

Miyelodisplastik sendrom olgularında sitogenetik analiz sonuçlarının hasta prognozuna etkisi

Şefik Güran (*), Cengiz Beyan (**), Yusuf Tunca (***), Salih Kozan (***), Deniz Torun (***), Ahmet İfran (**), Kürşat Kaptan (**), Ali Uğur Ural (**), Oral Nevruz (**), Ferit Avcu (**), Türker Çetin (**), Davut Gül (***), Muhterem Bahçe (***)

ÖZET

Sitogenetik incelemeler miyelodisplastik sendromlu hastaların tanısında ve prognozunun değerlendirilmesinde önemli role sahiptir ve tedavi seçiminde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde de önemli bir faktördür. Bu çalışmanın amacı, 2004 ile 2009 yılları arasında izlediğimiz miyelodisplastik sendromlu olgulardaki klasik sitogenetik inceleme sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmektir. Çalışmaya 49'u erkek, yaş ortalaması 54.53 ± 21.23 yıl (aritmetik ortalama \pm standart sapma), yaş dağılımı 20-85 yıl olan toplam 68 olgu dahil edildi. Dört olguda uygun metafaz elde edilemedi. Miyelodisplastik sendrom tanısı alan ve sitogenetik analiz sonucu verilen 64 olgunun sekizinde (%12.50) sitogenetik anomali gözlenmiştir. Çalışmamızda en sık gözlenen anormallik Y kromozomu yokluğu olup, %6.25 sıklıktaydı. Olgularımızın sitogenetik sonuçları Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi risk kategorilerine göre incelendiğinde 58 olgu iyi risk, dört olgu orta risk, iki olgu ise kötü risk kategorisine girdi. Kötü risk ve orta risk kategorisine sahip olgulardan ikisi daha sonra akut miyelositer lösemiye transforme oldu. Sonuç olarak, miyelodisplastik sendromlu olgularda sitogenetik incelemeler hem hastalığın prognozunun belirlenmesinde, hem de tedavi yönünden risk değerlendirmesi yapılmasında önemli bir role sahiptir. Ancak kromozomal incelemeler ile birlikte moleküler tekniklerin de rutin kullanıma girebilmesi, bu hastalara yaklaşımda hekime çok daha fazla yol gösterici olabilecektir.

Anahtar kelimeler: *Miyelodisplastik sendromlar, prognoz, sitogenetik inceleme, tanı, tıbbi tedavi seçimi*

SUMMARY

The effect of cytogenetic analysis results on prognosis in cases with myelodysplastic syndrome

Cytogenetic analysis has a significant role in establishing diagnosis and prognostic evaluation of patients with myelodysplastic syndrome and is an important factor in selecting treatment type and evaluation of treatment response. The aim of this study was to evaluate retrospectively classical cytogenetic analysis results in patients with myelodysplastic syndrome followed between 2004 and 2009. Sixty eight patients with a mean age of 54.53 ± 21.23 years (mean \pm standard deviation), range between 20-85 years and 49 of them as male were enrolled in the study. No metaphase was observed in 4 cases. Cytogenetic abnormalities were detected in 8 out of 64 (12.5%) patients diagnosed to have myelodysplastic syndrome and given cytogenetic analysis result. The most frequent abnormality observed in our study was loss of Y chromosome (-Y) with a rate of 6.25%. Fifty eight patients were in good risk group, 4 patients were in intermediate risk group and 2 patients were in poor risk group on the basis of cytogenetic results classified according to the risk categories of International Prognostic Scoring System. Two of the patients in poor and intermediate prognostic risk groups later transformed to acute myeloid leukemia. As a conclusion, cytogenetic investigations have a significant role in both prognostic evaluation and defining risk factors with regard to treatment in patients with myelodysplastic syndrome. However future routine use of molecular techniques together with classical chromosomal analyses will guide physicians in approaching this patient group.

Key words: *Myelodysplastic syndromes, prognosis, cytogenetic analysis, diagnosis, medical therapy management*

- * GATF Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
- ** GATF Hematoloji Bilim Dalı
- *** GATF Tıbbi Genetik Bilim Dalı
- **** GATA Yüksek Bilim Kurulu Üyesi

Aynı basım isteği: Dr. Şefik Güran, GATF Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Etilik-06018 Ankara

E-mail: sefguran@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 29.03.2010 • **Kabul tarihi:** 09.02.2011

Giriş

Miyelodisplastik sendromlar (MDS) kronik sitopeniler ve anormal hücrel olgunlaşma ile karakterize bir çok heterojen hematolojik durumu içerir. MDS'li olgularda enfeksiyon, kanama ve anemi gibi bulguların yanı sıra, standart tedavilere dirençli akut miyeloblastik lösemi (AML) gelişimi de gözlemlenir. MDS'li olgular 1982'de yayınlanan Fransız-Amerikan ve İngiliz (FAB) sınıflamasına göre veya 2008'de yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre tedavi ve yaklaşımları farklı çeşitli alt gruplarda incelenmektedir (1,2). Sitogenetik incelemeler MDS'li hastaların tanısında ve prognozunun değerlendirilmesinde önemli role sahiptir ve tedavi seçiminde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde de önemli bir faktördür. Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS) MDS'li hastalarda gözlenen sitogenetik anormallikleri üç risk kategorisine ayırır. Normal karyotip, sadece -Y, del(5q), del(20q) iyi prognoz kategorisinde, kompleks yapıda anomaliler (3 veya daha fazla anomali birlikte ise) ile 7. kromozom anomalileri kötü prognoz kategorisinde, diğer tüm kromozomal anomaliler ise orta prognoz kategorisinde değerlendirilir (3).

Bu çalışmanın amacı 2004 ile 2009 yılları arasında izlediğimiz MDS'li olgulardaki sitogenetik inceleme sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 2004 ile 2009 yılları arasında GATF Hematoloji Bilim Dalı'na sitopenileri nedeni ile müracaat eden ve MDS tanısı konularak GATF Tıbbi Genetik Bilim Dalı'ndan sitogenetik araştırma yapılması istenen olgularda retrospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya 49'u erkek, yaş ortalaması 54.53 ± 21.23 yıl (aritmetik ortalama \pm standart sapma), yaş dağılımı 20-85 yaş olan toplam 68 olgu dahil edildi. FAB sınıflamasına göre olguların tamamı MDS'li olup, 2008 yılında yayınlanan WHO sınıflamasına

göre ise 66 olgu MDS'li ve 2 olgu ise miyelodisplastik sendrom/miyeloproliferatif neoplazmlı (MDS/MPN) idi (Tablo I). Dört olguda takip periyodunda AML'ye transformasyon gelişti (Tablo II).

Sitogenetik incelemeler tüm olgularda GTG-bandlama tekniği ile klasik kromozomal inceleme olarak gerçekleştirildi (4,5). Dört olguda uygun metafaz elde edilemedi. Olgularda analiz sonuçları ISCN kataloğuna göre değerlendirildi (6).

Bulgular

Altmış sekiz MDS'li olgunun sekizinde sitogenetik anomali gözlenmiş olup, bu sonuçlar Tablo II'de gösterilmiştir. Çalışmaya 49'u erkek, yaş ortalaması 54.53±21.23 yıl (aritmetik ortalama±standart sapma), yaş dağılımı 20-85 yaş olan toplam 68 olgu dahil edilmiştir. MDS tanısı alan ve sitogenetik analiz sonucu elde edilen 64 olgunun 8'inde (%12.50) sitogenetik anomali gözlenmiştir. Çalışmamızda en sık gözlenen anomallik Y kromozomu yokluğu olup, %6.25 sıklıktadır. Olgularımızın sitogenetik sonuçları IPSS risk kategorilerine göre incelendiğinde, 58 olgu iyi risk (tüm normal karyotip çıkan olgular ve Tablo II'de Olgu no 2 ve 3), dört olgu (Olgu no 1, 5, 7, 8) ise orta risk kategorisindedir. İki olgu taşıdıkları kromozom anomalilerinin ikiden fazla ve kompleks olması nedeni ile kötü risk kategorisindedir (Olgu no 4 ve 6). Olgu no 4'ün daha sonraki hastalık evresi bilinmemektedir. MDS RAEB-2 tanısı alan kötü prognostik kritere sahip olgu ve orta risk kategorisine sahip bir olgu (Olgu no

Tablo I. Olguların farklı sınıflamalara göre dağılımı

<i>FAB Sınıflamasına Göre</i>	<i>WHO Sınıflamasına Göre</i>
56 Miyelodisplastik sendrom+Refrakter anemi	38 Miyelodisplastik sendrom+Tek dizide displazi ile seyreden refrakter sitopeni
1 Miyelodisplastik sendrom+Ring sideroblastlar ile birlikte refrakter anemi	1 Miyelodisplastik sendrom+Ring sideroblastlar ile birlikte refrakter anemi
1 Miyelodisplastik sendrom+Kronik miyelomonositer lösemi	18 Miyelodisplastik sendrom+Çok dizide displazili refrakter sitopeni
10 Miyelodisplastik sendrom+Aşırı blastlı refrakter anemi	1 Miyelodisplastik sendrom/Miyeloproliferatif neoplazm+Düşük blast oranlı kronik miyelomonositer lösemi
	1 Miyelodisplastik sendrom/Miyeloproliferatif neoplazm Kronik miyelomonositik lösemi-2
	6 Miyelodisplastik sendrom+Düşük blast oranlı aşırı blastlı refrakter anemi
	3 Miyelodisplastik sendrom+Aşırı blastlı refrakter anemi-2

Tablo II. Miyelodisplastik sendrom olgularında tespit edilen sitogenetik anomallikler

Olgu no	Sitogenetik anomallik	WHO alt grubu
1.	46,XY [10]/45X,-Y [10]	Miyelodisplastik sendrom+Tek dizide displazi ile seyreden refrakter sitopeni
2.	45,X,-Y [12]	Miyelodisplastik sendrom+Çok dizide displazili refrakter sitopeni
3.	46,XY[4] / 45, X,-Y[3]	Miyelodisplastik sendrom+Çok dizide displazili refrakter sitopeni
4.	Pseudohipodiploidi (Kromozom sayıları 43-45 arası, -Y kromozom anomalisinin klonal olduğu saptandı)	Miyelodisplastik sendrom+Çok dizide displazili refrakter sitopeni
5.	46,XY[13] / 45,XY,-19[3]	Miyelodisplastik sendrom+Çok dizide displazili refrakter sitopeni
6.	Pseudohipodiploidi (Kromozom sayıları 44-45 arası)	Miyelodisplastik sendrom+Aşırı blastlı refrakter anemi-2*
7.	46,XY, add (4)(p16) [6]	Miyelodisplastik sendrom+Düşük blast oranlı aşırı blastlı refrakter anemi*
8.	46,XY, del 17 p13 [3], 48,XY, 4mar [1], 46,XY [8]	Miyelodisplastik sendrom+Çok dizide displazili refrakter sitopeni*

*: AML'ye transforme

6 ve 7) AML'ye transforme olmuştur (Tablo II). Olgu no 6 hastalığın ileri evresinde tekrar sitogenetik analize alınmış ve benzer sonuç elde edilmiştir. Bu olgu ilk tanı evresinden 2 yıl, AML gelişmesinden yaklaşık 6 ay sonra kaybedilmiştir. Olgu no 7'de sitogenetik analiz yapıldıktan hemen sonra AML'ye transformasyon gelişmiş ve olgu iki ay içinde sitogenetik analiz yapılmadan kaybedilmiştir. MDS tanısı ile takip edilen 2 olguda normal karyotip tespit edildiği halde AML'ye transformasyon gözlenmiştir. Olgulardan birisinde takip yapılamamış, bir olgu da AML gelişmesinden 1 ay sonra kaybedilmiştir. Bu olguya ikinci kez sitogenetik analiz uygulanamamıştır.

Tartışma

Klonal kromozomal anomallikler MDS'li olguların %40-70'inde gösterilebilir (3,7-10). Karyotipik değişiklikler daha ciddi hastalığı olan olgularda daha fazla olup, bir seride RAEB'li olguların %76'sında ve transformasyonda aşırı blastlı refrakter anemili (RAEB-T) olguların ise %100'ünde bildirilmiştir (11). Klasik sitogenetik inceleme ile bizim tüm olgularımızda tespit edebildiğimiz kromozomal anomallik oranı %11.8 idi. On RAEB'li olgumuzda ise iki olguda (%20.0) kromozomal anomallik gösterildi. Olgularımızda sitogenetik anomali oranının göreceli olarak düşük olması, olgularımızın büyük oranda RA grubunda olması ile açıklanabilir.

Yüz seksen sekiz MDS'li olguyu içeren bir çalışmada tespit edilen en yaygın anormallikler del(5q) ve monozomi 7 veya del(7q) olup, sırasıyla %12 ve %6 sıklıktadır (11). 1.029 olguyu içeren bir başka çalışmada da %44 olguda anormal karyotip gözlenmiş olup, en sık anormallikler sırasıyla %18, %6, %4 ve %3 olmak üzere kompleks karyotipi, del(5q), trizomi 8 ve del(20q)'dur (9). Bizim çalışmamızda ise en sık anormallik Y kromozomu yokluğu olup, %5.9 sıklıktadır (sadece erkek MDS'li olgularda hesaplandığında %8.2). Y kromozomu yokluğu ile MDS ilişkisi, her iki fenomen de ileri yaş ile ilişkili olduğundan tartışmalıdır (12). Bizim Y kromozomu kaybı tespit etmiş olduğumuz olguların hepsi ileri yaşlı olgulardı (76, 78, 81 ve 85 yaş).

Normal karyotipli olgular akut miyeloblastik lösemiye dönüşüm yönünden daha düşük riske sahiptir. Bir çalışmada normal karyotipli 58 hastanın hiçbirisinde lösemik dönüşüm gözlenmemiştir (11). Özellikle kompleks anormallikler olmak üzere anormal karyotipli olgularda AML gelişimi daha yüksek sıklıkta gözlenmektedir (3,8,11). AML dönüşümü gözlenen dört olgumuzdan ikisinde MDS ön tanısı ile incelenirken kromozomal anormallik tespit edilmiştir. Lösemik transformasyon riski MDS alt grupları ile de ilişkilidir. RA ve RARS'lı olgularda %5-15 iken RAEB ve RAEB-T'li olgularda %40-50 olarak bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda ise 57 RA ve RARS'lı olgudan birisinde AML'ye dönüşüm gözlenirken, 10 RAEB'li olgudan 3'ünde AML'ye dönüşüm gelişmişti (p=0.020).

Yılmaz ve ark. 26 MDS'li hastaya ait sitogenetik anormallikleri yayınlamışlardır (14). Bu çalışmada hem klasik sitogenetik analiz, hem de floresan in situ hibridizasyon (FISH) metodları uygulanmış olup, 5q ve 7q için lokusa özgü problemler kullanılmıştır. Klasik sitogenetik inceleme ile 26 hastadan sadece dördünde anormal karyotip gösterilir iken, ilave teknikler ile normal karyotip bulunmuş olan üç olguda del(5q), iki olguda del(7q) ve bir olguda da monozomi (7) varlığı saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada klasik kromozomal inceleme ile anormallik saptanma oranı %15.4 iken, moleküler sitogenetik tekniklerin ilavesi ile bu oran %38.5 olmuştur. Bu sonuçlar MDS'li hastalarda tanı ve takipte her iki metodun da önemli olduğunu göstermektedir. Klasik sitogenetik ve FISH birlikte kullanılabilirdiği zaman, klinik olarak önemli sitogenetik anormallikleri saptayabilmek mümkün olmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları bizim olgularımızda kromozomal anormallik gösterebilme oranımızın niye düşük olduğunu, niçin AML'ye transforme olan dört olgumuzdan sadece ikisinde kromozomal anormallik saptayabildiğimizi açıklayabilir.

Sonuç olarak, MDS'li olgularda sitogenetik incelemeler hem hastalığın prognozunun belirlenmesinde, hem de tedavi yönünden risk değerlendirmesi yapılmasında önemli bir role sahiptir. Klasik kromozomal incelemeler ile birlikte lokusa özgü problemlerle gerçekleştirilen FISH incelemeleri gibi moleküler tekniklerin de rutin kullanıma girebilmesi, bu hastalara yaklaşımda hekime çok daha fazla yol gösterici olabilecektir.

Kaynaklar

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189-199.
2. Myelodysplastic syndromes. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf, V.2.2010.
3. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-2088.
4. Yunis JJ. New chromosome techniques in the study of human neoplasia. *Human Pathol* 1981; 1: 540-549.
5. Seabright M. Improvement of tyripsin method for banding chromosomes. *Lancet* 1973; 1: 1249.
6. Shaffer LG, Tommerup N. ISCN 2005 An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. 1st Publication, New York: Carger Publication, 2005: 1-120.
7. Steensma DP, List AF. Genetic testing in the myelodysplastic syndromes: molecular insights into hematologic diversity. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 681-698.
8. Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007; 110: 4385-4395.
9. Pozdnyakova O, Miron PM, Tang G, et al. Cytogenetic abnormalities in a series of 1,029 patients with primary myelodysplastic syndromes: a report from the US with a focus on some undefined single chromosomal abnormalities. *Cancer* 2008; 113: 3331-3340.
10. Bacher U, Haferlach T, Kern W, Weiss T, Schnittger S, Haferlach C. The impact of cytomorphology, cytogenetics, molecular genetics, and immunophenotyping in a comprehensive diagnostic workup of myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2009; 115: 4524-4532.
11. Bernasconi P, Alessandrino EP, Boni M, et al. Karyotype in myelodysplastic syndromes: relations to morphology, clinical evolution, and survival. *Am J Hematol* 1994; 46: 270-277.
12. Wong AK, Fang B, Zhang L, Guo X, Lee S, Schreck R. Loss of the Y chromosome: an age-related or clonal phenomenon in acute myelogenous leukemia/myelodysplastic syndrome? *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1329-1332.
13. Le Beau MM, Larson RA. Cytogenetics in myelodysplastic syndromes. Available from: www.UpToDate.com, version 17.3, 2009.
14. Yılmaz Z, Sahin FI, Kizilkilic E, Karakus S, Boga C, Ozdogu H. Conventional and molecular cytogenetic findings of myelodysplastic syndrome patients. *Clin Exp Med* 2005; 5: 55-59.