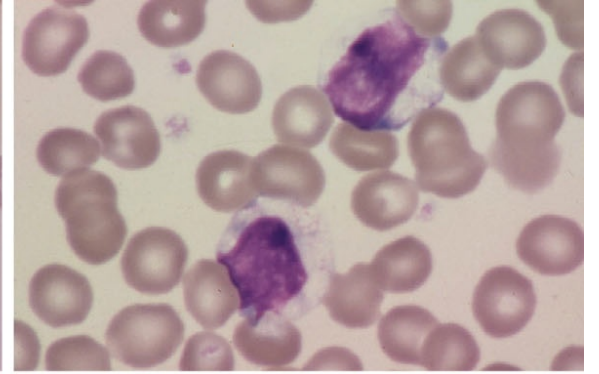
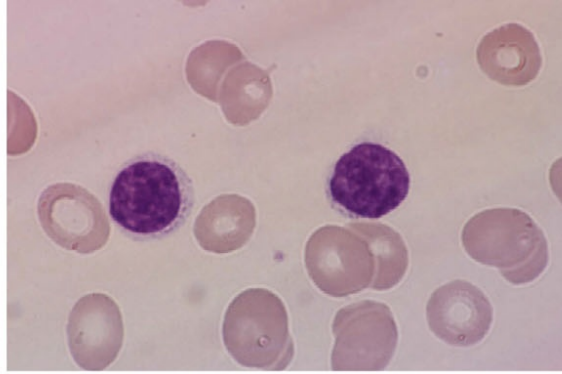
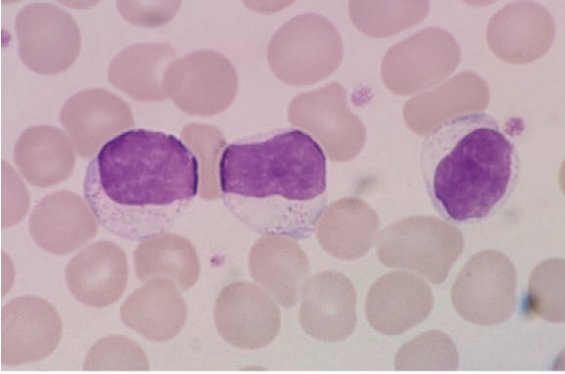
MORFOLOJİK VE İMMUNFENOTİPİK ÖZELLİKLER

- Periferal kandaki LGL'ler normal eritrositlerin yaklaşık iki katı, nükleus stoplazma oranı yüksek, yuvarlak veya reniform çekirdekli ve stoplazmalarında kırmızı-mor renkli azürofilik granüllü
- Periferik kandaki sayıları normalde 0.25×10^9 /l civarı

Periferik yaymadaki LGL hücreleri



Periferik yaymadaki LGL hücreleri



T-LGL LÖSEMİ

- Kemik iliği tutulumu hastaların %90'ında
- İnterstesiyel veya intrasinüzoidal lenfositik infiltrasyonlar
- Hafif veya orta derecede retikülin fibrozis görülebilir.
- CD8, granzim B, perforin ve/veya TIA-1 (T-hücre intrastoplazmik antijen) pozitifliği lineer dizilerle lenfoid interstisyel infiltrasyonu tanıyı destekler.
- Genellikle granulosit matürasyonunda bozulma ve immatür hücre oranlarında artış
- Monoklonal LGL oranı çekirdekli hücrelerin %50'den azını oluşturur

T-LGL LÖSEMİ

- Dalak tutulumu hemen hemen tüm olgularda mevcut
- Kırmızı pulpa kordları ve sinusoidlerin infiltrasyonu
- Beyaz pulpa yapısı tipik olarak korunmuş

T-LGL LÖSEMİ

İMMUNFENOTİP

Çoğu

- CD3+/CD8+/CD16+/CD57+
- T-hücre reseptör (TCR)-αβ+
- CD4-/CD56-/CD28-
- Bazı olgularda CD8 ile birlikte veya CD8 ekspresyonu olmaksızın CD4 pozitif olabilir.
- CD4-/CD8- fenotip nadiren tanımlanmıştır. CD52 bu hücrelerde mevcuttur.
- Hastaların yaklaşık yarısında killer immünglobulin-like reseptör (KIR, CD158) ekspresyonu tanımlanmış
- Oldukça nadir rastlanan CD3+/CD56+ ve CD3+/CD26+ T-LGL lösemi subtipleri daha agresif seyirli

T-LGL LÖSEMİ

NK-LGL lenfositlerin fenotipleri ise:

- $CD2+/sCD3-/CD3\epsilon+/TCR\alpha\beta-/CD4-/CD8+/CD16+/CD56+$
- Fas (CD95) ve Fas-ligand LGL'de kuvvetli şekilde ifade edilir.
- Restricted killer immunoglobulin-like reseptör (KIR) T ve NK-LGL'de sık

T-LGL LÖSEMİ

KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLER

- Sinsi bir klinik seyir
- Olguların üçte birinde herhangi bir semptom yoktur
- Rutin yapılan kan sayımlarında sitopeni/sitopeniler saptanması sonucu tanı konur.

T-LGL LÖSEMİ

- Semptomatik olan çoğu hastada ateş ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar (%20-40 olguda)
- Kronik nötropeni %84, anemi %50, trombositopeni %20 oranında
- Nötropenili hastaların yaklaşık yarısında nötrofil sayısı $2000/\mu\text{L}$, medyan LGL sayısı ise $4200/\mu\text{L}$
- Olguların %25'inde lenfosit sayısı normal olabilir, bu hastalarda artmış sayıda LGL'in saptanması için periferik yaymanın dikkatle incelenmesi gereklidir.

T-LGL LÖSEMİ

TANI

- Nötropeni, tekrarlayan enfeksiyonlar, lenfositoz ve/veya anemi gibi bulgulara sahip ve LGL sayısı mikrolitrede 500'ün üzerinde olan hastalarda T-LGL lösemiden şüphelenilmeli
- Periferik yayma, immünfenotipik analizler ve PCR veya akış sitometri ile klonalitenin gösterilmesi ile tanı kesinleştirilir.

Tanı için spesifik kriterler:

1-Periferik kanda T-LGL sayısı $>500/\mu\text{L}$

2-Aktive T-hücre yüzey antijen ekspresyonu:
CD3+/CD8+/CD16+/CD57+/ CD56-

3-Klonalite değerlendirmesi: PCR ile TCR- γ gen rearanjmanı veya flow sitometri ile V β ekspresyonu çalışılması

Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi özellikle periferik kanda LGL sayısının düşük olduğu olgularda gereklidir.

-Sitopeni
-Anemi
-Nötropeni
-Lenfositoz
-Otoimmün
hastalıklar (RA)

Periferik yaymada LGL > 500/ μ L

Periferik kandan flow sitometri, T alt tipinde sıklıkla CD3+/CD8+/CD57+ ve/veya CD16+, NK alt tipinde sıklıkla CD3-/CD8+/CD16+ ve/veya CD16+/CD56+

EĞER T ALT TİPİ İSE

Klonalite belirlenmesi:

PCR ile TCR γ ve/veya flow ile V β ekspresyonu analizi

EĞER NK ALT TİPİ İSE:

Flow ile KIR ekspresyonu

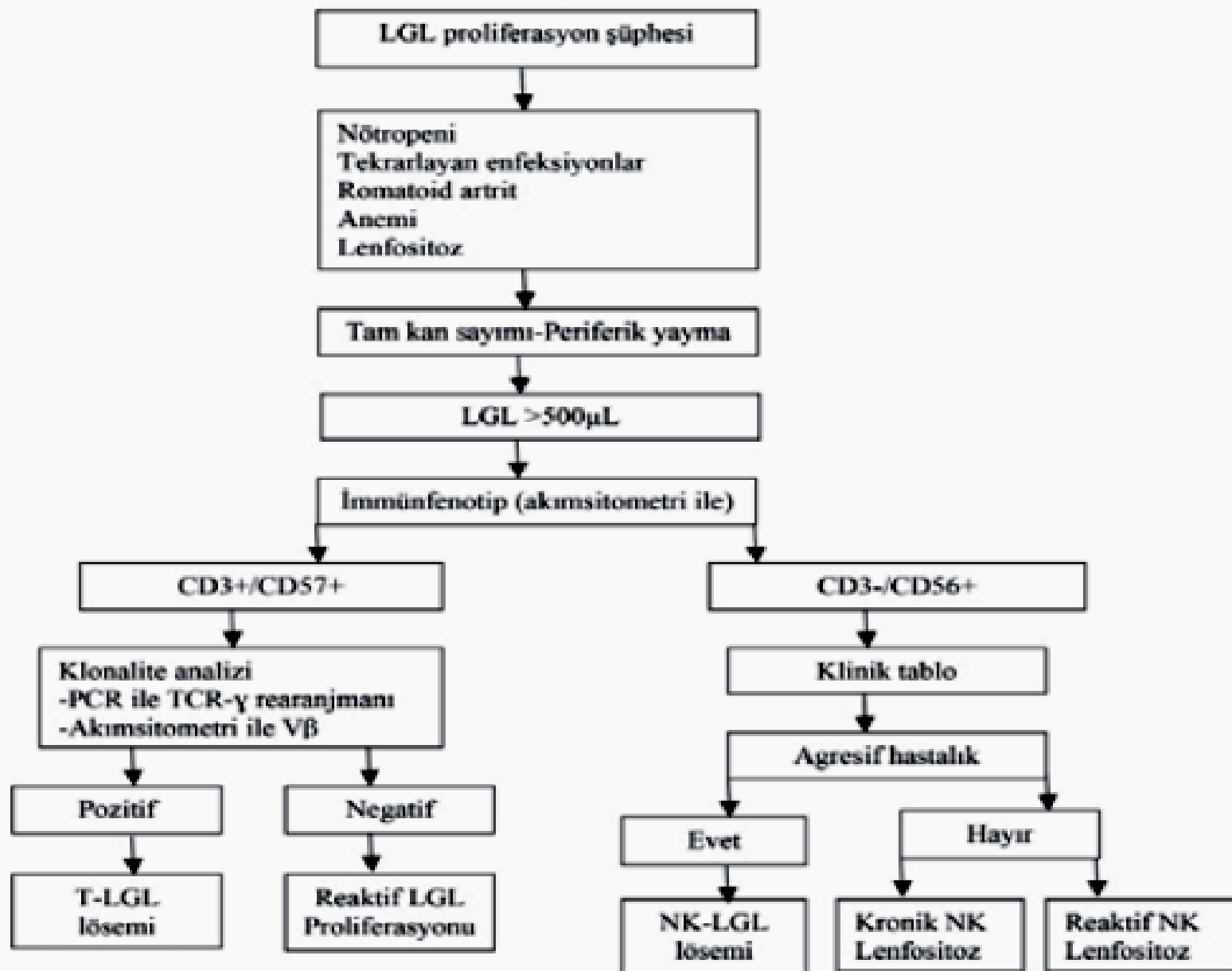
KARYOTİP ZORUNLU DEĞİL

Periferik yaymada LGL < 500/ μ L ise ve klinik uyuyorsa

Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi
(immünohistokimya zorunlu)

T-LGL LÖSEMİ

- Kemik iliğinde CD8, granzim, perforin ve TIA-1 pozitif interstesiye lenfoid infiltrasyonun gösterilmesi tanıyı destekler.
- Dalakın patolojik değerlendirilmesine nadiren gerekli
- Ayırıcı tanıda CD56+ proliferatif hastalıklar ve reaktif LGL proliferasyonu
- Reaktif LGL proliferasyonu yapanlar solid tümörler, kollajen doku hastalıkları, hemofagositik sendromlar, immün trombositopeniler, Non-Hodgkin lenfomalar ve viral enfeksiyonlar



T-LGL LÖSEMİ

TEDAVİ

- Sıklıkla asemptomatik ve yaklaşık hastaların yarısında tedaviye gerek yok
- Ana hedef semptomların giderilmesi
- Spontan remisyonlar ise oldukça nadir

Başlıca tedavi endikasyonları şunlardır:

- 1-Semptomatik anemi: Hemoglobin < 9g/dl veya transfüzyon gereksinimi
2. Şiddetli nötropeni, nötrofil < 500/ μ L
- 3- Tekrarlayan enfeksiyonlarla seyreden orta derecede nötropeni: Nötrofil > 500/ μ L
4. Şiddetli trombositopeni: Trombosit sayısı < 50000/ μ L
5. Beraberinde tedavi gerektiren otoimmün hastalık varlığı

T-LGL LÖSEMİ

DESTEK TEDAVİ

- Anemi ve nötropeni için eritropoetin ve G-CSF
- G-CSF febril nötropenide yararlı ancak tüm LGL hastalarında yararlı olmayıp splenomegaliyi ve eklem semptomlarını arttırabilir
- Eritropoetin de nadiren kullanılmış ve sonuçları iyi değil

T-LGL LÖSEMİ

- Tedavi endikasyonu olan ve tedavi başlanan hastalarda yanıt 4. ay sonunda değerlendirilmeli
- Tam yanıt 4. ayda sitopenilerin tam düzelmesi ($Hb > 12g/dl$, trombosit sayısı $> 150.000/\mu L$, mutlak nötrofil sayısı $> 1500/\mu L$ ve lenfosit sayısı $< 4000/\mu L$) ve periferik kanda dolaşan LGL'lerin normal sayıda olmasıdır (flow sitometri ile bakılan).
- Parsiyel yanıt kan değerlerinin tam yanıtta kadar olmasa da düzelmesidir, örneğin $ANC > 500/\mu l$ veya transfüzyon ihtiyacının azalması gibi.

T-LGL LÖSEMİ

- PCR ile T-hücre klonunun negatif olduğunun gösterilmesi **tam moleküler yanıt** anlamına gelir.
- Tedavi sonrası 4 ay içerisinde bu kriterlere ulaşılamaması tedavi yanıtsızlığı; sitopeni veya organomegalilerin kötüleşmesi progresif hastalık olarak tanımlanır.
- Başlangıç tedavisi için standart bir rejim olmamakla birlikte, ilk basamak tedavide tek ajan olarak **metotreksat, siklofosfamid veya siklosporin** gibi immünsupresif ajanlar tercih edilir.

T-LGL LÖSEMİ

1. Basamak tedavi

METOTREKSAT

- Oral 10mg/m²/hafta, 10 ve 62 hastalık iki seride yanıt oranları %55-60 (tam hematolojik yanıt %21-50)
- Ortalama yanıt süreleri 2-12 hafta
- Tedavi süresi ile ilgili kesin bir süre sınırı yok, yanıt alınan hastalarda 12 ay veya daha uzun süre kullanımı önerilmekte
- Tedavinin 4. ayı sonunda yanıtı olmayan olgularda devam edilmemeli
- Tedavi sonrası remisyonda kalma süreleri ise 2-4 yıl

T-LGL LÖSEMİ

1. Basamak tedavi

SIKLOFOSFAMİD

- Oral 50-100mg/gün
- Daha önce tedavi edilmemiş hastalarda tedavi cevap oranları %55-65
- Özellikle prednison ile birlikte saf eritroid dizi aplazisi ve LGL birlikteliği olan hastalarda oldukça etkin
- Metotreksat tedavisine yanıtızsız hastalarda da etkinliği gösterilmiş
- Tedaviye yanıt zamanı 1-4 ay arasında değişmekte, ortalama tedavi cevap süreleri bilinmemekte.
- Tedavi cevabı olmayan hastalarda 4 aydan, tedavi cevabı olan hastalarda ise (kümülatif toksisite nedeniyle) 6-12 aydan uzun süre kullanılmamalı

T-LGL LÖSEMİ

1. Basamak tedavi

SIKLOSPORİN

- Farklı çalışmalarda değişken dozlarda (oral 2-10 mg/kg/gün) kullanılmış
- Yanıt oranları %21-100 arasında değişmekte
- Saf eritroid dizi aplazisi olan hastalar daha iyi cevap oranlarına sahiptir.
- Yirmi beş hastalık bir çalışmada 5-10 mg/kg/gün dozunda en az 3 ay süreyle verildiğinde, cevap oranı %56

T-LGL LÖSEMİ

1. Basamak tedavi

- Tedavi cevap zamanı 2-60 hafta arasında değişmekte, en geniş hastayı içeren çalışmada ise 9 hafta
- Tedaviye ne kadar devam edileceği hakkında kesin bir veri yok, yanıtli olgularda 12 ay veya daha uzun süre kullanımı önerilmekte

STEROİDLER

- Tek başına prednison geçici yararlar sağlama dışında başarısız
- Derin nötropenili ve otoimmün hastalığı olan hastalarda Metotreksat'a eklenebilir.
- Prednison 1mg/kg gün dozunda 1 ay süreyle verilir ve 2. ay sonuna kadar tedricen azaltılarak kesilir.
- Enfeksiyon riski nedeniyle uzun süreli steroid kullanımından kaçınılmalı

T-LGL LÖSEMİ

2. Basamak tedavi

PÜRİN ANALOGLARI

- Fludarabin, kladribin, deoksikoformisin ve bendamustin
- Tedavi cevap oranları %80 civarında
- Hızlı remisyon sağlanır ancak toksisite nedeniyle 1-3 kür arası verilir
- Remisyon sürelerinin 6 yıla kadar uzadığı olgular mevcut

T-LGL LÖSEMİ

2. Basamak tedavi

SPLENEKTOMİ

- Cevap oranı düşük
- Semptomatik splenomegali ve otoimmün sitopeni olan hastalarda bir tedavi modalitesi olabilir
- Tüm yanıt %56, fakat yanıt sürekli değil

KOMBİNE KEMOTERAPİ

- (CHOP veya HyperCVAD, fludarabin-dexametazon) ile elde edilen sonuçlar umut verici değil
- Tipifarnib ile (farnesil transferaz inhibitörü) faz II çalışmalar devam etmekte.

KÖK HÜCRE NAKLİ

- Bazı çoklu dirençli vakalarda düşünülebilir, EBMT verilerine göre oto veya allojeneik SCT yapılan 15 vakadan 6'sında hastalıksız yaşam sağlanabilmiş.

T-LGL LÖSEMİ

2. Basamak tedavi

İMMÜNOTERAPİ

- **Alemtuzumab (Campath)** (anti-CD52) sınırlı refrakter vakalarda önerilmekte
- Vaka raporları ve küçük vaka serilerinde refrakter hastalarda yaklaşık %50 cevap oranlarına sahip
- Toksisite, kullanımı sınırlamakta
- CD52, LGL'de CD8'den az eksprese edilmektedir. Bu da cevap azlığını açıklamakta
- Bu ilaç daha çok refrakter vakalara saklanmalı
- Tüm yanıt oranı %60 olup enfeksiyon riski kullanımını kısıtlamakta

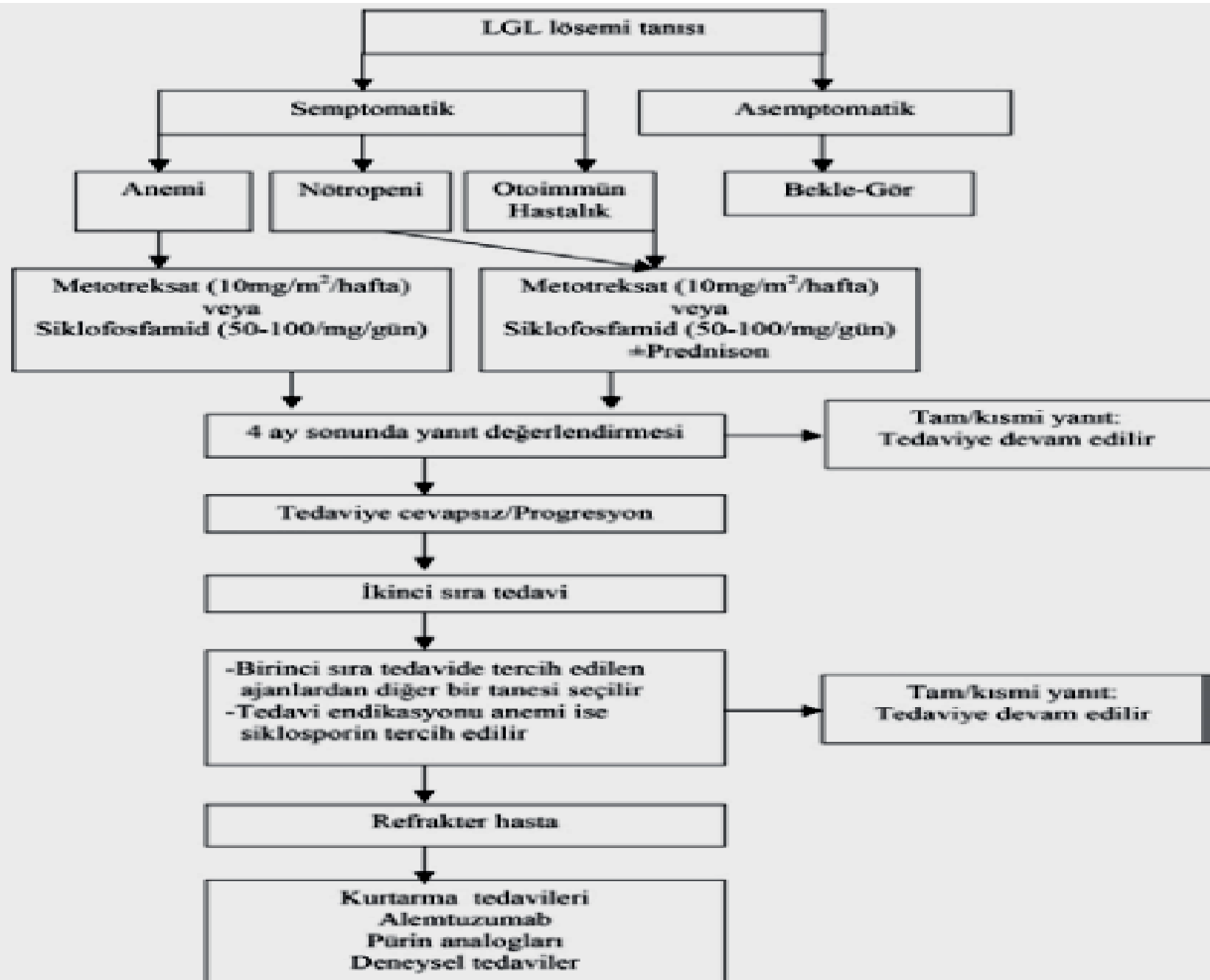
Extrakorpoal fotoferez ile tam yanıt elde edilmiş
Rituximab, bir seçenek olabilir.

T-LGL LÖSEMİ

2. Basamak tedavi

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

- Membran reseptörlerine karşı antikorlar, Jak/Stat inhibitörleri ,NF-kB, veya farnesil transferaz/Ras inhibitörleri ile çalışmalar devam etmektedir.



2. AGRESİF NK-HÜCRE LÖSEMİ

- CD3-/CD56+ LGL'lerin klonal neoplastik proliferasyonu
- Nadir, tüm LGL lösemilerin %10-15 kadarı
- Asya'da sıklığı biraz daha fazla
- EBV ile güçlü ilişkisi virüsün patojenik rolü olduğunu düşündürmekte
- Japonya'da NK hücre lösemili hastaların %50'den fazlasında EBV enfeksiyonları gösterilmiş
- Genç erişkin hastalığıdır, ortalama görülme yaşı 40'dır.
- Erkeklerde biraz daha sık rastlanır.

AGRESİF NK-HÜCRE LÖSEMİ

MORFOLOJİK VE İMMÜNFENOTİPİK ÖZELLİKLER

- Lösemik hücreler normal LGL'lerden biraz daha büyük
- Soluk veya hafif bazofilik geniş sitoplazmalarında ince veya kaba azurofilik granüller içerirler.
- Nukleus hafif immatür bir kromatin yapısına sahip, nukleolus belirsiz veya belirgin olabilir.
- Tipik yüzey immünfenotipik görünüm CD3-/CD57-/CD4-/CD8+/CD16+/CD56+
- TCR eksprese etmez, dolayısıyla TCR gen rearanjmanı çalışılarak klonalitenin gösterilmesi olanaksız
- KIR'ın aktive edici izoformlarının kısıtlı ifadesi, bunun yerine geçen belirteç olarak kullanılmıştır.

AGRESİF NK-HÜCRE LÖSEMİ

KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLER

- Klinik seyir akut ve oldukça agresif
- B semptomları, sarılık, splenomegali (%90), hepatomegali (%60) ve lenfadenopati (%27)
- Anemi (%100), nötropeni (%50) ve trombositopeni (%75) sık
- Periferik kanda mutlak LGL sayısı T-LGL lösemiden daha yüksek; genellikle (%70) 10.000/ μL 'yi aşmış
- Tüm hastalarda kemik iliği infiltrasyonları ve bazı hastalarda kemik iliği fibrozisi mevcuttur.
- Gastrointestinal sistem, periton ve santral sinir sistemi tutulumları seyrek olarak görülmekte
- Cilt tutulumu oldukça nadir
- DIC, hemofagositik sendrom, karaciğer disfonksiyonu ve multiorgan yetersizliği gelişebilir.

AGRESİF NK-HÜCRE LÖSEMİ

TANI

- Anemi, trombositopeni, nötropeni, HSM, veya B semptomları olan, periferik kanda LGL artışı bulunan hastalarda tanıdan şüphelenilir.
- Tipik immünofenotipik özelliklerin gösterilmesi ile tanı kesinleştirilir.
- Ekstranodal NK/T hücre lenfoma, Blastik NK hücre lenfoma ve NK benzeri T hücre lenfoma ayırıcı tanıda düşünülmeli

AGRESİF NK-HÜCRE LÖSEMİ

TEDAVİ

- Bu hastalığın etkin bir tedavisi yoktur.
- Kombinasyon kemoterapiler sıklıkla etkisizdir.
- Akut lenfoblastik lösemi benzeri kemoterapi rejimlerini takiben allojeneik kök hücre nakli ile başarı elde edilmiş vaka raporları mevcuttur.
- Donörü olmayan veya transplant için uygun olmayan hastalar iyi dizayn edilmiş klinik çalışmalara yönlendirilmelidir.

AGRESİF NK-HÜCRE LÖSEMİ

PROGNOZ

- Klinik seyir belirgin agresif ve prognoz oldukça kötüdür.
- Ortalama yaşam süreleri 2 ay

3. NK HÜCRELERİNİN KRONİK LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARI

- Bilinen bir sebep olmaksızın periferik kanda matür görünümlü NK hücrelerinin 6 aydan uzun süre $2000/\mu\text{L}$ 'den yüksek olması
- Nadir bir hastalık
- Tüm LGL hastalıklarının yaklaşık %5 kadarını oluşturur.
- Ortalama görülme yaşı 60
- Erkek ve kadınlarda sıklığı benzer
- Agresif NK hücre lösemiden ayrı olarak görülme sıklığı ırksal farklılık göstermez ve EBV ile ilişkisi belirgin değildir.

NK HÜCRELERİNİN KRONİK LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARI

MORFOLOJİK VE İMMÜNFENOTİPİK ÖZELLİKLER

- Neoplastik ve reaktif NK hücrelerini ayırt etmek oldukça güç
- Morfolojik olarak bu hücreler T-LGL lösemiye benzer LGL görünümünde
- İmmünofenotipik olarak ise NK hücre özellikleri taşırlar (CD3-/CD4-/CD8-/ CD57-/CD16+/CD56+).

KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULAR

- Klinik tablo T-LGL lösemiye benzer, çoğu hasta asemptomatik
- Hastaların %40 kadarında ise sitopeniler, vaskülit, nöropati veya splenomegali görülebilir .
- Lenfadenopati, hepatomegali, saf eritroid seri aplazisi, aplastik anemi ve trombositopeni nadir
- Nötropeni T-LGL lösemi olgularında olduğu kadar şiddetli değil
- Periferik kan medyan NK hücre sayısı 2300/ μ L kadardır. Kemik iliği biyopsisinde, intrasinüzoidal ve/veya interstisyel infiltrasyon vardır.

NK HÜCRELERİNİN KRONİK LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARI

TANI

- Kronik seyirli bir klinik tablo ile birlikte lenfositozu olan hastalarda, periferik kan yaymasında LGL artışı varsa tanıdan şüphelenilir.
- Tipik immünofenotipik özelliklerin gösterilmesiyle tanı konur.
- Klonaliteyi göstermek için, NK hücrelerin yüzeyinde KIR reseptör analizi yapılabilir.

TEDAVİ

- Yavaş seyirli bir hastalık olduğundan tanı anında genellikle tedaviye ihtiyaç duyulmaz.
- Sitopeni gelişen ya da semptomatik olan hastalarda tedavi verilmelidir.
- T- LGL lösemide olduğu gibi **methotreksat**, **siklofosfamid** veya onların **prednisonlu** kombinasyonları kullanılabilir.
- Başka ajanlarla tedavi deneyimleri ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır.
- Alemtuzumab ile tedavi cevabı sağlanan olgu raporları mevcuttur.

PROGNOZ

- İyi prognozludur. On hastalık bir seride ölüm rapor edilmemiştir

TEŞEKKÜRLER