

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca oryginalna/Original research article**

Ekspresja CD10 na minimalnych komórkach resztkowych u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną B-komórkową

Expression of CD10 on minimal residual cells in children with B-cell precursor acute leukemia

Joanna Włodek*, Karolina Bukowska-Strakova, Anna Pituch-Noworolska, Walentyna Balwierz, Marta Surman

Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii UJ CM Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Kraków, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 10.10.2016

Zaakceptowano: 14.04.2017

Dostępne online: xxx

Słowa kluczowe:

- minimalna choroba resztkowa
- ostra białaczka limfoblastyczna
- cytometrii przepływowa
- terapia prednizonem
- ekspresja CD10

Keywords:

- Minimal residual disease
- Acute lymphoblastic leukemia
- Flow cytometry
- Prednisone therapy
- CD10 expression

A B S T R A C T

Background: The most common childhood malignancy is B-cell precursor acute leukemia (BCP-ALL). Leukemic cells remaining in the patient's bone marrow during treatment are the major cause of relapse; therefore, minimal residual disease monitoring (MRD) during the induction therapy is predicting factor of treatment outcome. Multicolor flow cytometry (MFC) is the commonly used technique during follow-up of leukemia in bone marrow. **Materials and methods:** MRD was assessed by MFC in 44 patients with BCP-ALL from the Oncology and Hematology Department, Children's University Hospital in Krakow diagnosed between 2011 and 2013. The level of residual leukemic cells and the quality of antigen expression was assessed on leukemic cell on diagnosis day and 15th day of induction chemotherapy. Six-color panel of monoclonal antibodies was used. To achieve expected sensitivity of the method (10⁻⁴), at least 300.000 nucleated cells were collected. **Results:** CD10 expression was changed in residual leukemic cells of most patients on day 15 of treatment, in comparison to day 0. The most significant decrease of CD10 expression occurs in standard risk group. CD10 level is correlated with the level of blasts in day 15, which is the most significant in high-risk group. The patients, in whom the level of CD10 expression increases during treatment, were statistically significantly associated with worse response to therapy. **Conclusions:** The immunophenotypic shifts at day 15 were observed in most patients. Not only are the quantitative MRD results important, but also qualitative changes of immunophenotype of residual leukemic cells might bring additional clinical information.

© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Instytut pediatrii Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii UJ CM Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków, Polska. Tel.: +48 12 658-20-11.

Adres email: joanna.wlodek@doctoral.uj.edu.pl (J. Włodek).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2017.04.002>

0001-5814/© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL; *acute lymphoblastic leukemia*) jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego (ok. 85% wszystkich nowotworów u dzieci). Najwyższą zachorowalność na ALL obserwuje się w przedziale wiekowym od 2 do 5 lat. W przebiegu tej choroby obserwuje się zaburzoną proliferację oraz akumulację limfoblastów, które lokalizują się w szpiku kostnym, krwi obwodowej oraz węzłach chłonnych. Najczęstszy podtyp ostrej białaczki limfoblastycznej stanowi białaczka z prekursorowych komórek B (BCP-ALL; *B-cell prekursor acute leukemia*), która charakteryzuje się proliferacją limfoblastów zatrzymanych na wczesnym etapie dojrzewania. Najpowszechniejszą przyczyną niepowodzenia terapii przeciwnowotworowej u pacjentów pediatrycznych z ALL jest wystąpienie wznowy. Pojawia się ona u około 15–20% pacjentów, co wynosi około 0,7 na 100 000 dzieci w Europie. Przy użyciu kombinacji intensywnej chemioterapii, radioterapii czy allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego możliwe jest wyleczenie ponad 80% pacjentów, jednakże w niektórych przypadkach komórki białaczkowe pozostają w szpiku kostnym pacjentów pomimo zastosowanego leczenia, powodując wystąpienie wznowy. Z tego powodu bardzo istotną rolę odgrywa prawidłowa i rzetelna diagnostyka na początkowym etapie leczenia, a także monitorowanie minimalnej choroby resztkowej [1–6].

Minimalna choroba resztkowa (MRD; *minimal residual disease*) określa ilość komórek białaczkowych, które przeżyły proces leczenia chemioterapeutycznego u pacjentów w fazie remisji, a ich wykrycie możliwe jest jedynie przy użyciu zaawansowanych technik laboratoryjnych, takich jak cytometria przepływowa czy reakcja łańcuchowa polimerazy. MRD jest główną przyczyną występowania wznowy, a ryzyko jej wystąpienia jest szacowane właśnie na podstawie poziomu minimalnej choroby resztkowej. Ocena MRD stanowi także jeden z czynników, na podstawie których dokonuje się klasyfikacji pacjentów do poszczególnych grup ryzyka: standardowego, pośredniego lub wysokiego. Grupa ryzyka jest kliniczną oceną zaawansowania choroby [7–10].

Współczesne metody diagnostyki laboratoryjnej w zakresie ostrych białaczek dotyczą oceny cytologicznej komórek krwi obwodowej i szpiku kostnego, zaburzeń genetycznych, enzymów i związków chemicznych w komórkach blastycznych, a także określenia immunofenotypu komórek białaczkowych z wykorzystaniem cytometrii przepływowej. Obecnie cytometria przepływowa jest rutynowo wykorzystywana w diagnostyce chorób hematologicznych. Służy między innymi do różnicowania stadiów dojrzewania komórek, monitorowania postępów leczenia oraz stwierdzenia remisji choroby, a także oceny i kontroli minimalnej choroby resztkowej. Klasyfikacja immunologiczna ostrych białaczek na podstawie immunofenotypu jest możliwa dzięki określonym determinantom antygenowym, które są charakterystyczne dla poszczególnych etapów dojrzewania komórek danej linii. Analiza immunofenotypu komórek prawidłowo różnicujących się oraz komórek białaczkowych pozwala na określenie na jakim etapie różnicowania i dojrzewania zatrzymały się niekontrolowanie proliferujące komórki.

Ekspresja poszczególnych antygenów powierzchniowych i cytoplazmatycznych może się zmieniać w trakcie leczenia [11–14].

Glikokortykosteroidy stosowane są jako jedne z pierwszy leków w czasie terapii u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, stanowiąc jej istotny element. Wykorzystywane jest ich działanie limfocytolityczne oraz hamowanie procesów podziaływych w limfocytach. Zostało udowodnione, że zmiana poziomu ekspresji poszczególnych antygenów może występować nawet w początkowym etapie leczenia u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek B. Zmiany w immunofenotypie komórek w trakcie chemioterapii u pacjentów z białaczką B- komórkową mogą również odzwierciedlać wrażliwość na zastosowane leczenie [15–18].

CD10 jest antygenem charakterystycznym dla niedojrzałych limfocytów B, równocześnie stanowiąc marker ostrej białaczki limfoblastycznej typu „common” [19]. Badania prowadzone w ostatnich latach [18] wykazały wpływ leczenia prednizonem na modulację ekspresji CD10. Co ciekawe, stopień modulacji immunofenotypu *in vitro* koreluje z kliniczną odpowiedzią na prednizon (ocenioną na podstawie badania morfologicznego krwi obwodowej w dniu 8 chemioterapii). Wykazano, że modulacja CD10, a dokładnie spadek poziomu ekspresji tego antygeny, jest znacząco niższy w grupie pacjentów ze złą odpowiedzią na leczenie prednizonem (PPR; *prednisone poor response*, >1000 komórek białaczkowych we krwi obwodowej po 8 dniach leczenia) w porównaniu z grupą pacjentów prezentujących dobrą odpowiedź na leczenie prednizonem (PGR; *prednisone good response*, <1000 komórek białaczkowych we krwi obwodowej po 8 dniach leczenia).

Materiały i metody

Grupę badaną stanowiło 44 pacjentów oddziału Onkologii i Hematologii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie, u których w latach 2011–2013 zdiagnozowano ostrą białaczkę limfoblastyczną pochodzącą z komórek B i w czasie leczenia stosowany był prednizon przez okres 8 dni. U pacjentów monitorowano minimalną chorobę resztkową (MRD > 0,01% w dniu 15 leczenia) z wykorzystaniem cytometru przepływowego. Poziom resztkowych komórek białaczkowych, a także ekspresja antygenów, wyrażona jako średnia intensywność fluorescencji (MFI; *mean fluorescence intensity*) była oceniana na komórkach białaczkowych w dniu diagnozy oraz w dniu 15. zastosowanego leczenia chemioterapeutycznego. W trakcie analizy wykorzystywany był sześciokolorowy panel przeciwciał monoklonalnych. Aby uzyskać oczekiwaną wrażliwość metody (10-4), analizowano zbiór składający się z 300 000 komórek jądrzastych.

Wyniki

Szpik kostny pobierany był od pacjentów w dniu diagnozy (dzień 0) oraz w 15. dniu leczenia. Nie zaobserwowano różnic w poziomie ekspresji CD10 (wyrażonym jako MFI)

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8733496>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8733496>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)