

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE TANI ANINDA İLAVE KROMOZOMAL ABNORMALİTELER VE VARYANT PHILADEPHIA TRANSLOKASYONLARI; TEK MERKEZ DENEYİMİ

ADDITIONAL CHROMOSOMAL ABNORMALITIES AND VARIANT PHILADEPHIA TRANSLOCATIONS IN NEWLY DIAGNOSED CHRONIC MYELOID LEUKEMIA; A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Çiğdem AYDIN¹, Zafer ÇETİN², Orhan Kemal YÜCEL³, Utku İLTAR⁴, Ozan SALİM³, Sibel BERKER KARAÜZÜM⁵

¹ Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Bucak Sağlık Yüksekokulu, Burdur

² Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

³ Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Antalya

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Antalya

⁵ Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Antalya

Cite this article as: Aydın C, Çetin Z, Yücel OK, İltar U, Salim O, Berker Karaüzüm S. Additional Chromosomal Abnormalities and Variant Philadelphia Translocations in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia; A Single Center Experience. Med J SDU 2019; 26(3): 320-327.

Öz

Amaç

Kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında Philadelphia (Ph) kromozomunun yanında, ilave kromozom anomalilerin varlığı hastalık progresyonu ile ilişkili klonal evrimi göstermektedir. Bu nedenle, geniş hasta serilerinde sitogenetik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi, KML hastalarında tanı kadar, hastalığın prognozu açısından da büyük öneme sahiptir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, KML tanılı 225 hastanın kemik iliği örneklerinden elde edilmiş sitogenetik ve FISH analiz sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular

225 hastanın 15'inde (%6,7) klasik Ph kromozomuna ilave kromozomal abnormalite belirlenmiştir. Bu hastalardan 2'sinde minör rota (%0,9), 10'unda majör rota (%4,4) kromozom anomalileri, ayrıca 3 hastada sıra-

sıyla ilave kromozom anomalisi olarak t(8;19), t(5;7) ve 16.kromozomun kaybı gözlenmiştir. İlave kromozomal abnormaliteler içerisinde en yaygın olarak ikinci bir Ph kromozomunun varlığı ve bunu takiben 8 ve 19 numaralı kromozomların trizomisi belirlenmiştir. 225 hastanın 7'sinde (%3,1) ise varyant philadelphia kromozom translokasyonu gösterilmiştir ve bu varyant translokasyonlardan t(X;9;22)(p11.4;q34;q11) ve t(20;9;22)(p13;q34;q11) ise bizim çalışmamızda ilk kez rapor edilmiştir.

Sonuç

Çalışmamızda sonuç olarak, t(9;22) translokasyonuna ilave kromozom abnormalitelerinin ve varyant Ph translokasyonlarının KML kliniği ile ilişkisi ve literatüre göre değerlendirilmesi yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Miyeloid Lösemi, KML, İlave Kromozom Anomalileri, Varyant Philadelphia Translokasyonu

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: sibelberkerkarazum@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 03.03.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 03.05.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Abstract

Objective

In addition to the Philadelphia (Ph) chromosome in patients with chronic myeloid leukemia (CML), the presence of additional chromosomal abnormalities indicates clonal evolution associated with disease progression. Therefore, the evaluation of cytogenetic analysis results in large patient series is of great importance in terms of prognosis of the disease as well as diagnosis in CML patients.

Material and Method

In this study, cytogenetic and FISH analysis results of bone marrow samples of 225 CML patients were analyzed retrospectively.

Results

In 15 of 225 patients (6.7%), additional chromosomal abnormalities to classical Ph chromosome were detected. Of these patients, 2 had minor rota (0.9%), 10

had major rota (4.4%) chromosomal anomalies, and 3 had additional chromosomal anomaly t(8;9), t(5;7) and loss of chromosome 16 were observed. Most commonly, the presence of a second Ph chromosome, followed by the trisomy of chromosomes 8 and 19 was determined among additional chromosomal abnormalities. In 7 of 225 patients (3.1%), variant Philadelphia chromosome translocation was shown and from these variant translocations t(X;9;22)(p11.4;q34;q11) and t(20;9;22)(p13;q34;q11) has been reported for the first time in our study.

Conclusion

As a result, in our study, the association of additional chromosomal abnormalities and variant Ph translocations with CML clinic and evaluation according to the literature were made.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia, CML, Additional Chromosomal Abnormalities, Variant Philadelphia Translocation

Giriş

Kronik Miyeloid Lösemi (KML), farklılaşmanın tüm aşamalarında miyeloid seri hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasına yol açan, BCR-ABL füzyon onkogeni ile karakterize, bir miyeloid neoplazmdir (1). Füzyon onkogeni, 1960 yılında Nowell ve Hungerford tarafından keşfedilen ve Philadelphia (Ph) kromozomu olarak bilinen, (9;22)(q34;q11) resiprokal translokasyonunun bir sonucudur (2).

Klinik olarak KML; kronik faz, akselere faz ve blastik faz olmak üzere üç farklı aşamada ilerlemektedir (3,4). Çoğu hasta kronik evrede tanı almaktadır (2). Son çalışmalar, ilave sitogenetik aberasyonların KML hastalarında kronik fazdan, akselere faz ve blastik faza doğru ilerlemesi ile sonuçlandığını göstermiştir (5, 6). Ph kromozomuna ek olarak rastgele olmayan kromozomal anormalliklerin ortaya çıkması, KML'de iyi bilinmekte ve klonal evrim olarak adlandırılmaktadır. Bu bulguların varlığının hastalığın ilerlemesinin bir göstergesi olduğu ve yüksek proliferatif KML progenitörlerinin genetik kararsızlığını yansıttığı düşünülmektedir. Klonal evrim sıklığı KML'nin ilerlemesi ile paralellik göstermekte ve akselere fazda %30, blast fazda ise %80'e varan oranlara çıkmaktadır. Yaklaşık %5 ile %10 arasında ise, kromozom 9 ve 22'ye ilave olarak bir veya daha fazla kromozom bölgesinin yer almasıyla oluşan varyant Ph translokasyonu görülmektedir (7).

Az sayıda hastada görülen ilave sitogenetik anomaliler ise majör ve minör rota kromozomal anomaliler olarak ayrılmaktadır. Trizomi 8, ikinci bir Ph kromozomu, izokromozom 17q ve trizomi 19 gibi majör rota ilave sitogenetik anomalilerin varlığı, hastaların sağ kalımı üzerinde olumsuz etkili olarak bildirilmektedir. Minör rota olanlar ise daha az dikkate alınmıştır. Mitelman tarafından beş sayısal anomali (-7, -17,+17, +21 ve -Y) ve bir yapısal anomali (t (3;21) (q26;q22)) olmak üzere altı minör rota kromozom anomalisi tanımlanmıştır. Mitelman tarafından ileri sürülen bu sınıflandırma, sadece ilave sitogenetik anomalilerin sıklığına dayanır (8-10). Kronik Myeloid Lösemi'de kronik fazda ilave sitogenetik anomalilerin sıklığı %5 civarında iken akselere faz ve blastik krizde %50-80'e çıkmaktadır (11). Bu ilave sitogenetik anomalilerin saptanmasının, hastaları iyi ve kötü prognostik gruplara ayırma ve onlara uygun tedavi seçenekleri sunmada önemli olabileceği düşünülmektedir.

Philadelphia kromozomunun varlığı, lökomogenezde öncü bir olay olarak kabul edilmesine rağmen, ilave sitogenetik aberasyonların kazanılmasının hastalık progresyonunda önemli bir etkiye sahip olabileceği düşünüldüğünden (6), son yıllarda yapılan çalışmalar, tanı ve tedavi sırasında yapılacak olan sitogenetik analizlerin, hastalığın prognozunu belirlemede ki rolünü öne çıkarmaktadır. Diğer taraftan varyant Ph translokasyonlarının, KML tanılı olgulardaki klinik ve prognostik önemi yeteri kadar tanımlanamamıştır (7). Bu retrospektif çalışmada, geniş bir KML hasta seri-

sinde tanı anında Philadelphia kromozomuna ilave sitogenetik anomaliler ve varyant Philadelphia translokasyonlarının ülkemizdeki sıklığı ve tiplerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

Bu çalışmada, 2001 ile 2018 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genetik Tanı merkezi veri tabanında kayıtları bulunan, konvensiyonel sitogenetik ve FISH analizleri gerçekleştirilmiş toplam 225 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan kemik iliği aspirasyonu esnasında onam formu alındı. KML tanılı 225 hasta içerisinde t(9;22) translokasyonuna ilave kromozom bulguları olan 15 olgu; varyant Ph kromozomu belirlenen 7 olgu olmak üzere toplam 22 hasta bu çalışmada ayrıntılı olarak değerlendirildi.

Konvensiyonel Sitogenetik

Hastalara ait kemik iliği örnekleri Chromosome kit M (EuroClone, Milano, İtalya) besi ortamı kullanılarak kültüre edildi. Mitotik indeksi arttırmak ve yüksek bant seviyesi elde edebilmek için Synchronet (EuroClone, Milano, İtalya) üreticinin protokolüne uygun olarak kullanıldı. Kemik iliği hücre kültürleri, 37 ° C'de 24 veya 48 saat olacak şekilde inkübe edildi. Kolşemid çözümü (0,1 µg/ml) (Gibco, ABD), kültür sonlanmasından 30 dakika önce ilave edildi ve daha sonra harvest aşamasına geçildi. Standart sitogenetik yöntemleri kullanılarak hazırlanan preparatlara Giemsa bantlaması yapılarak metafaz kromozomları analiz edildi. Mümkün olduğu sürece en az 20 metafaz analiz edildi. Karyotipler "International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN 2016)" e uygun olarak rapor edildi (12).

Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH)

FISH çalışmaları, konvensiyonel sitogenetik için hazırlanmış kemik iliği slaytları üzerinde üreticinin

talimatlarına uygun olarak gerçekleştirildi ve BCR (22q11.23)/ABL (9q34) Dual Color Dual Fusion BCR/ABL translocation probu (Cytocell, Cambridge, İngiltere) kullanıldı. FISH sinyallerinin değerlendirilmesi, Metafer 4 (sürüm 3.9.0 MetaSystems GmbH, Altlusheim, Almanya) yazılımına sahip bir Floresan Mikroskop (Axio Imager. M1. Carl Zeiss, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. Her slayttan en az 400 interfaz analiz edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen KML tanısı almış 225 hastanın 130'u (%57,8) erkek, 95'i (%42,2) kadındı (erkek: kadın oranı: 1,36:1). Toplam 225 hastanın 162'si (%72) ilave kromozomal abnormaliteler ve varyantlar olmaksızın klasik t(9;22)(q34;q11) translokasyonuna sahipti. Ayrıca, bu hastaların sitogenetik ve FISH bulguları Tablo 1'de özetlenmiş ve tanı anında hastaların ortalama yaşı gruplara göre verilmiştir.

225 hastanın 15'inde (%6,7) klasik Ph kromozomuna ilave olarak ek kromozomal abnormaliteler gözlemlendi (Tablo 2). Bu 15 hastadan 2'sinde minör rota (%0,9) ve 10'unda ise majör rota (%4,4) kromozom anomalileri gözlemlendi. Ayrıca, 1 hastada t(8;19), 1 hastada t(5;7) dengeli translokasyonu ve 1 hastada da 16 numaralı kromozomun kaybı gözlemlendi. İlave kromozomal abnormaliteler içerisinde en yaygın olarak ikinci bir Ph kromozomunun varlığı ve bunu takiben 8 ve 19 numaralı kromozomların trizomisi belirlendi.

FISH ile atipik sinyal paterni gözlenen 225 hastanın 7'sinde (%3,1) konvensiyonel sitogenetik analiz ile varyant Philadelphia kromozom translokasyonu belirlendi. Varyant Ph translokasyonlu hastaların 4'ü erkek 3'ü kadındı ve ortalama yaş 36,3 olarak belirlendi (Tablo 1). Tanı anında sitogenetik analiz ile belirlenen varyant Ph translokasyonlarının tümü resiprokal ve üç kromozomu kapsayan kompleks translokasyonlardı. Varyant Ph translokasyonlarının kromozomal kırık

Tablo 1

KML tanısı alan 225 olgunun sitogenetik ve FISH bulgularına göre dağılımı

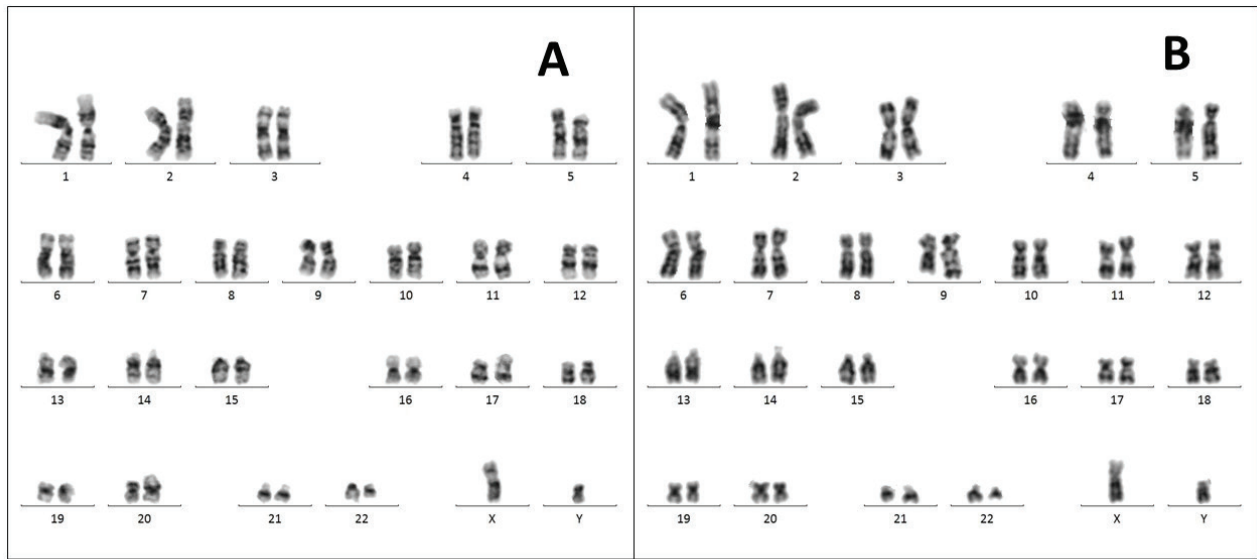
	Toplam	t(9;22)	t(v;22)	+7, +8, i(17),+21, -Y	Double Ph	Kompleks Kromozom Anomalileri	ASS del
Olgu sayısı	225	162(%72)	7(%3,1)	8(%3,5)	11(%4,8)	13(%5,7)	24(%10,6)
Ortalama Yaş	48,07	48,2	36,3	45,8	56,5	42,6	47,5
Erkek	130	90	4	4	7	7	18
Kadın	95	72	3	4	4	6	6

Tablo 2 Varyant Philadelphia translokasyonlu KML vakalarının sitogenetik sonuçları

Olgu No	Yaş/Cinsiyet	Karyotip	Faz	Tedavi	Sağkalım
1	33/E	46,XY,t(2;9;22)(q31;q34;q11)[8]	-	Imatinib	-
2	47/K	46,XX,t(9;22;21)(q34;q11;q22)[10]	Kronik	Imatinib, Dasatinib	Ex
3	50/K	46,XX,t(1;9;22)(p36;q34;q11)[15]	Kronik	Imatinib, Nilotinib	4 ay
4	36/E	46,XY,t(9;22;20)(q34;q11;q13)[4]/46,XY[21]	Kronik	Imatinib, Dasatinib	81 ay
5	28/E	46,Y,t(X;9;22)(p11.4;q34;q11)[15]	Kronik	Imatinib, Nilotinib	73 ay
6	24/K	46,XX,t(9;22;12)(q34;q11;q13),inv(10)(q21.1q22.3)[11]	Kronik	Imatinib, Nilotinib	80 ay
7	78/E	46,XY,t(20;9;22)(p13;q34;q11)[30]	Kronik	Imatinib	24 ay

noktaları 9q34 ve 22q11 kırık noktalarına ilave olarak 1p26, 2q31, 12q13, 20p13, 20q13, 21q22 ve Xp11.4 bölgelerini içermektedir (Tablo 3). Bir hastanın klinik takip bilgileri mevcut değil iken 1 hasta ise takip sürecinde kaybedildi. Diğer 5 hastada ise takip süreci 4-81 ay arasında değişmekteydi ve Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKİ'ler) (Imatinib başarısızlığı durumunda hasta da Imatinib ve Dasatinib/Nilotinib) terapötik ajanlar

olarak kullanıldı. Variant Ph kromozomu ile hastalık fazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Varyant Ph kromozoma sahip 6 hastanın da (%85,7) tanı anında kronik fazda olduğu belirlendi. Sırasıyla 5 ve 7 nolu vakada gözlenen t(X;9;22) (p11.4;q34;q11) ve t(20;9;22)(p13;q34;q11) varyant translokasyonları ise bizim çalışmamızda ilk kez rapor edildi (Şekil 1).



Şekil 1.

A) 7 nolu vakaya ait karyotip 46,XY,t(20;9;22)(p13;q34;q11)

B) 5 nolu vakaya ait karyotip 46,Y,t(X;9;22)(p11.4;q34;q11)

Tablo 3

İlave kromozom abnormalitelerine sahip KML vakalarının sitogenetik sonuçları

Olgu No	Yaş/ Cinsiyet	Karyotip	Faz	Tedavi	Sağkalım
1	34/K	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[7]/50,XX,+4,+6,+7,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)(q34;q11)[2]	-	-	-
2	40/E	50,XY,t(9;22)(q34;q11),+8,+14,+19,+21[15]	-	-	-
3	55/E	49,XY,+Y,+8,t(9;22)(q34;q11),+19[7]/46,XY[2]	Akselere	Imatinib	39.ay ex
4	42/E	49,XY,t(9;22)(q34;q11),+15,+21,+der(22)t(9;22)(q34;q11)[11]/47,XY,t(9;22)(q34;q11),+21[9]/46,XY[5]	Kronik	Imatinib, Dasatinib	15 ay
5	55/K	80,XX,+X,+3,+4,+4,+4,+5,+5,+6,+7,+7,+9,t(9;22;?)(q34;q11;?)+11,+11,+12,+12,+12,+14,+15,+15,+15,+15,+16,+16,+16,+17,+17,+i(17)q10,+18,+19,+20,+21,+21,+21,+22[9]/46,XX,t(9;22;?)(q34;q11;?),i(17)(q10)[8]	-	-	-
6	26/K	46,XX,t(8;19)(q24;q13),t(9;22)(q34;q11)[6]/46,XX[64]	Kronik	Imatinib	15 ay
7	42/K	46,XX,t(9;22)(q34;q11),i(17)(q10)[15]	-	-	-
8	29/K	47,XX,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)(q34;q11)[12]	Blastik	-	-
9	55/K	45,XX,-7,t(9;22)(q34;q11)[12]	-	-	-
10	21/K	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[7]/45,XX,t(9;22)(q34;q11),-16[3]	Kronik	Imatinib, Dasatinib	91 ay
11	56/E	45,X,-Y,t(9;22)(q34;q11)[10]	Kronik	Imatinib	101 ay
12	35/K	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[35]/46,XX,t(5;7)(q11;q22),t(9;22)(q34;q11)[2]	-	Imatinib	-
13	65/E	46,XY,t(3;3)(q29;q23),t(4;11)(q21;q23),t(9;22)(q34;q11),t(11;18)(q10;q10)[24]/48,XY,t(3;3)(q29;q23),t(4;11)(q21;q23),t(9;22)(q34;q11),t(11;18)(q10;q10),+13,+der(22)t(9;22)(q34;q11)[1]	Akselere	Imatinib, Dasatinib, Nilotinib	46.ay ex
14	78/E	47,XY,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)(q34;q11)[8]/46,XY[17]	-	Imatinib, Nilotinib	Ex
15	34/E	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[11]/47,XY,+8,t(9;22)(q34;q11)[3]	Akselere	Imatinib, Dasatinib	70 ay

Sonuç

Retrospektif olarak yapmış olduğumuz bu çalışmada, ilave kromozomal abnormalitelerin sıklığı %6,7 olarak belirlendi. Bu oran, Fabarius ve arkadaşları tarafından tanı anında 1151 hastayı içeren, geniş serili bir çalışmada rapor edilmiş %6,9'luk oran ile uyumlu olarak belirlenmiştir (13). İtalyan bir çalışma grubu tarafından 378 hastada yapılan çalışmada ilave kromozomal abnormalite oranı %5,6 olarak belirlenmiştir (14). İlave kromozomal abnormalitelerin sıklığının %15-17 aralığında verildiği bazı çalışmalar da mevcut olmakla birlikte, bu çalışmalarda varyant translokasyonlu hastalarda aynı grup içinde değerlendirilmiştir (6,7,15).

Tanı anında ve TKİ tedavisi esnasında ilave kromozomal abnormalitelerin varlığının, tedavi başarısızlığı ve/veya ileri evreye transformasyonun (akselere veya blast) habercisi olabileceği düşünülmektedir (16). KML hastalarında, ilave kromozomal abnormalitelerinden major rota kromozom abnormaliteleri trizomi 8, ikinci bir Ph kromozom varlığı (t(9;22)(q34;q11)x2), izokromozom 17 (i(17)(q10)) ve trizomi 19'dur. Daha az yaygın olarak gözlenen minör rota kromozom abnormaliteleri ise monozomi 7, monozomi 17, trizomi 21, Y kromozom kaybı ve t(3;21)(q26;q22) translokasyonunu kapsamaktadır (17,18). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre, ilave kromozomal abnormalitelerin varlığı ileri evre için bir kriter olarak kabul edilmemekte, ancak imatinib tedavisi sırasında

ilave kromozomal abnormalitelerin ortaya çıkması ise bir tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmektedir (19). Ancak, European Leukemia-Net (ELN) ise tanıda ilave kromozomal abnormalitelerinin varlığının yakın izlemi gerektiren bir uyarı ve bir kötü prognostik faktör olarak düşünülmesi gerektiğini önermektedir (20). Major rota ve minör rota kromozom abnormaliteleri bizim hasta grubumuzda sırasıyla %4,4 ve %0,9 olarak gözlemlendi. Major rota kromozomal abnormaliteler içerisinde en yaygın olarak ikinci bir Ph kromozomunun varlığı ve bunu takiben 8 ve 19 numaralı kromozomların trizomisi olarak belirlendi. Minör rota kromozom abnormalitelerinde ise monozomi 7 ve izokromozom 17'nin varlığı gözlemlendi. Bir minör rota abnormalite olarak kabul edilen Y kromozom kaybına ise sadece 1 hastada rastlandı. Y kromozom kaybı ileri yaş ile ilişkili olabileceği gibi, bazı çalışmalar KML'de Y kromozom kaybının önemli olabileceğini işaret ederken (14), bazı çalışmalar hastalık ve bu abnormalite arasında bir ilişkinin olmadığını savunmaktadır (13).

Bu çalışmada tanımlanan majör ve minör rota kromozom anomalileri tüm olgularda Kronik faz tanısı sırasında belirlenmiş olup, hasta takipleri tam olmadığından bu bulguların kötü prognostik belirteç olup olmadıkları değerlendirilememiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada, varyant Ph kromozomu hastaların %3,1'inde gözlemlendi. Bizim belirlediğimiz oran, KML'de daha önce rapor edilen %5-10 oranına göre daha düşüktü (21-24). Eyüpoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu 180 hastayı kapsayan çalışmada rapor ettikleri %2,7'lik varyant Ph kromozom oranı ise bizim oranımız ile uyumlu olarak değerlendirildi (25). Yedi hastada belirlenen varyant Ph translokasyonların tümü resiprokal ve üç kromozomu kapsayan translokasyonlardı. Varyant Ph translokasyonlarının kromozomal kırık noktaları 1p26, 2q31, 12q13, 20q13, 20p13, 21q22 ve Xp11,4 bölgelerini içermekteydi. Spesifik kırık noktalarının kümelendiği bir bölge belirlenmezken, mevcut varyant translokasyonlardan t(2;9;22)(q31;q34;q11), 2 vakada (26,27), t(9;22;21)(q34;q11;q22), 4 vakada (22,28,29), t(9;22;20)(q34;q11;q13), 4 vakada (30-32) ve t(9;22;12)(q34;q11;q13), 6 vakada (33-35) daha önce yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir. Hasta grubumuz içinde 3 nolu vakada gözlenen t(1;9;22)(p36;q34;q11) translokasyonu ise bugüne kadar 19 vakada gösterilmiştir (13,24,26,32,35-45). Sırasıyla 5 ve 7 nolu vakada gözlenen t(X;9;22)(p11.4;q34;q11) ve t(20;9;22)(p13;q34;q11) varyant translokasyonları ise bizim çalışmamızda ilk kez rapor edilmiştir. Hastalarımızda tanı anında varyant translokasyonun varlığı ile hastalık fazı arasında bir ilişki gözlenmiştir. Yedi hastadan klinik bilgilerine ulaşılan 6 hastanın tümün-

de (%85,7) kronik faz tanılı iken varyant translokasyonlar belirlenmiştir.

Safaei ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kronik faz KML ve varyant translokasyonlar arasında ilişki gösterilmiştir (6). Bizim çalışmamızda da varyant translokasyon gözlenen 7 olgunun 6'sının klinik bilgilerine ulaşılmış ve tümünde kronik faz tanısı aldıkları anda varyant translokasyon belirlenmiştir. Bu bulgular Safaei ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemektedir. Ayrıca, klinik takip sürecinde 2 nolu hastanın ölümü ve diğer hastalarda İmatinibe yanıtızlık; tedavi başarısını varyant Ph translokasyonlarının olumsuz etkilediğini göstermektedir.

Sonuç olarak, son yıllarda moleküler tanı yöntemlerinin hızla konvansiyonel yöntemlerin yerini almasına rağmen, bu çalışma ile KML'de, ilave kromozom anomalilerinin ve varyant Ph translokasyonlarının gösterilebilmesi için hala sitogenetik analiz gerekliliği ve sitogenetik analiz "altın standart" olduğu desteklenmektedir.

Kaynaklar

1. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007;370:342-50.
2. Crisan AM, Coriu D, Arion C, Colita A, Jordan C. The impact of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis and during therapy with tyrosine kinase inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *J Med Life*. 2015 Oct-Dec;8(4):502-8.
3. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, O'Brien S, Rios MB, Shan J et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003;101(10): 3794-3800.
4. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Blasdel C, Farnsworth M, Kurilik G, Hsieh YC et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. *Blood*. 2004;103(2):451-455.
5. Skorski T. BCR/ABL, DNA damage and DNA repair: Implications for new treatment concepts. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(4):610-614.
6. Safaei A, Monabati A, Safavi M, Atashabparvar A, Hosseini M. Additional cytogenetic aberrations in chronic myeloid leukemia: a single-center experience in the Middle East. *Blood Res*. 2018 Mar;53(1):49-52. doi: 10.5045/br.2018.53.1.49.
7. Syed NN, Usman M, Adil S, Khurshid M. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2008 Jul-Sep;1(3):166-70.
8. Mitelman F, Levan G, Nilsson PG, Brandt L. Nonrandom karyotypic evolution in chronic myeloid leukemia. *Int J Cancer*. 1976;18(1):24-30.
9. Mitelman F. The Cytogenetic Scenario of Chronic Myeloid Leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1993; 11(s1):11-15.
10. Millot F, Dupraz C, Guilhot J, Suttrop M, Brizard F, Leblanc T et al. Additional cytogenetic abnormalities and variant t(9;22) at the diagnosis of childhood chronic myeloid leukemia: The experience of the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in Children and Adolescents. *Cancer*. 2017 Sep 15;123(18):3609-3616. doi: 10.1002/cncr.30767.
11. Bacher U, Haferlach T, Hiddemann W, Schnittger S, Kern W,

- Schoch C. Additional clonal abnormalities in Philadelphia-positive ALL and CML demonstrate a different cytogenetic pattern at diagnosis and follow different pathways at progression. *Cancer Genet Cytogenet.* 2005 Feb;157(1):53-61.
12. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M. ISCN 2016: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2016) Cytogenetic and Genome Research 2016, Vol. 149, No. 1-2 1st Edition
 13. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Müller MC, Hanfstein B, Haferlach C et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood.* 2011 Dec 22;118(26):6760-8. doi: 10.1182/blood-2011-08-373902
 14. Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, Baldazzi C, Gugliotta G, Iacobucci I et al; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Working Party on CML. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood.* 2012;120: 761-767.
 15. O'Dwyer ME, Gatter KM, Loriaux M, Druker BJ, Olson SB, Magenis RE et al. Demonstration of Philadelphia chromosome negative abnormal clones in patients with chronic myelogenous leukemia during major cytogenetic responses induced by imatinib mesylate. *Leukemia* 2003;17: 481-7.
 16. Melo JV, Barnes DJ. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2007 Jun;7(6):441-453. doi: 10.1038/nrc2147.
 17. Anastasi J, Feng J, Le Beau MM, Larson RA, Rowley JD, Vardiman JW. The relationship between secondary chromosomal abnormalities and blast transformation in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia.* 1995 Apr;9(4):628-633.
 18. Kantarjian HM, Keating MJ, Smith TL, Talpaz M, McCredie KB. Proposal for a simple synthesis prognostic staging system in chronic myelogenous leukemia. *Am J Med.* 1990 Jan;88(1):1-8.
 19. Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal. *Cancer.* 2006;106:1306-1315.
 20. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF et al. European Leukemia-Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia:2013. *Blood.* 2013;122:872-884.
 21. Albano F, Specchia G, Anelli L, Zagaria A, Storlazzi CT, Buquicchio C et al. Genomic deletions on other chromosomes involved in variant t(9;22) chronic myeloid leukemia cases. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;36:353-60. 12.
 22. El-Zimaity MM, Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Garcia-Manero G et al. Results of imatinib mesylate therapy in chronic myelogenous leukaemia with variant Philadelphia chromosome. *Br J Haematol* 2004;125:187-95.
 23. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, Baldazzi C, Stacchini M, Gugliotta G et al. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood.* 2011;117:6793-6800.
 24. Gorusu M, Benn P, Li Z, Fang M. On the genesis and prognosis of variant translocations in chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007;173:97-106.
 25. Eyüpoğlu D, Bozkurt S, Haznedaroğlu İ, Büyükaşık Y, Güven D. The impact of variant Philadelphia chromosome translocations on the clinical course of chronic myeloid leukemia. *Turk J Haematol* 2016;33:60-5.
 26. Legues ME, Encina A, Valenzuela M, Palma T, Undurraga MS. Cytogenetic and molecular characteristics of 25 Chilean patients with a variant Ph translocation. *Cancer Genet.* 2011 Jul;204(7):410-2. doi: 10.1016/j.cancergen.2011.06.004.
 27. Turchini MF, Geneix A, Delarocque A, Mathe O, Carsuza D, Malet P. Translocation (2;9;22) in chronic myelogenous leukemia (CML). *Cancer Genet Cytogenet.* 1984 Feb;11(2):221-2.
 28. Guillaume B, Ameye G, Libouton JM, Dierlamm J, Vaerman JL, Straetmans N et al. Chronic myeloid leukemia with a rare variant Philadelphia translocation; t(9;22;21)(q34;q11;q22). *Cancer Genet Cytogenet.* 2000 Jan 15;116(2):166-9.
 29. Jeandidier E, Dastugue N, Mugneret F, Lafage-Pochitaloff M, Mozziconacci MJ, Herens C et al.; Groupe Français de Cyto-génétique Hématologique (GFCH). Abnormalities of the long arm of chromosome 21 in 107 patients with hematopoietic disorders: a collaborative retrospective study of the Groupe Français de Cyto-génétique Hématologique. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006 Apr 1;166(1):1-11.
 30. Dube I, Dixon J, Beckett T, Grossman A, Weinstein M, Benn P et al. Location of breakpoints within the major breakpoint cluster region (bcr) in 33 patients with bcr rearrangement-positive chronic myeloid leukemia (CML) with complex or absent Philadelphia chromosomes. *Genes Chromosomes Cancer.* 1989 Vol 1:106-111
 31. Naumann S, Decker HJ. Genesis of variant Philadelphia chromosome translocations in chronic myelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 2003 Nov;147(1):18-22.
 32. Richebourg S, Eclache V, Perot C, Portnoi MF, Van den Akker J, Terré C et al.; Fi-LMC Group. Mechanisms of genesis of variant translocation in chronic myeloid leukemia are not correlated with ABL1 or BCR deletion status or response to imatinib therapy. *Cancer Genet Cytogenet.* 2008 Apr 15;182(2):95-102. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2008.01.005.
 33. Costa D, Carrió A, Madrigal I, Arias A, Valera A, Colomer D et al. Studies of complex Ph translocations in cases with chronic myelogenous leukemia and one with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006 Apr 1;166(1):89-93.
 34. Hsiao HH, Liu YC, Tsai HJ, Hsu JF, Yang WC, Chang CS, Lin SF. Additional chromosome abnormalities in chronic myeloid leukemia. *Kaohsiung J Med Sci.* 2011 Feb;27(2):49-54. doi: 10.1016/j.kjms.2010.09.001.
 35. Reid AG, Huntly BJ, Grace C, Green AR, Nacheva EP. Survival implications of molecular heterogeneity in variant Philadelphia-positive chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2003 May;121(3):419-27.
 36. Bennour A, Sennana H, Laatiri MA, Elloumi M, Khelif A, Saad A. Molecular cytogenetic characterization of variant Philadelphia translocations in chronic myeloid leukemia: genesis and deletion of derivative chromosome 9. *Cancer Genet Cytogenet.* 2009 Oct;194(1):30-7. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2009.05.010.
 37. Costa D, Carrió A, Madrigal I, Arias A, Valera A, Colomer D et al. Studies of complex Ph translocations in cases with chronic myelogenous leukemia and one with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006 Apr 1;166(1):89-93.
 38. Dubé I, Dixon J, Beckett T, Grossman A, Weinstein M, Benn P et al. Location of breakpoints within the major breakpoint cluster region (bcr) in 33 patients with bcr rearrangement-positive chronic myeloid leukemia (CML) with complex or absent Philadelphia chromosomes. *Genes Chromosomes Cancer.* 1989 Sep;1(1):106-11.
 39. Duhoux FP, Ameye G, Lambot V, Herens C, Lambert F, Raynaud S et al. Refinement of 1p36 alterations not involving PRDM16 in myeloid and lymphoid malignancies. *PLoS One.* 2011;6(10):e26311. doi: 10.1371/journal.pone.0026311.
 40. Fabarius A, Kalmanti L, Dietz CT, Lauseker M, Rinaldetti S, Haferlach C et al. Impact of unbalanced minor route versus major route karyotypes at diagnosis on prognosis of CML. *Ann Hematol.* 2015 Dec;94(12):2015-24. doi: 10.1007/s00277-015-2494-9.
 41. Lee SE, Choi SY, Bang JH, Kim SH, Jang EJ, Byeun JY et al. The long-term clinical implications of clonal chromosomal abnormalities in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Cancer Genet.* 2012 Nov;205(11):563-71. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.09.003.

42. Markovic VD, Bouman D, Bayani J, Al-Maghrabi J, Kamel-Reid S, Squire JA. Lack of BCR/ABL reciprocal fusion in variant Philadelphia chromosome translocations: a use of double fusion signal FISH and spectral karyotyping. *Leukemia*. 2000 Jun;14(6):1157-60.
43. Meza Espinoza JP, Judith Picos Cárdenas V, Gutiérrez-Angulo M, González García JR. Secondary chromosomal changes in 34 Philadelphia-chromosome-positive chronic myelocytic leukemia patients from the Mexican West. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004 Jan 15;148(2):166-9.
44. Yehuda O, Abeliovich D, Ben-Neriah S, Sverdlin I, Cohen R, Varadi G et al. Clinical implications of fluorescence in situ hybridization analysis in 13 chronic myeloid leukemia cases: Ph-negative and variant Ph-positive. *Cancer Genet Cytogenet*. 1999 Oct 15;114(2):100-7.
45. Van der Plas DC, Hermans AB, Soekarman D, Smit EM, de Klein A, Smadja N et al. Cytogenetic and molecular analysis in Philadelphia negative CML. *Blood*. 1989 Mar;73(4):1038-44.

