



**TIBBİ GENETİKTE  
ALGORİTMALAR**

**SEMPOZYUMU**

**3-4 Haziran 2017  
Point Otel - Ankara**

# **KRONİK LÖSEMİLERDE ALGORİTMALAR**

**Prof. Dr. Zerrin Yılmaz Çelik**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Genetik AD

**04.06.2017**

# KML

- Genetik test ne zaman yapılır?
  - Tanı
  - Tam sitogenetik ve moleküler cevap öncesi
  - Tam sitogenetik ve moleküler cevap doğrulama
  - Tam sitogenetik ve moleküler cevap izlemi
  - Tedavi değişikliği kararı ve izlemi
- Hangi testler yapılır
  - Sitogenetik tanı (Sitogenetik cevap öncesi, doğrulama ve izlem)
  - FISH (Sitogenetik cevap öncesi, doğrulama ve izlem)
  - RT-PCR (Moleküler cevap öncesi, doğrulama ve izlem)
  - ABL kinaz mutasyon testleri (Tedavi değişikliği kararı ve izlemi)

# Test endikasyonu

- Anormal CBC değerleri (hipersellilürite)
- Splenomegali

# Kromozom analizi

- Kemik iliği aspirasyon hücrelerinden yapılması önerilir.
  - Periferik kan örneğinden bakılacaksa FISH ile birlikte yapılmalıdır.
- t(9;22)(q34; q11.2) [*Philadelphia (Ph)*] kromozomunun tespiti için kullanılır.
- Ph kromozomuna ek anomalileri belirler (Klonal evrim).
- Tam sitogenetik cevap (CCgR) tanısı ve izlemi için gereklidir.
- Gizli translokasyon nedeniyle negatif sonuç FISH ve RT-PCR ile doğrulanmalıdır.
  - Tam sitogenetik yanıt oluşuncaya kadar, başlangıçtan sonraki 3,6 ve 12. ayda tekrarlanır. CCgR sağlandığında her 12 ayda bir tekrarlanır.
  - BCR-ABL füzyon ürününde 1-log luk artış saptanması durumunda tekrarlanır.

# Kantitatif PCR

## (kromozom analizi ile aynı zamanda )

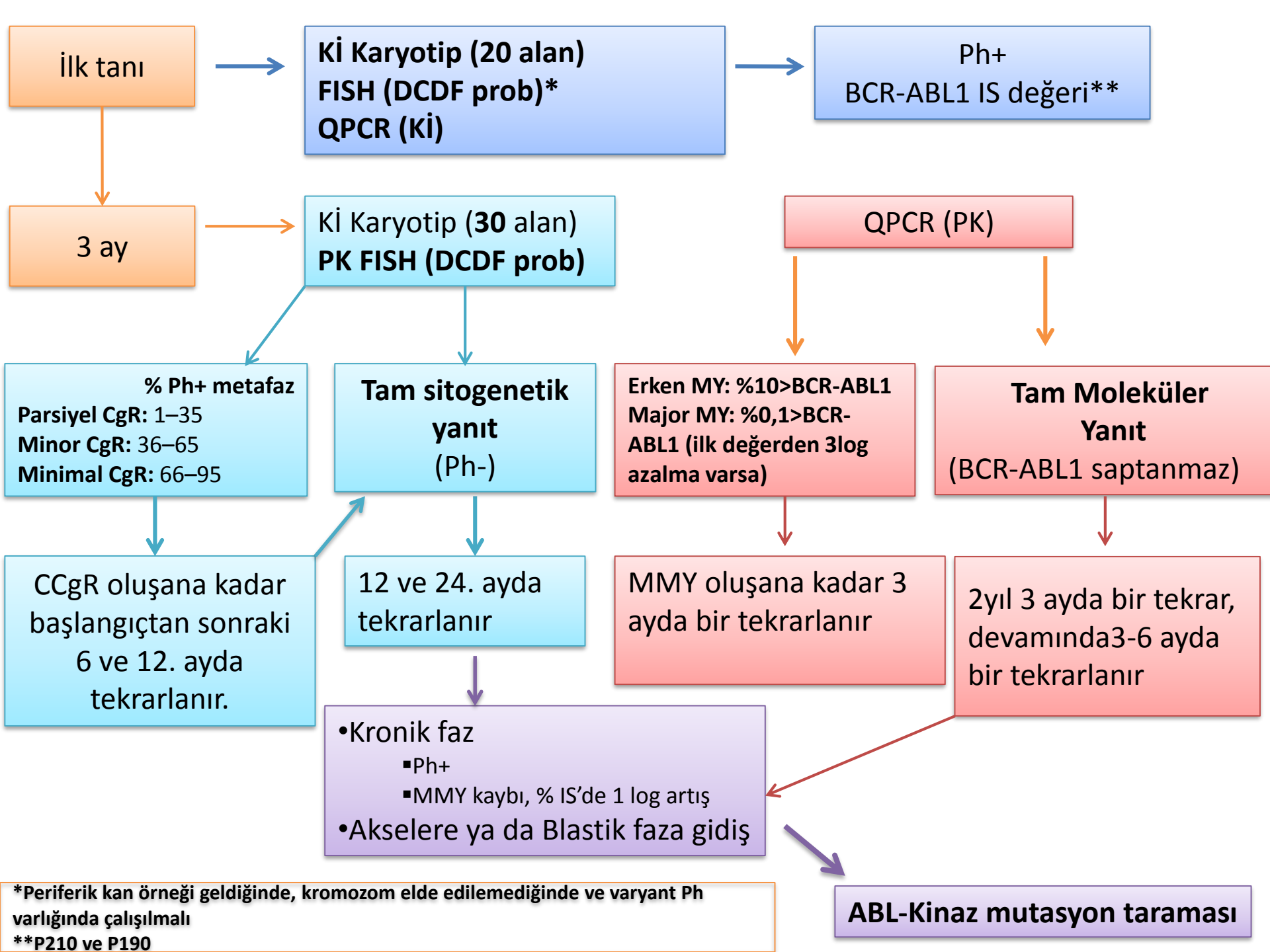
- *BCR-ABL1* füzyon ürününü belirler (tedaviye cevabın takibini sağlar)
  - Minimal Rezidüel Hastalık tespiti için standart izlem yöntemidir.
  - P210 ve P190 birlikte incelenmelidir.
  - Tam sitolojik cevabı belirler.
  - Majör moleküler yanıt için önerilen testtir.
  - Relapsı yakalamayı sağlar.
- *BCR-ABL1* uluslararası ölçekte (IS) standart formatta (%) rapor edilmelidir.
- Başlangıç (IS %0.1) değerinden 3-log azalma major moleküler yanıt olarak değerlendirilir.
- IS>%10 olduğunda karyotipleme önerilir (klonal evrim).

# ABL-Kinaz Mutasyon Analizi

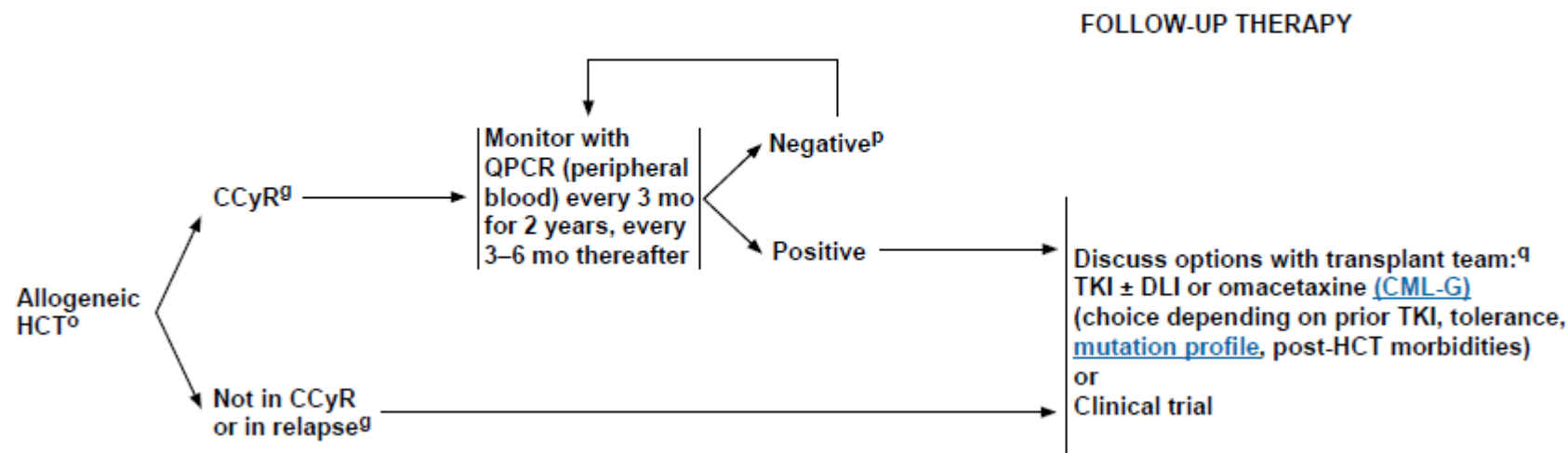
- Sanger sekanslama ile bakılması önerilir.
- Tam yanıt oluşmayan ve BCR-ABL1 füzyon ürününün 5-10-log artış gösterdiği hastalarda önerilmelidir.

# Yeni nesil dizileme (NGS) ile ABL-Kinaz mut. taraması

- BCR-ABL1 füzyonu daha önce belirlenmiş hastalarda kullanılır.
- T317I dahil sık rastlanan tüm mutasyonları saptar
- Sanger dizilemeden daha duyarlıdır
- SH2, SH3 ve kinaz domainini kapsar
- İki mutasyon varlığında *cis* ya da *trans* pozisyonunu belirleyebilir.
- Negatif sonuç, incelenen dizi dışında kalan ya da saptama düzeyinin altında olan mutasyonları dışlayamaz.







<sup>g</sup>See [Criteria for Hematologic, Cytogenetic, and Molecular Response and Relapse \(CML-E\)](#).

<sup>o</sup>Indications for allogeneic HCT: Advanced phase CML at presentation or disease progression to blast phase. Outcomes of allogeneic HCT are dependent on age and comorbidities, donor type, and transplant center.

<sup>p</sup>In patients with prior accelerated or blast phase, consider TKI therapy post-HCT for at least one year.

<sup>q</sup>In patients who have disease that has failed prior TKI therapy, see [CML-5](#) for the selection of post-HCT TKI.

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

# KLL

- Genetik test ne zaman yapılır?
  - Tanıda prognoz tayini
  - Tedavi izlemi
- Hangi testler yapılır
  - Sitogenetik tanı (prognoz tayini)
  - FISH (prognoz tayini)
  - P53 mutasyon analizi (2-11. ekzon arası)
  - IGHV mutasyon analizi (prognoz tayini)

# Endikasyon

- Lenfositoz  $>5 \times 10^9$  hücre/ $\mu$ L
- $>50\%$  matur görünümlü lenfosit
- Karakteristik immunfenotip:
  - CD5, CD19, CD20, ve CD23 ifadelenmesi, monoklonal kappa ya da lambda ifadelenmesi, ve azalmış yüzey immunoglobulin ifadelenmesi

# Kromozom analizi

- PK kültürleri daha başarılıdır.
- Uzun dönem B Lenfosit mitojenlerini içeren (Pokeweed, LPS, DSP30, IL2 vb.) kültürler önerilir.
- 20 alan analiz edilmelidir.

# iFISH (PK ya da Ki )

- 11q22-23 (ATM) delesyonu
- 17p (p53) delesyonu
- Trizomi 12
- 13q14 delesyonu
- 14q32 yeniden düzenlenmeleri(Sinyal ayrılması probu)
- 6q21 delesyonu
  - Minimum 200 hücre analiz edilmeli

# Mutasyon analizi

- IGHV ilk tanıda prognoz tayini için kullanılır.
- Mutasyon taşımayanlarda prognoz daha kötü gider.
- 17p ve 11q22 delesyonlarında mutasyon genellikle saptanmaz.

İlk tanı

Takipte klinik  
kötüleşme

## Sitogenetik

24 s ve B hücresi mitojenlerini içeren uzun süreli kültür

## iFISH

17p(P53),11q22(ATM),13q14,  
t(11;14),6q23

## IGHV mutasyon analizi

İyiden kötüye prognostik göstergeler: 13q-, normal,+12,6q-,11q-,17p-  
IGH ayrılması saptanan hastalarda;

t(11;14)(q13;q32)(IGH,CCND1)(Mantle hücreli lenfoma)

t((14;18)(q32;q21)(IGH,BCL2)

t(14;19)(q32;q13.3)(IGH,BCL3)

Atipik KLL ya da

Lenfeomadan lösemiye dönüş

# Kaynaklar

- Guidelines and Quality assurance for acquired cytogenetics, ECA No:31 Jan 2013
- Professional Guidelines for Clinical Cytogenetics: General Best Practice Guidelines (2007) [www.cytogenetics.org.uk](http://www.cytogenetics.org.uk)
- Professional Guidelines for Clinical Cytogenetics: Haemato-oncology (2007) [www.cytogenetics.org.uk](http://www.cytogenetics.org.uk)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- Baccarani et al., J Clin Oncol. 2009 Dec 10;27(35):6041-51
- [European Leukemia Net: \*ELN Recommendations\*](http://www.leukemia-net.org); [www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org)
- ACMG technical standards and guidelines. Genetic Med 18(6),2016.
- ISCN, 2016
- [ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up](#). Ann Oncol. 2012; 23 Suppl 7: vii72-7.
- [Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Hematopoietic Neoplasms Involving the Bone Marrow](#). Based on AJCC/UICC TNM, 7th ed. Protocol web posting date: Jun 2012. College of American Pathologists (CAP). Northfield, IL [Revised Jun 2012; Accessed: Dec 2016]