

Kronik Miyelositer Lösemi Olgularında Philadelphia Kromozomu Haricindeki Sitogenetik Anomalilerin Prognosa Etkisi

THE ROLE OF SECONDARY CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN THE PROGRESSION OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA CASES

Dr. Oral NEVRUZ,^a Dr. Şefik GÜRAN,^b Dr. Cengiz BEYAN,^a Dr. Ahmet IFRAN,^a
Dr. Yusuf TUNCA,^c Dr. Kürşat KAPTAN,^a Dr. Türker ÇETİN,^a Dr. Turgay FEN,^d Dr. Ali Uğur URAL^a

^aHematoloji BD, ^bTıbbi Biyoloji AD, ^cTıbbi Genetik BD, Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
^dDemetevler Onkoloji Hastanesi Hematoloji Bölümü, ANKARA

Özet

Amaç: Kronik miyelositer lösemi kan ve kemik iliğinde granüler serinin aşırı artışı ile karakterize hastalık tablosudur. Kronik miyelositer lösemi olgularında Philadelphia (Ph¹) kromozomu [t(9; 22)(q34; q11)] pozitifliği, kanserde ilk tanımlanan sitogenetik anomali olup kronik miyelositer lösemi tanısında önemlidir. Olguların takibinde Ph¹ kromozomu dışı sitogenetik anomaliler gözlenebilir. Bu bulgu çoğu kez kötü prognozun veya blastik fazın habercisi olarak yorumlanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda kliniğimizde tanı konarak takip ve tedavi edilen 48 kronik miyeloid lösemi olgusunun ilk tanı ve takibi evrelerinde gözlenen sitogenetik anomaliler ortaya konmuş, elde edilen bulgular klinik veriler ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Olgularımızın %93.7'sinde ilk tanı evresinde sitogenetik olarak Ph¹ kromozom anomali tespit edilmiştir. Olgularımızda ilk tanı evresinde başka bir sitogenetik anomali tanımlanmamıştır. Takip evresinde 7 olguda Ph¹ kromozomu dışı klonal sitogenetik anomali tanımlanmış olup (6 olgunun ilk tanı evresinde Ph¹ kromozomu tanımlanmıştır), sitogenetik anomali gözlenen 7 olgunun 4'ünde blastik transformasyon gözlenmiştir. Sadece Ph¹ kromozomu tanımlanan 2 olguda blastik transformasyon gözlenirken, Ph¹ kromozomu negatif bir kronik miyelositer lösemi olgusunda takip evrelerinde farklı kromozomları ilgilendiren klonal kromozomal anomaliler bulunmuş ve olgu kısa sürede kaybedilmiştir. Olgularımızda Ph¹ kromozomu haricinde en sık tanımlanan sitogenetik anomali trizomi 8 olup, elde edilen veriler literatür bulguları ile uyumludur.

Sonuç: Sonuçlarımız olguların takibi evrelerinde sekonder kromozomal anomalilerin prognoz takibindeki rolünü göstermesi yönünden önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik miyelositer lösemi, philadelphia kromozomu, kromozomal anomali, trizomi

Abstract

Objective: Chronic myeloid leukemia is a clonal bone marrow disease characterized by neoplastic overproduction of granulocytes. Nearly all chronic myeloid leukemia patients possess a single cytogenetic abnormality, t(9; 22)(q34; q11), termed the Philadelphia chromosome (Ph1). In the disease progression phase, a variety of chromosomal abnormalities have been reported with and without the presence of the Philadelphia chromosome.

Material and Methods: Here we present cytogenetic analyses of 48 patients diagnosed with chronic myeloid leukemia. The results were correlated with clinical findings.

Results: The Ph1 chromosome presented in 93.7% of all patients during the initial diagnostic phase. No other cytogenetic abnormality was evident. During the treatment phase, seven cases manifested extra chromosomal abnormalities (with six evincing the Ph1 chromosome in the initial diagnostic phase). In four cases in which extra chromosomal abnormality was noted, blastic transformation occurred. By contrast, blastic transformation developed in only two out of 42 cases with Ph1 chromosome abnormality. In one out of three Ph1-negative cases, blastic transformation was observed. This observation was short-lived due to the progression of the disease. Finally, in two patients, trisomy 8 without the Ph1 chromosome finding was seen.

Conclusion: Cytogenetic abnormalities similar to those noted in our study of chronic myeloid leukemia have been reported in the literature. These results underline the importance of the secondary chromosomal abnormalities that occur during the disease treatment phase.

Key Words: Myeloid, leukemia, philadelphia chromosome, chromosome aberrations, trisomy

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:174-177

Geliş Tarihi/Received: 20.10.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 08.02.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Şefik GÜRAN
İzmir Caddesi, Moda İşhanı, A Blok,
Kat: 3 No: 131, Kızılay, ANKARA
sefguran@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Kronik miyelositer lösemi (KML), kronik miyeloproliferatif hastalıklar içinde granülositer serinin etkilendiği, klonal bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Olgularda tüm miyeloid elemanların proliferasyon özellikleri

bozudur. KML'nin görülme sıklığı 1/100.000 olup tüm hematolojik malignitelerin %15-20'sini oluşturmaktadır. Olgularda t(9; 22) (q34; q11) sitogenetik anomalisi Philadelphia (Ph¹) kromozomu olarak adlandırılmakta olup, karakteristik bir bulgudur. Olguların %95'inde t(9; 22) (q34; q11) konvansiyonal yöntemler ile gösterilir. Bu yolla translokasyon görülmeyen olgularda "Flouresans in Situ Hybridization (FISH)" ve Southern Blot yöntemi ile tanı konmakta ve bcr-abl gen yeniden yapılanması (rearrangement) bulunmaktadır. Ph¹ kromozomu dışında başka sitogenetik anomaliler de hastalığın değişik evrelerinde saptanmış, bu tip sekonder anomalilerin blastik faz belirteci olabileceği ve kötü prognoz göstereceği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Olgularda sıklıkla trizomi 8, i(17q) ve ekstra Ph¹ kromozomu tanımlanmaktadır.¹⁻³

Çalışmamızda son 5 yıl içinde KML tanısı almış 48 olgunun ilk tanı ve takip evrelerinde saptanan sitogenetik değişiklikler sunulmaktadır. Saptanan kromozom değişikliklerinin prognoz üzerindeki etkileri tartışılmaktadır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada 1999 yılından itibaren KML tanısı ile takip edilen 48 olgunun kemik iliği sitogenetik analiz sonuçları incelenmiş ve hastaların klinik seyirleri ile bağlantı kurulmuştur. Olgularda bu çalışma etik onay alınarak yapılmıştır.

Kemik iliği ve periferik kan sitogenetik çalışma: Olgularda ilk tanı evresinde alınan kemik iliği ve/veya periferik kan örneğinde sitogenetik çalışma Yunis protokolüne göre yapılmış, elde edilen kromozomlar GTG bantlama yöntemi ile boyanmış, bulgular ISCN protokolüne göre değerlendirilmiştir.⁴⁻⁶

Sonuçlar

Çalışmamızda KML tanısı alıp tedavi ve takibi yapılan 48 olguya ait sitogenetik analiz sonuçları incelenmiş ve klinik bulgular ile korelasyonu yapılmıştır. KML tanısı alıp takip edilen olguların yaşları 20 ile 78 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 43±13 SD olarak bulunmuştur. Olgularımızın 30' u erkek, 18'i kadındır. Olguların

ortalama hemoglobin düzeyleri 10.8 g/dL (6.6-13.3), lökosit sayıları 76.600/mm³ (32.000-270.000), trombosit: 235.000/mm³ (12.000-838.000) idi. Olguların ilk tanı evresinde 45 (%93.7) olguda Ph¹ kromozomu tanımlanmış olup, başka bir sitogenetik anomali gözlenmemiştir. Ph¹ kromozomu tanımlanmayan 3 olguda normal karyotip elde edilmiştir. Bu olgularda bcr-abl gen yeniden yapılanması RT-PCR yöntemi ile gösterilerek tanı desteklenmiştir. Ph¹ kromozomu gözlenen 45 olgunun 6'sında sekonder kromozomal anomali tanımlanmış (%13.3) ve bu olguların 3'ünde blastik faza geçiş gözlenmiştir (%50.0). İlk tanı evresinde Ph¹ kromozomu tanımlanmayan 3 olgunun birinde sekonder kromozomal anomali gösterilmiş, olgu kısa süre sonra gelişen blastik faza geçiş sonrası kaybedilmiştir. Ph¹ kromozomu tanımlanan, sekonder kromozomal anomali gösterilmeyen 39 olgudan sadece 2 olguda blastik faza geçiş saptanmıştır (%5.1). Ph¹ kromozomu tanımlanmadığı halde moleküler yöntemlerle KML tanısı alan ve takibi evresinde başka bir sitogenetik anomali bulunmayan 2 olgu halen izlenmektedir.

İlk tanı evresinde Ph¹ kromozomu tanımlanan olguların biri 20 yaşında erkek hastadır ve takip evresinde klonal monozomi 1 ve 19 anomalisine sahiptir. Halen 3. yılında imatinib mesylate ile hematolojik remisyonda takip edilmektedir. İmatinib mesylate tedavisi alan 2 olguda (54 yaşında erkek ve 48 yaşında kadın) ise trizomi 8



Resim 1. KML tanısı alan olguların birinde gözlenen trizomi 8 sitogenetik anomalisi.

sitogenetik anomalisi Ph¹ kromozomu görülmeksizin tanımlanmıştır (Resim 1). Olgunun biri halen takip edilmekte olup, diğer olguda blastik transformasyon gözlenmiştir. KML tanısı alan 64 yaşındaki diğer bir erkek hastada %50 metafaz alanında pseudohipodiploidi tespit edilmiştir. Bu olgu 6 ay içinde akut miyelositer lösemiye (AML) transforme olarak kaybedilmiştir. Kırk beş yaşındaki erkek olguda takip evresinde 46, XY [4], 46, XY, -15, del 7q?, der (15) t(q15;?) [3], 48, XY, -15, +16 [1] sitogenetik yapılanması tespit edilmiştir ve hasta blastik faza transforme olarak kaybedilmiştir. Altmış iki yaşındaki bir kadın olgumuzda takip evresinde 46, XX, t(2; 5)(q25; q11.2) t(9; 22)(q34; q11) klonal sitogenetik anomalisi gözlenmiştir. Olgu kısa süre içinde blastik kriz nedeni ile kaybedilmiştir. Altmış bir yaşında bir erkek olguda klonal monozomi 20 sitogenetik anomalisi tanımlanmış olup, olgu kısa sürede akselere faz KML tablosu göstermiştir.

İlk tanı evresinde Ph¹ kromozomu tanımlanmamış 43 yaşında bir erkek KML olgusu takip evresinde 46 XY, [4], 46 XY, -15 del 7q?, der (15) t(q15; ?) [3], 48, XY, -15, +16, der (15) t(q15; ?) mar1 [1] sitogenetik anomalisi göstermiş ve olgu kısa sürede kaybedilmiştir.

Tartışma

Ph¹ kromozomunun KML'de olgularında tanı ve hastalık takibindeki rolü üzerinde çok çalışılmış bir konudur. Geniş serilerde sekonder sitogenetik anomaliler tanımlansa da bu anomalilerin hastalık progresyonundaki rolü ve etki mekanizmaları halen bilinmemektedir. Olgularda en sık tanımlanan sekonder sitogenetik anomaliler +8, i(17) (q10), +19, der (22), t(2;7)(p12;0,36), t(3;6)(q26;p25), t(3;17) (q26;p13), t(6;17)(q21;q23~q25) trizomi 14 ve trizomi 22'dir. Daha seyrek olarak del (5) (q31), del (7) (q21), del (6) (q21), del (9) (p22) sitogenetik anomalileri de tanımlanmıştır. Ancak tüm bu sitogenetik anomalilerden hiçbiri sadece KML'ye özgün sitogenetik anomaliler değildir. KML olgularında Ph¹ kromozomu haricinde gözlenen ekstra

kromozomal anomaliler hastalığın progresyonu yönünde yorumlanmalıdır. Genellikle bulunan klonal sekonder sitogenetik anomalinin kötü prognoz belirteci olacağı kabul edilir.^{1,2,7,8}

Çalışmamızda ilk tanı evresinde %93.7 olguda tanımlanan Ph¹ kromozom pozitifliği literatür verileri ile uyumlu bir bulgudur. Sekonder sitogenetik anomali tanımlanan toplam 7 olgunun (6 olguda ilk tanı evresinde Ph¹ kromozomu tanımlanmıştır) 4'ünde hastalık progresyonu gösterilmesi, olgu takibinde prognozun gösterilmesi yönünden önemlidir. Sekonder sitogenetik anomali tanımlanmayan 41 olgudan (39 olguda ilk tanı evresinde Ph¹ kromozomu tanımlanmıştır) sadece 2'sinde blastik faza geçiş tanımlanmış olması bu bulguları desteklemektedir. Bu 2 olguda hastalığın ileri faza erişmesinde moleküler değişikliklerin (p53 gen mutasyonları gibi) rolü olabilir.⁹ Elde edilen sitogenetik anomaliler içinde 2 olguda gözlenen trizomi 8 sitogenetik anomalisi literatürde de sekonder sitogenetik anomaliler içinde sıklıkla tanımlanmaktadır.^{1,2,8,10} Tedavi evresinde gözlenen bu sitogenetik anomali Ph¹ kromozom pozitifliği olmadan bulunmuştur. Olgulardan birinde blastik faz gözlenirken diğer olguda klinik takip sürmektedir. Bir olguda ilk tanı evresinden itibaren Ph¹ kromozomu tanımlanmamış, olgu çok kısa sürede ortaya çıkan kompleks karyotip anomalilerini takip eden hastalık progresyonu ile kaybedilmiştir. Diğer olgularda gözlenen sitogenetik anomaliler KML'de gözlenen sekonder anomaliler içinde nadir tanımlanan sitogenetik anomalilerdir. Sekonder kromozomal anomali gözlenen ancak blastik transformasyon gözlenmeyen 2 olguda klinik takip halen sürmektedir.

Elde edilen veriler KML olgularında uzun süreli sitogenetik takibin tanıda olduğu kadar prognozdaki rolünü de ortaya koymaktadır. KML olgularında Ph¹ kromozomunun moleküler mekanizmaları aydınlatılmış olsa da, tanımlanan sekonder sitogenetik anomalilerin hastalık progresyonu üzerindeki rolü halen tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar KML takibinde sekonder sitogenetik anomalilerin önemini

ortaya koymaktadır.¹¹⁻¹³

KAYNAKLAR

1. Heim S, Mitelman F. Chronic myeloid leukemia. In: Heim S, Mitelman F, eds. *Cancer Cytogenetics*. 2nd ed. New York: Wiley Liss Inc; 1995. p.33-66.
2. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:164-72.
3. Meza Espinoza JP, Cardenas VJ, Gutierrez-Angulo M, Garcia JR. Secondary chromosomal changes in 34 Philadelphia-chromosome-positive chronic myelocytic leukemia patients from the Mexican West. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;148:166-9.
4. Yunis JJ. New chromosome techniques in the study of human neoplasia. *Human Pathol* 1981;1:540-9.
5. Seabright M. Improvement of trypsin method for banding chromosomes. *Lancet* 1973;1:1249-50.
6. Mitelman F. *ISCN guidance for cancer cytogenetics, supplement an international system for human cytogenetic nomenclature*. New York: Basel: S. Karger; 1991. p.7-123.
7. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic myelogenous leukemia. *Science* 1960;132:1497-9.
8. Albert B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Robert K, Walter P. Cancer. In: Albert B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Robert K, Walter P, eds. *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. New York: Garland Science; 2002. p.1313-62.
9. Kurzrock R, Gutterman JU, Talpaz M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 1988;319:990-8.
10. Muehleck SD, McKenna RW, Arthur DC, Parkin JL, Brunning RD. Transformation of chronic myelogenous leukemia: Clinical, morphological and cytogenetic features. *Am J Clin Pathol* 1984;82:1-14.
11. Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolutions of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol* 2002;107:76-94.
12. Alimena G, Dallapiccola B, Gastaldi R, et al. Chromosomal, morphological and clinical correlations in blastic crisis of chronic myeloid leukemia: A study of 69 cases. *Scand J Haematol* 1982;28:103-17.
13. Kantarjian HM, Keating MJ, Talpaz M, et al. Chronic myelogenous leukemia in blast crisis: Analysis of 242 patients. *Am J Med* 1987;83:445-54.